

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И  
ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН  
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.П. Колосов, В.А. Добрых,  
А.Н. Одиреев, М.Т. Луценко

ДИСПЕРГАЦИОННЫЙ  
И МУКОЦИЛИАРНЫЙ ТРАНСПОРТ  
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Владивосток

Дальнаука

2011

УДК 612.235:616.2  
ББК 54.12  
К 61

*Колосов В.П., Добрых В.А., Одириев А.Н., Луценко М.Т. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания. Монография.* – Владивосток: Дальнаука, 2011. – 276 с.

В монографии изложены современные представления о сути и предназначении ключевых защитных механизмов дыхательной системы – диспергационного и мукоцилиарного транспорта в норме и при патологии органов дыхания. Представлены результаты собственного комплексного клинико-морфофункционального исследования, посвященного вопросам диагностики и значения этих транспортных систем в клинической практике. Подробно рассмотрены методы оценки диспергационного транспорта и особенности его функционирования в клинических условиях, способы коррекции процессов диспергирования при хронических неспецифических заболеваниях легких. С использованием модели больных бронхиальной астмой определены роль и место мукоцилиарной системы в достижении контроля заболевания, установлено прогностическое значение мукоцилиарной недостаточности в формировании фармакотерапевтически неконтролируемого течения астмы, научно обоснована и разработана совокупность критериев и способов диагностики мукоцилиарной недостаточности, прогнозирования контроля бронхиальной астмы. Раскрыта потенциальная возможность использования некоторых препаратов для базисной терапии астмы с целью коррекции мукоцилиарной недостаточности.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей смежных специальностей, научных работников в области респираторной медицины.

Ил. 61, табл. 75, библи. 388.

*Научный редактор:* Ю.М. Перельман, д-р мед. наук, профессор.

*Рецензент:* С.В. Нарышкина, д-р мед. наук, профессор.

*Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases.* – Vladivostok: Dalnauka, 2011. – 276 p.

The paper deals with the modern conception about the core of key protective mechanisms of the respiratory system, i.e. dispergation and mucociliary transport in the norm and at the pathology of respiratory apparatus. There are results of personal complex clinical and morphofunctional research devoted to the questions of diagnostics and importance of these transport systems in clinical practice. The methods of dispergation transport evaluation and peculiarities of its functioning in clinical conditions as well as the ways of dispergation processes correction at non-specific pulmonary diseases are presented in detail. Using models of patients with bronchial asthma, the role and place of mucociliary system in the achievement of the disease control are defined, the prognostic significance of mucociliary insufficiency in the formation of pharmacologically and therapeutically uncontrolled asthma clinical course is established, the total of criteria and methods of mucociliary insufficiency diagnostics and prognostication of bronchial asthma control are scientifically justified and developed. A potential of some drugs application in basic asthma therapy aimed at mucociliary insufficiency correction is shown.

The paper is for pulmonologists, general practitioners, scientists in the area of respiratory medicine.

Ill. 61, tabl. 75, bibl. 388.

Утверждено к печати решением Ученого совета Учреждения Российской академии медицинских наук Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН (№ 5 от 09.06.2011 г.)

ISBN 978-5-8044-1228-0

© Колосов В.П., Добрых В.А.,  
Одириев А.Н., Луценко М.Т., 2011  
© Дальнаука, 2011

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	– бронхиальная астма
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БАЛЖ	– бронхоальвеолярная лаважная жидкость
БФС	– бронхофиброскопия
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ИАЭ	– индекс активности эндобронхита
ИВ	– индекс воспаления
КР РФП	– коэффициент распределения радиофармпрепарата
МОС <sub>25</sub>	– мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ
МОС <sub>50</sub>	– мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС <sub>75</sub>	– мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
МЦК	– мукоцилиарный клиренс
МЦН	– мукоцилиарная недостаточность
НРРА	– неравномерность распределения радиоактивного аэрозоля
ОФВ <sub>1</sub>	– объем форсированного выдоха за первую секунду
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
ПОС	– пиковая объемная скорость выдоха
ПРИА	– показатель распределения ингалированного аэрозоля
СГКС	– системные глюкокортикостероиды
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	– циклический 3,5-аденозинмонофосфат
ЭГРБ	– эндоскопический признак гиперреактивности бронхов

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания до настоящего времени представляют собой важную социально-медицинскую проблему во всем мире, поскольку по удельному весу в общей смертности населения занимают одно из ведущих мест, а экономический ущерб, наносимый обществу вследствие высокой заболеваемости и инвалидизации больных, огромен. В течение последних 25 лет общая заболеваемость болезнями органов дыхания неуклонно возрастает. Так, если 15 лет назад во всем мире насчитывалось около 155 млн. больных бронхиальной астмой (БА), то в настоящее время их число увеличилось почти вдвое, достигнув 300 млн. (GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009). Распространенность БА в России лишь за период с 1991 г. по 1994 г. возросла на 32,3%, а с 1998 г. по 2002 г. отмечался дальнейший рост этого показателя на 28,2%. Сейчас в нашей стране количество больных астмой приближается к 7 млн. человек, из них 1 млн. страдает тяжелой формой болезни (А.Г. Чучалин и соавт., 2004, 2005, 2007; В.Н. Цибулькина, 2005; Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова, 2008), и на ее долю приходится до 80% расходов, связанных с лечением. Еще более удручающая картина складывается в отношении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Как причина смертности ХОБЛ занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает возрастать. В США расходы на одного больного, связанные с ХОБЛ, втрое выше, чем при БА, и составляют 1522 доллара в год, а общие расходы на ХОБЛ в структуре легочных заболеваний занимают второе место после рака легких и первое место по прямым затратам, превышая прямые расходы на БА в 1,9 раза. В России этим заболеванием страдают не менее 11 млн. человек (А.Г. Чучалин, 2007; GOLD. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated, 2010).

В столь неблагоприятной ситуации у исследователей в области пульмонологии значительно возрос интерес к выявлению причинных факторов, способных приводить к неблагоприятному течению хронических заболеваний респираторной системы и влиять на развитие резистентности к терапии. Большое внимание уделяется углубленному изучению как физиологии дыхательной системы, так и патофизиологических механизмов формирования болезней органов дыхания с целью определения наиболее значимых патогенетических путей развития патологического процесса, поскольку, вооружившись такого рода но-

выми знаниями, можно целенаправленно осуществлять терапевтическое воздействие на его ключевые звенья.

Возможно, не случайно в последнее время в научной литературе все чаще встречается термин «секреторные заболевания», к которым относят острые и хронические бронхиты, обострения ХОБЛ, некоторые формы БА, бронхоэктатическую болезнь и т.д., поскольку все они характеризуются нарушением мукорегуляции. Во всех этих случаях, вне зависимости от характера и уровня патологического процесса в бронхолегочной системе, происходит количественное и качественное изменение секреции слизи – важного компонента защиты респираторного тракта от вредного воздействия окружающей среды (М.М. Илькович и соавт., 2009; M. Del Donno et al., 2000; В.К. Rubin, 2002).

Известно, что гомеостаз дыхательной системы обеспечивается многими физиологическими механизмами, среди которых стержневыми являются неиммунологические и иммунологические – ответственные за эффективное очищение и защиту дыхательных путей от различных патогенных агентов и продуктов метаболизма (Г.Б. Федосеев и соавт, 1984). Мукоцилиарный клиренс служит одним из важнейших и наиболее изученных неиммунологических защитных механизмов, к которым, кроме того, относятся кашель, сложная архитектура бронхов, защитные свойства слизи (лизоцим, лактоферин,  $\alpha_1$ -антитрипсин) и сурфактанта, участвующего в выведении инородных частиц в зону действия мукоцилиарного транспорта путем создания градиента давления между альвеолами и бронхами (S.H. Randell, R.C. Boucher, 2006).

Не менее значимым физиологическим механизмом является перемещение различного рода патогенного субстрата из бронхов путем диспергирования и переноса частиц бронхоальвеолярного содержимого с потоком воздуха – диспергационный транспорт. Однако в современной литературе механизмы последнего еще недостаточно изучены, что обусловлено существующими методическими трудностями в его оценке. Необходима дальнейшая разработка и совершенствование методов, позволяющих оценивать особенности диспергационного транспорта в клинических условиях. Следует обратить внимание на те грани, которые отделяют нормальные процессы диспергирования у здоровых людей и больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Еще предстоит выяснить особенности взаимоотношений процесса диспергирования с характером патологического процесса и нарушениями вентиляционной функции легких, объемом и физическими параметрами бронхоальвеолярного содержимого. До сих пор не закончены исследования, характеризующие спе-

цифические черты нарушений процесса микродиспергирования бронхоальвеолярного содержимого при ряде заболеваний внутренних органов, способных влиять на свойства диспергационного аэрозоля, – болезнях респираторной системы, хронической сердечной и почечной недостаточности. Большой интерес вызывают исследования особенностей изменений продуктивности кашля (важного механизма диспергирования бронхолегочного содержимого) в физиологических условиях и при заболеваниях дыхательной системы. Для развития представлений о процессах диспергирования чрезвычайно необходимо изучение физических и цитоморфологических характеристик секрета бронхов в норме и при патологии, а также исследование влияния различных видов фармакотерапии на физические свойства трахеобронхиального секрета.

Следует обратить особое внимание на тот факт, что деятельность указанных выше транспортных систем имеет взаимодополняющий и часто взаимосвязанный характер. Так, обладающий небольшой вязкостью и упругостью секрет удаляется из бронхов преимущественно при помощи мукоцилиарной системы, а более вязкий – кашлевым диспергационным транспортом. В то же время чрезмерно текучая слизь плохо удаляется мукоцилиарным транспортом, но легко диспергируется, формируя диспергационный аэрозоль (П.П. Запевалов, 1982; Е.Л. Амелина и соавт., 2006). Следовательно, мукоцилиарный транспорт эффективен только в определенном диапазоне физических свойств бронхолегочного содержимого. Если свойства субстрата выходят за эти пределы, то основным механизмом его выведения становится диспергационный транспорт. В свою очередь мукоцилиарная транспортная система принимает активное участие в оптимизации продуктивности кашля путем выведения бронхиальной слизи в проксимальные отделы бронхов в область туссогенных зон.

Большое количество исследований мукоцилиарного клиренса выполнено при заболеваниях, сопровождающихся генетически детерминированной первичной цилиарной дискинезией, при муковисцидозе, хроническом бронхите и ХОБЛ (В.А. Герасин и соавт., 1989; Б.И. Гельцер и соавт., 1990, 1991, 1994; Н.А. Дидковский и соавт., 1992; А.Г. Черменский и соавт., 2001; А.Н. Кокосов, 2002; М.М. Илькович и соавт., 2009; J.E. Agnew et al., 1986; W.D. Bennett et al., 2001; E. Daviskas, 2002; A. Hasani et al., 2004; J.P. Ianowski et al., 2007). Значительный интерес представляет изучение мукоцилиарного клиренса при БА как важного физиологического механизма защиты структурных элементов и функции многих клеток дыхательных путей от различного рода аллергенов. В снижении эффективности бронхиального мукоцилиарного клиренса и формирова-

нии патофизиологического феномена мукоцилиарной недостаточности непосредственное участие принимают ключевые факторы патогенеза БА – аллергическое воспаление, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей.

Появляется все больше сведений о том, что мукоцилиарная недостаточность у больных БА представляет собой клинически значимое патофизиологическое расстройство, существенно воздействующее на развитие неконтролируемого течения болезни у значительной части пациентов. Вполне обоснованным выглядит предположение, что результатом стойкой мукоцилиарной недостаточности и мукостаза может являться развитие хронического воспаления и фиброзных изменений в мелких бронхах, ослабление действия ингаляционных препаратов для базисной терапии астмы (S.H. Randell, R.C. Boucher, 2006; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006; L. Vjermer, 2007; M.A. Mall, 2008).

Вместе с тем количество клинических исследований, детально характеризующих состояние мукоцилиарной системы у больных БА, весьма немногочисленно, и большинство их довольно фрагментарно (И.И. Хелимская, 1998; В.А. Добрых и соавт., 1999; С.В. Тришина, Н.Н. Каладзе, 2003; Б.И. Козлов, 2005; Г.И. Непомнящих и соавт., 2007; А.Н. Одиреев, 2010; D.F. Rogers, 2000, 2002; В.К. Rubin, 2002; M.C. Rose, J.A. Voynow, 2006; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006; M.A. Mall, 2008; K. Izuhara et al., 2009). Остаются неясными некоторые патофизиологические механизмы формирования мукоцилиарной недостаточности у больных БА. Еще предстоит до конца выяснить значение вклада нарушений в мукоцилиарной системе в развитие резистентности пациентов к базисной терапии и формирование фармакотерапевтически неконтролируемой БА. Если роль мукоцилиарной недостаточности в достижении контроля БА значима, и это действительно так, то ограниченные сейчас для клинической пульмонологии сведения о характере нарушений мукоцилиарного клиренса у больных БА не позволяют в полной мере проводить целенаправленную патогенетическую коррекцию мукоцилиарной недостаточности, что в итоге не может не влиять на результаты лечения пациентов и эффективность профилактических мероприятий.

До настоящего времени недостаточно разработаны диагностические подходы, направленные на раннее выявление нарушений мукоцилиарного клиренса у больных БА. Внедрение в клиническую практику простых и доступных способов диагностики мукоцилиарной недостаточности во многом способствовало бы ее своевременной коррекции еще на ранних этапах развития и суще-

---

ственно повысило бы эффективность терапии. Следует обратить внимание и на поиск оптимальных способов патогенетической коррекции нарушений мукоцилиарного клиренса. Все перечисленное представляется нам особенно важным еще и потому, что исполнительный комитет GINA в 2009 г. подчеркнул, что контроль БА должен основываться не только на клинических проявлениях болезни, но также на патофизиологических данных и показателях воспаления, которые могут быть независимыми предикторами будущего риска обострений и нестабильного течения астмы (повторяющихся эпизодов утраты контроля, быстрого ухудшения легочной функции, нежелательных эффектов лечения). Мы считаем, что понимание роли мукоцилиарной недостаточности при БА может служить инструментом для решения вопроса о необходимости серьезной коррекции терапевтического вмешательства.

Настоящая монография обобщает результаты проводившихся коллективом авторов в течение многих лет клинических исследований, посвященных решению перечисленных выше вопросов\*. Авторы надеются, что книга будет востребована как практическими врачами, так и исследователями в области респираторной медицины. Авторский коллектив с благодарностью примет любые доброжелательные критические замечания и пожелания, связанные с теми или иными положениями, излагаемыми на страницах книги.

---

\* Исследования, представленные в монографии, выполнены при финансовой поддержке РФФИ (грант № 10-04-91160).



## РАЗДЕЛ I. ДИСПЕРГАЦИОННЫЙ ТРАНСПОРТ СОДЕРЖИМОГО НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

### *Глава 1. Диагностическое значение естественного диспергирования содержимого дыхательных путей*

#### *1.1. Естественнонаучные и медицинские аспекты процесса диспергирования жидкости*

Способность жидкости (в том числе и биологического происхождения) к диспергированию можно отнести к разряду сложных физико-механических явлений, производных от более «простых» физических свойств – вязкости, адгезивности, упругости, поверхностной активности (П.П. Запевалов, 1982). К подобного рода относительно сложным процессам относится, например, такая характеристика жидкости как «текучесть» (E. Puchelle et al., 1985).

Процесс формирования дисперсной фазы в дисперсионной среде применительно к взаимодействию жидкости и газа – явление широко распространенное в природе (например, образование водяной пыли и брызг во время шторма). Распыливание (дробление) жидкости широко применяется и в современной технике. Оно осуществляется, в частности, в химической и пищевой промышленности, при экстрагировании твердых веществ из жидкостей, при сушке, а также в ряде других технологических процессов (дробление пульпы в алюминиевой промышленности, охлаждение газов распыленной жидкостью в ряде аппаратов и т.д.). Равномерное распределение жидкости и экономия диспергируемого материала обеспечили успех принципа тонкого распыливания красящих веществ в строительной и других областях промышленности, при опрыскивании растений в сельском хозяйстве, в медицинской практике (Л.А. Витман, 1982). Тонкое распыливание (небулизация) лекарственных средств явилось крупным шагом вперед при лечении прежде всего заболеваний респираторной системы (R.A. Brewis, 1999).

Процесс диспергирования требует затраты работы тем большей, чем выше степень измельчения и поверхностная энергия на границе измельчаемого тела с окружающей средой. Энергия, подведенная к диспергируемой жидкости, расходуется на:

- 1) образование новой, значительно большей поверхности дисперсной фазы и преодоление при этом сил межфазного натяжения;
- 2) преодоление сил вязкости при изменении форм жидкости;

3) перемещение массы дисперсной фазы и среды (П.П. Запевалов, 1982).

Затраты энергии на преодоление вязкости на 1-2 порядка меньше, чем на создание новой поверхности раздела. Причиной распада жидкостей являются неустойчивые волнообразные деформации с быстро нарастающими амплитудами. Распад жидкости зависит не от энергии вообще, а от количества энергии, приходящейся на единицу объема дисперсной фазы (Л.Я. Живайкин, Б.П. Волгин, 1961; П.П. Запевалов, 1982).

Ни теоретических расчетов, ни общих эмпирических формул для процесса отрыва частиц воздушным потоком, распада и распыливания жидкости до настоящего времени не создано. Известно, что под влиянием выходящего потока газа наступает вначале явление подвисания, потом срыв и унос жидкости (Л.Я. Живайкин, Б.П. Волгин, 1961). В потоке газа частицы под действием сил давления и трения могут разбиваться на более мелкие (Г.С. Самойлович, 1980).

Еще более сложен процесс диспергирования полимерных растворов, к которым относится большинство биологических жидкостей. При низких скоростях деформации линейных полимеров разрыв наступает только вследствие увеличения поверхностных волн, возникающих под влиянием сил поверхностного натяжения. При повышенных скоростях деформирования разрыв наступает до достижения режима течения и обусловлен превышением когезионного предела. Очень высокая скорость деформации приводит не к вязкоэластическому, а к хрупкому разрыву (Г.В. Виноградов, А.Я. Малкин, 1977). Диспергирование полимеров в вязкоэластическом состоянии сильно ограничено, поскольку частицы в результате аутогезии легко слипаются вновь (К. Симонеску, К. Опреа, 1979). При механической деструкции не обязателен разрыв главной цепи макромолекулы. Возникают промежуточные состояния, и дальнейший разрыв связей определяется не первичным воздействием, а структурой полимера, находящегося в напряженном состоянии (П.Ю. Бутягин, 1987). Насыщенные полимерные растворы, где образуются зацепления, значительно более чувствительны к механохимическим превращениям, чем растворы разбавленные, этим облегчается деструкция полимеров, снижение их вязкости. Установлено, что деструкция полимеров зависит в большей степени от давления воздуха, чем от концентрации солей, температуры, скорости движения полимерной жидкости (А. Казале, Р. Портер, 1982). Для полидисперсных полимеров характерно, что наступающее под влиянием внешней среды диспергирование (срыв) присуще именно их высокомолекулярному компоненту, в то время как низкомолекулярный продолжает течь (Г.В. Виноградов, А.Я. Малкин, 1977). Свойства диспер-

сионного (диспергационного) аэрозоля существенно отличаются от характеристик конденсационного аэрозоля: он обычно грубее, полидисперснее, может существовать в виде жидкой и твердой дисперсной фаз (Н.А. Фукс, 1975).

Приведенные закономерности, во всей вероятности, могут быть распространены на процессы естественного диспергирования жидкостей биологического происхождения.

Биологические и медицинские аспекты диспергирования содержимого дыхательных путей и ротоглотки исследованы чрезвычайно слабо. При изучении воздушно-капельных инфекций найдено, что выделение возбудителя из органов дыхания в окружающую среду происходит главным образом с капельками слюны, слизи и мокроты, заражающими воздух при кашле, чихании, форсированном выдохе (В.В. Влодавец, 1982; К.Г. Гапачко и соавт., 1985). Основным загрязнителем является слюна. Количество выделяемого в атмосферу инфекта зависит от содержания секрета в ротовой полости и дыхательных путях (К.Г. Гапачко и соавт., 1985). Бактериальные капли, атомизирующиеся при кашле из секрета носоглотки, неоднородны и имеют в диаметре в среднем 10 мкм, хотя в некоторых случаях – даже больше 100 мкм. При испарении остаются ядрышки капель, диаметр которых – около 2 мкм (С.С. Речменский, 1983).

Особенности диспергирования при кашле, являющемся одним из важнейших механизмов удаления патологического материала из бронхов, изучены очень мало. Но описано, как под влиянием кашлевого толчка и сопутствующей вибрации стенок трахеи или бронха происходит отрыв вязких кусочков слизи – капелек (Е.Л. Амелина и соавт., 2006).

Известно, что диспергирование инфицированного содержимого бронхов при кашле способствует диссеминации легочного туберкулеза.

Таким образом, диспергирование жидкостей газовым потоком – важная проблема в связи с большой распространенностью этого процесса в природе и технике. Медицинские аспекты естественного диспергирования содержимого дыхательных путей изучались, в основном, с точки зрения эпидемиологии воздушно-капельных инфекций.

В последние годы в связи с расширяющимся кругом исследований конденсата выдыхаемого воздуха внимание научных работников обратилось и к проблеме переноса с выдыхаемым воздухом эндогенных частиц и молекул (В.А. Добрых, 1989; I. Horvath, 2003; S.A. Kharitonov, 2004). Можно считать, что сложившаяся ситуация подготовила почву для углубленного изучения самого процесса естественного диспергирования бронхолегочного содержимого,

рассматриваемого в качестве одного из важнейших механизмов трахеобронхиального и, вероятно, альвеолярного, клиренса. В результате нами (В.А. Добрых) в 1988 г. была сформулирована оригинальная концепция диспергационного транспорта содержимого нижних дыхательных путей.

### *1.2. Концепция диспергационного транспорта как важного естественного механизма выведения содержимого дыхательных путей*

Непрерывно функционирующие процессы бронхиальной и альвеолярной секреции и трансудации формируют слизистый покров дыхательной трубки, обладающей многообразными защитными свойствами: удалением ингалированных частиц, бактерий, продуктов метаболизма, антибактериальными и антивирусными качествами, защитой слизистой оболочки дыхательных путей от повреждений, связанных с колебаниями температуры и влажности воздуха (M. King et al., 1985). Закономерно, что нарушение выведения бронхолегочного содержимого является одним из основных патогенетических факторов болезней органов дыхания.

Наряду с мукоцилиарным и кашлевым механизмами транспорта, выделяют механизм двухфазного газожидкостного потока, представляющий собой зависящее от особенностей вентиляции, вязкоэластических свойств и толщины слоя жидкости экспираторное продвижение содержимого бронхов (Kim Chong et al., 1987). Этот вид транспорта, роль которого для клиники еще неизвестна, по сути, представляет собой, как и мукоцилиарный транспорт, движение в режиме течения.

При обосновании концепции диспергационного транспорта мы исходили из того, что с физической точки зрения все виды естественного перемещения бронхолегочного содержимого в бронхоальвеолярном пространстве логично разделить на перемещение в режиме течения (мукоцилиарный транспорт, удаление сурфактанта из альвеол по градиенту поверхностного давления, двухфазный газожидкостный поток) и перемещение вследствие диспергирования и переноса частиц бронхоальвеолярного содержимого с потоком воздуха – диспергационного транспорта. Нам представляется, что этот транспорт включает две основные разновидности: постоянное микродиспергирование при дыхании (генерирование эндогенного диспергационного аэрозоля) и периодическое (аварийное) макродиспергирование при кашле.

Коренные отличия диспергационного транспорта от транспорта в режиме течения, определяющие его специфичность, состоят в том, что бронхолегочное содержимое выводится не постепенным перемещением слизистого покрова, а

дискретно, путем нарушения его непрерывности и освобождения отдельных участков бронхоальвеолярного пространства. Скорость перемещения удаляемого субстрата различается на несколько порядков: десятки метров в секунду при кашле и миллиметры в минуту – при мукоцилиарном транспорте (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984).

Разделение механизмов транспорта на два больших класса оправдывается еще и тем, что физические свойства субстрата, определяющие их эффективность, различны: если для успешного функционирования мукоцилиарного транспорта важны прежде всего оптимальные, относительно невысокие вязкость и эластичность (Е.Л. Амелина и соавт., 2006), то для диспергирования решающее значение имеют силы межфазного натяжения, прочность и жесткость субстрата (Г.В. Виноградов, А.Я. Малкин, 1977; П.П. Запевалов, 1982).

Известное свойство полидисперсной смеси высокополимеров, когда под влиянием внешней силы диспергируется (срывается) прежде всего высокомолекулярный компонент, а низкомолекулярный продолжает течь (Г.В. Виноградов, А.Я. Малкин, 1977), служит основой понимания того, каким видом транспорта преимущественно удаляется содержимое дыхательных путей в зависимости от его вязкоупругих свойств: относительно низкомолекулярный и, следовательно, обладающий небольшой вязкостью и упругостью субстрат удаляется, главным образом, транспортом в режиме течения (мукоцилиарным), высокомолекулярный (вязкоэластичный) – кашлевым диспергационным транспортом. В то же время чрезмерно текучая низкомолекулярная жидкость со слабыми свойствами межфазного натяжения плохо удаляется мукоцилиарным транспортом, но легко диспергируется, формируя диспергационный аэрозоль (П.П. Запевалов, 1982; Е.Л. Амелина и соавт., 2006). Следовательно, мукоцилиарный транспорт и, вероятно, силы двухфазного газожидкостного потока эффективны только в определенном диапазоне физических свойств бронхолегочного содержимого. Если свойства субстрата выходят за эти пределы, то основным механизмом его выведения становится диспергационный транспорт. Подразделение последнего на две разновидности вызвано еще и их различными временными характеристиками: с одной стороны, выявленными фактами постоянства выведения небольшого количества эндогенных нелетучих веществ с выдыхаемым воздухом (S.A. Kharitonov, 2004), с другой, – непостоянством и периодичностью функционирования кашлевого клиренса. Кроме того, существенно различается и объем выводимого биосубстрата, с многократным преобладанием продуктивности кашлевого клиренса.

Механизм образования и выведения при дыхании эндогенного диспергационного аэрозоля неясен (I. Horvath, 2003). Учитывая существование альвеолярного клиренса, можно представить, что генерация аэрозоля при низких скоростях воздушного потока в условиях спокойного дыхания возможна при расправлении и вибрации стенок альвеол на вдохе, – принимая во внимание, что частота их колебаний достигает нескольких тысяч Гц, а содержимое альвеол (сурфактант) обладает высокими поверхностно активными свойствами, способствующими диспергированию (Е.Л. Амелина и соавт., 2006).

Методы изучения особенностей транспорта бронхолегочного содержимого разработаны в основном применительно к мукоцилиарному транспорту, хотя в клинической практике эти процессы, как правило, не исследуются из-за отсутствия доступных методик. Попытки изучения других разновидностей транспорта бронхолегочного содержимого вообще единичны.

Существование этого «слабого места» в обследовании больных пульмонологического профиля, безусловно, отрицательно сказывается на эффективности лечебных мероприятий, влияющих на свойства содержимого дыхательных путей.

На основании выполненных нами исследований мы предлагаем комплекс новых методов, позволяющих оценивать особенности диспергационного транспорта в клинических условиях.

#### *Способы изучения диспергационного транспорта в клинике.*

##### 1. Микродиспергирование при дыхании:

- а) подсчет количества экспирируемых эндогенных нелетучих веществ;
- б) определение физических и химических свойств эндогенных нелетучих веществ;
- в) характеристика экспирируемого эндогенного аэрозоля.

##### 2. Макродиспергирование при кашле:

- а) определение продуктивности кашля;
- б) анализ физических, химических, цитологических и других свойств диспергируемых макрочастиц.

Предлагаемые методы исследования выделены среди других возможных в связи с их относительной простотой и в то же время достаточной чувствительностью и информативностью.

Новизна проблемы, физическая неоднородность, имманентно присущая содержимому дыхательных путей, отсутствие универсальных теорий и формул диспергирования жидкостей заставляли нас чаще всего идти путем эмпириче-

ского сопоставления разных аспектов диспергирования с диагнозом и особенностями клиники заболеваний бронхолегочной системы.

Очевидно, что диспергирование содержимого дыхательных путей у больных с патологией бронхолегочной системы зависит прежде всего от объемно-скоростных характеристик воздушного потока и свойств содержимого: толщины слоя, физических параметров. Практически это означает, что вероятные отклонения процессов диспергирования от нормы могут произойти при изменении количества субстрата и его физических характеристик.

Такая ситуация возникает в бронхиальном дереве при наличии эндобронхита и дискрипических отклонений. Для альвеол существенное нарушение генерирования аэрозоля возможно с этой точки зрения, например, при отеке легкого, пневмонии, альвеолите, легочном альвеолярном протеинозе.

## **Глава 2. Методы исследования диспергационного транспорта бронхоальвеолярного содержимого**

В этот раздел мы включили комплекс по большей части оригинальных методик исследования, разработанных в своей основе В.А. Добрых в 80-90-х годах прошлого века и усовершенствованных совместно с сотрудниками возглавляемой им кафедры в последующие годы.

### **2.1. Исследование микродиспергационного транспорта**

#### **2.1.1. Оценка характеристик экспирируемого эндогенного аэрозоля**

Экспирация эндогенных нелетучих веществ реализуется, очевидно, вследствие связанного с дыхательными маневрами диспергирования бронхоальвеолярного содержимого и формирования дисперсионного аэрозоля. В процессе экспирации частицы аэрозоля, находящиеся в дыхательных путях в условиях пересыщения водного пара, при выдохе в результате конденсации обводняются – формируется крупнодисперсный конденсационный аэрозоль (Н.А. Фукс, 1975). Параметры экспирируемого эндогенного аэрозоля, по имеющимся у нас данным, практически еще не изучались. По-видимому, D.M. Hoenig в 1983 г. впервые обнаружил ненормально высокое содержание аэрозоля в воздухе, выдыхаемом курильщиками.

В своих исследованиях мы, вероятно, впервые изучали экспирацию эндогенного аэрозоля здоровыми людьми, а также больными ХОБЛ и БА.

Исследование экспирируемых аэрозольных частиц проводили с помощью разработанного и изготовленного в НИИ экспериментальной метеорологии (г. Обнинск) аэрозольного фотоэлектрического лазерного счетчика и анализатора «Сафлаз» и анализатора импульсов «Аист». Анализировали частицы диаметром в диапазоне 0,1-10 мкм, с автоматической регистрацией их в зависимости от размера по 15 каналам. Калибровку порогов анализатора в шкале размеров осуществляли с помощью частиц латекса. Эндогенными считали частицы, экспирируемые при спокойном выдохе после предшествующего однократного максимально полного выдоха и последующего вдоха воздуха, очищенного от пылевых частиц. Очистку осуществляли с помощью многослойного фильтра из ткани Петрянова и специального аэрозольного фильтра.

При изучении жидкокапельного аэрозоля принимали во внимание пересыщение паров воды вдыхаемого воздуха при комнатной температуре, значительно обводняющее и укрупняющее аэрозольные частицы. По этой причине



выдыхаемый воздух разводили очищенным и осушенным с помощью хлорида кальция атмосферным воздухом, примерно в 1,5 раза снижая пересыщение пара. Абсолютного очищения от пыли примешиваемого атмосферного воздуха добиться не удалось, однако содержание в нем пылевых частиц было значительно снижено и учитывалось при расчетах.

В другой серии исследований выдыхаемый воздух с помощью специальных приспособлений смешивали с осушенным и полностью очищенным от аэрозольных частиц атмосферным воздухом в такой пропорции, что относительная влажность смеси не превышала 70%. Такой уровень влажности приводит к практически мгновенному испарению воды с поверхности аэрозольных частиц (С.С. Речменский, 1983), в результате аэрозоль в этой серии наблюдений был представлен нелетучей фракцией – «твердый» аэрозоль.

Основываясь на данных осаждения аэрозоля в дыхательных путях (М. Липпман, Б. Альтшуллер, 1980), приняли среднюю осаждаемость частиц в наших исследованиях за 20%. Истинные значения эндогенного аэрозоля и эндогенных нелетучих веществ находили, вычитая из каждого полученного значения величину, равную 80% среднего показателя контроля.

Применяя специальный технический аэрозольный фильтр в сочетании с использованием фильтра из ткани Петрянова, мы добились практически полного очищения вдыхаемого воздуха от частиц, превышающих 0,1 мкм. После этого с помощью счетчика аэрозолей и анализатора импульсов определяли содержание твердых частиц выдыхаемого эндогенного аэрозоля.

При изучении экспирации «твердого» аэрозоля и у здоровых людей, и при патологии выявилась характерная особенность: частицы выделялись не с каждым дыхательным циклом, а примерно с каждым вторым-третьим выдохом, т.е. выявилась определенная дискретность и неритмичность процесса естественного микродиспергирования бронхоальвеолярного содержимого.

Исследования, выполненные у 46 некурящих практически здоровых людей обоего пола, показали, что концентрация экспирируемого жидкокапельного аэрозоля составляет  $76,0 \pm 13,0 \times 10^6$  в  $1 \text{ м}^3$  воздуха, а частиц твердого аэрозоля, как и предполагалось, значительно меньше –  $9,1 \pm 1,8 \times 10^6$  в  $1 \text{ м}^3$  воздуха (21 обследованный).

Характер распределения диаметров частиц во всех случаях приближался к экспоненциальному или степенному (резкое преобладание мелкодисперсных частиц). Помимо распределения диаметров, оценивали и распределение объемов частиц, обнаружив существенные различия этих показателей (рис. 1).

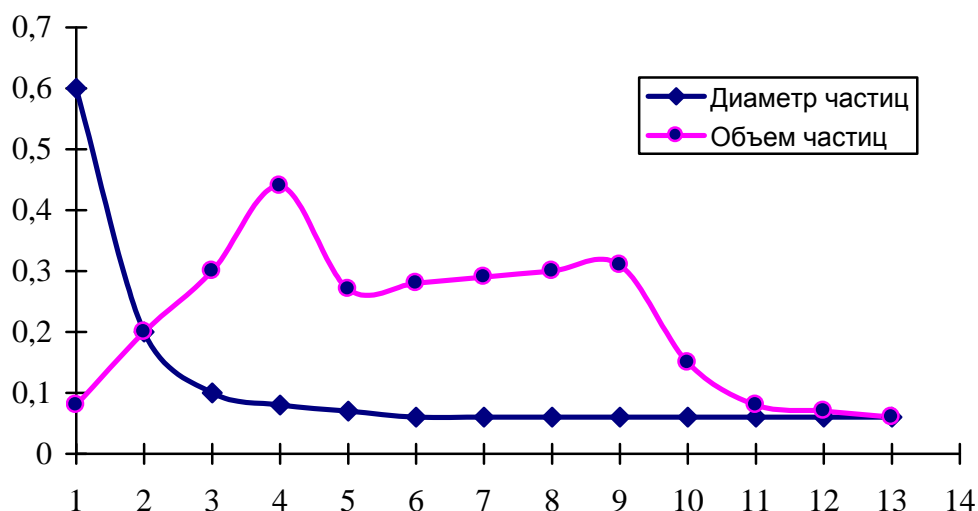


Рис. 1. Характер распределения диаметра и объема частиц «твердого» эндогенного аэрозоля.

Примечание: по оси абсцисс – диаметр частиц в  $1 \times 10^2$  мкм; по оси ординат – их доля в общей совокупности.

### 2.1.2. Экспирация эндогенных нелетучих веществ

*как количественный показатель микродиспергационного транспорта*

В последние годы исследователями в области респираторной медицины разных стран все больше внимания уделяется изучению компонентов конденсата выдыхаемого воздуха. Данный метод исследования является неинвазивным, экономичным, удобным и безопасным (Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин, 2006; И.А. Климанов и соавт., 2006; R.M. Effors et al., 2002, 2004). Интерес к изучению конденсата растет также и потому, что на сегодняшний день это единственный метод, лишенный способности влиять на характеристики собираемых образцов. Для его получения практически нет противопоказаний. Конденсат выдыхаемого воздуха содержит около 200 летучих соединений и нелетучие макромолекулярные соединения, включая протеины, липиды, мукополисахаридные комплексы и нуклеопротеиды.

Широкое использование конденсата выдыхаемого воздуха в качестве биосубстрата для диагностических исследований при различных заболеваниях делает достаточно актуальной задачу сравнительной оценки суммарного количества эндогенных нелетучих веществ в конденсате при различных нозологиях и синдромах в клинике внутренних болезней. Такое исследование не только позволит определить особенности функционирования микродиспергационного транспорта в условиях разной патологии, но и окажется полезным с сугубо

практической стороны, облегчая исследователям правильное толкование результатов изучения отдельных нелетучих компонентов конденсата выдыхаемого воздуха при этих заболеваниях.

Таким образом, сравнительное исследование суммарных объемов эндогенных нелетучих веществ и их концентрации в конденсате выдыхаемого воздуха имеет как преимущественно теоретический (функционирование механизма микродиспергационного транспорта в физиологических условиях и при патологии), так и чисто прикладной интерес (более точные расчет и интерпретация экспирации отдельных нелетучих химических ингредиентов, присутствующих в конденсате выдыхаемого воздуха).

В проведенном нами исследовании (В.А. Добрых, И.Е. Мун, 2005) сбор конденсата выдыхаемого воздуха осуществляли с помощью портативного устройства (конденсатора), конструктивно близкого системам, применявшимся в исследованиях других авторов (Г.И. Сидоренко и соавт., 1984; В.Н. Исакова, 1997). Устройство представляло собой стеклянную колбу объемом 260 мл, охлаждаемую льдом до 0-3 градусов, что, как показали наши специальные исследования, достаточно для практически полного сбора эндогенных нелетучих веществ (В.А. Добрых, 1989). Устройство включало в себя клапанную систему с одноразовыми фильтрами и собственно конденсатор паров. Система фильтров обеспечивала очищение воздуха от экзогенных летучих примесей, содержащихся во вдыхаемом воздухе, роль которых в загрязнении конденсата выдыхаемого воздуха, как показали наши исследования, весьма существенна (В.А. Добрых, 1989; И.Е. Мун, 2007).

В процессе сбора конденсата выдыхаемого воздуха осуществлялись меры по предотвращению попадания в конденсатор содержимого полости рта (предварительное прополаскивание рта и глотки дистиллированной водой, строгое удерживание мундштука в определенном положении, сглатывание слюны).

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха длился 10 мин., что позволяло получать в среднем 0,8 мл конденсата. Для подсчета эндогенных нелетучих веществ полученный конденсат помещали на предметное стекло и испаряли при комнатной температуре, предохраняя с помощью специального экрана от попадания пылевых частиц, содержащихся в воздухе. Площадь сухого остатка, окрашенного по способу Романовского-Гимза, определяли при микроскопировании частиц нелетучих веществ в 12 полях зрения на предметном стекле. Основываясь на планиметрическом «методе полей» по А.А. Глаголеву, производили расчет площади, занятой эндогенными нелетучими веществами (Г.Г. Ав-

тандилов, 1990). Используя разработанную на образцах плазмы крови математическую модель соотношения площадь/объем сухого остатка образца, рассчитывали объем и с учетом количества конденсата выдыхаемого воздуха – концентрацию эндогенных нелетучих веществ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Excel. Рассчитывали средние величины, среднеквадратичные отклонения. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Парные корреляционные сопоставления проводились с использованием методов Пирсона и Спирмена.

### *2.1.3. Анализ методических проблем исследования конденсата выдыхаемого воздуха в контексте изучения процессов микродиспергирования\**

Изучение конденсата выдыхаемого воздуха как биосубстрата для диагностических исследований в пульмонологии привлекает внимание научных работников и практических врачей по многим причинам (возможность оценки общих и органных, прежде всего респираторных, физиологических и метаболических отклонений, неинвазивность получения, необременительность процедуры для пациента и медицинского работника, возможность частых повторных исследований и др. (Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин, 2006). Увеличение интереса к изучению конденсата отражается в нарастающем с 80-х гг. прошлого века потоке публикаций, причем в последние годы эта тенденция стала характерной и для зарубежной медицинской печати. В частности, в докладе рабочей группы GOLD пересмотра 2004 г. подтверждена перспективность исследования веществ, выделяющихся с выдыхаемым воздухом, для изучения ХОБЛ. В связи с этой тенденцией на мировом рынке медицинского оборудования в последние годы появились серийно изготовленные специальные устройства для сбора конденсата (S.A. Kharitonov, 2004).

Серьезный сдерживающий момент внедрения исследования конденсата выдыхаемого воздуха в широкую клиническую практику – отсутствие общепринятых стандартов его сбора и изучения содержащихся в нем веществ и клеточных структур (Э.Х. Анаев и соавт, 2006; S.A. Kharitonov, 2004). Необходимость стандартизации получения и исследования конденсата, очевидно, требует предварительного проведения широкого круга исследований методического характера.

---

\* В соавторстве с канд. мед. наук И.Е. Мун.

Обсуждению некоторых из существующих проблем такого рода и посвящен данный раздел нашей работы.

*Методика сбора конденсата* в определенной степени унифицирована. Исследователи используют охлаждаемые поглотительные устройства различной конфигурации, через которые проходит выдыхаемый воздух. Конденсируясь, пары воды, содержащие различные микропримеси, осаждаются на внутренних стенках устройства в виде капель, а затем после накопления жидкость собирается в специальную емкость (Г.И. Сидоренко и соавт, 1984; В.А. Добрых, 1989; А.В. Емельянов и соавт, 2000; М.Ю. Хасина, 2004). В процессе сбора конденсата осуществляются меры по предотвращению попадания в поглотитель слюны – прополаскивание полости рта дистиллированной водой, использование специального сборника слюны, строгая фиксация положения мундштука во рту (В.А. Добрых, 1989; А.В. Емельянов и соавт., 2000). Имеются данные о влиянии на объем конденсата параметров вентиляции и температуры соприкасающейся с выдыхаемым воздухом стенки поглотителя, дыхания через нос и использования носового зажима (В.А. Добрых, 1989; А.В. Емельянов и соавт., 2000; И.Е. Мун, 2007; С. Gessner et al., 2001). В то же время еще не определена возможная роль в накоплении конденсата и фиксации находящихся в нем примесей объема и геометрии внутреннего пространства поглотителя, сопротивления дыханию, так называемых аэрозольных факторов, электрического заряда газовых ионов и др. (М. Липпман, Б. Альтшуллер, 1980). Нам представляется, что эти вопросы теоретической и прикладной респираторной гидрологии могут иметь отношение к некоторым характеристикам получаемого конденсата, но, вероятно, не являются существенно значимыми.

К сожалению, в ряде известных нам работ до сих пор не учитывается важный модифицирующий результаты исследования конденсата фактор: *пылевые и газовые примеси, содержащиеся во вдыхаемом воздухе*. Хорошо известно, что в воздухе обычного непромышленного помещения (учебного класса, лаборатории, больничной палаты) содержится большое количество летучих и нелетучих веществ различного происхождения, в том числе разнообразные органические соединения, микробные и вирусные частицы. В воздухе лабораторного помещения частицы диаметром до 2,0 мкм составляют по нашим данным 99,8% всех пылевых частиц (В.А. Добрых, 1989). Известно также, что 80% частиц такого размера, попадающих в дыхательные пути, выделяется при выдохе (М. Липпман, Б. Альтшуллер, 1980).

Проведенная нами ранее с помощью лазерного счетчика аэрозоля «Сафлаз» и анализатора импульсов «Аист», разработанных в Обнинском НИИ экспериментальной метеорологии, сравнительная оценка концентрации частиц твердого аэрозоля диаметром 0,1-10,0 мкм в воздухе лабораторного помещения и воздухе, экспирируемом здоровыми людьми после вдыхания очищенного от пылевых частиц посредством фильтра воздуха, показала, что в атмосфере помещения концентрация таких частиц больше в 50 (!) раз –  $105 \pm 2,0 \times 10^7$  (n=12) и  $2,0 \pm 0,3 \times 10^7$  (n=15) в  $1 \text{ м}^3$  воздуха соответственно (В.А. Добрых, 1989).

С целью оценки реального влияния присутствующих в воздухе лабораторного помещения пылевых аэрозольных частиц на объем экспирируемых нелетучих веществ, содержащихся в конденсате, мы провели специальное исследование у практически здоровых некурящих людей обоего пола в возрасте 19-24 лет. Разработанный нами метод количественного определения изучения эндогенных нелетучих веществ предполагает сбор конденсата выдыхаемого воздуха с помощью поглотителя, снабженного клапанной системой и конденсатором паров. Конденсация осуществлялась путем охлаждения поглотителя льдом. Вдыхаемый воздух не проходил через емкость для накопления конденсата и очищался от основной части содержащихся в нем пылевых примесей фильтром, в качестве которого использовалась в одной серии исследований ткань Петрянова, в другой – специальная фильтровальная бумага. Во избежание контаминации конденсата слюной следили за тем, чтобы больной ее регулярно сглатывал и держал мундштук во рту в определенном положении. После прополаскивания рта дистиллированной водой обследуемые дышали через поглотитель в течение 10 и 25 мин. соответственно в разных сериях исследований. В контрольных исследованиях сбор конденсата осуществлялся в аналогичных условиях, но без фильтра. Полученный конденсат помещали на предметное стекло и высушивали при комнатной температуре. Сухой остаток оценивали при микрокопировании, в одной серии исследований определяя площадь и толщину сухого остатка методом последовательной перефокусировки микроскопа, в другой серии – основываясь на планиметрическом «методе полей» по А.А. Глаголеву (Г.Г. Автандилов, 1990). С учетом толщины пленки сухого остатка, в дальнейшем рассчитывался объем нелетучих веществ. Сопоставляя объемы сухого остатка после испарения конденсата, полученного при вдыхании воздуха, пропущенного через фильтр, и неочищенного у здоровых некурящих людей, мы отметили существенные различия (табл. 1).

Таблица 1

**Объем сухого остатка конденсата у здоровых некурящих людей с учетом использования фильтра для аэрозольных частиц вдыхаемого воздуха**

Вид фильтра	Объем сухого остатка при использовании фильтра, мм <sup>3</sup>	Объем сухого остатка при отсутствии фильтра, мм <sup>3</sup>
Ткань Петрянова (1-я серия исследований)	0,076±0,009 (n=17)	0,107±0,012* (n=15)
Фильтровальная бумага (2-я серия исследований)	0,63±0,06 (n=10)	0,88±0,07* (n=10)

Примечание: \* – статистически значимые различия (p<0,05).

Как следует из данных табл. 1, прирост объема нелетучих веществ в конденсате при отсутствии очищения вдыхаемого воздуха составил в первой серии исследований в среднем 40,8% , а во второй – 39,9% . Таким образом, отсутствие фильтра приводило к значительному загрязнению конденсата экзогенными нелетучими веществами, содержащимися во вдыхаемом воздухе.

При оценке и интерпретации содержания в конденсате различного рода веществ часто не учитывается их способность (или неспособность) перемещаться с поверхности альвеол и дыхательных путей в воздушное пространство в виде отдельных молекул (т.е. летучесть – способность к испарению, или нелетучесть – как отсутствие такого свойства). При всей относительности разделения химических соединений на летучие и нелетучие (в принципе, как считает Л.Г. Стэлл (1949), могут испаряться все вещества) такое классифицирование общепринято и для экспирируемых эндогенных веществ и представляется целесообразным. Очевидно, что химические соединения, находящиеся при температуре человеческого тела в газообразном состоянии (окислы углерода, азота, молекулярный кислород и др.) в основном переходят в выдыхаемый воздух путем испарения, в то время как вещества, находящиеся в твердой фазе (белки, липиды, полисахариды и их соединения), могут попадать в выдыхаемый воздух, главным образом в растворенном виде в составе жидких частиц содержащего дыхательных путей и альвеол (В.А. Добрых, 1989).

Высказанные соображения требуют, на наш взгляд, разного подхода к интерпретации содержания в конденсате летучих либо нелетучих веществ. Если количество летучих ингредиентов при прочих равных условиях прямо отражает их концентрацию в жидкости, заполняющей бронхоальвеолярное пространство, то содержание эндогенных нелетучих компонентов в конденсате выдыхаемого воздуха зависит не только от их концентрации в этой жидкости, но и от количе-

ства образующегося при дыхании диспергационного аэрозоля. Как показали наши исследования, объем выделяющегося диспергационного аэрозоля и соответственно объем эндогенных нелетучих веществ в конденсате прямо связаны с характером патологического процесса, показателями вентиляции, объемом и физическими параметрами бронхоальвеолярного содержимого (В.А. Добрых, 1989). Игнорирование общего объема выделяющихся при дыхании эндогенных нелетучих веществ может приводить к ошибочному толкованию отклонений количества содержащихся в конденсате нелетучих химических соединений.

## ***2.2. Исследование процесса макродиспергирования содержимого дыхательных путей и свойств базального трахеобронхиального секрета***

### ***2.2.1. Технология получения базального трахеобронхиального содержимого с помощью оригинального устройства «фарингеальная ловушка»\****

Исследование свойств содержимого нижних дыхательных путей сопряжено с серьезными методическими проблемами получения и идентификации данного биосубстрата. Традиционное изучение спонтанной либо индуцированной мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и даже образцов секрета, полученных во время бронхоскопии, в принципе недостаточно точно отражает характеристики базального трахеобронхиального секрета. Это связано с модулирующими влияниями плохо контролируемых факторов примешивания слюны, слизи носоглотки, либо ятрогенных изменений исходных свойств содержимого бронхов ингалируемыми осмотически активными веществами, либо при процедуре бронхоскопического исследования (Г.Г. Автандилов, 1990; В.Н. Исакова, 1997; А.В. Емельянов и соавт., 2000; Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин, 2006; И.А. Климанов и соавт., 2006).

Применяемая нами на протяжении нескольких лет технология неинвазивного получения образцов базального трахеобронхиального секрета с помощью оригинального устройства, названного фарингеальной ловушкой, позволила не только во многом избежать вышеназванных модулирующих влияний, но и получить новые данные о свойствах базального трахеобронхиального секрета не только при заболеваниях бронхолегочной системы, но и у здоровых людей, что раньше было практически невозможно (В.А. Добрых и соавт., 1988).

«Фарингеальная ловушка» представляет собой модифицированный вариант «Устройства для исследования дыхательных путей», впервые примененного

---

\* В соавторстве с канд. мед. наук Е.В. Медведевой.



для получения и исследования бронхиального секрета В.А. Добрых (1985).

«Фарингеальная ловушка» (рис. 2), претерпевшая за годы использования



Рис. 2. «Фарингеальная ловушка» в одной из последних модифика-

ряд модификаций, представляет собой в последнем варианте приспособление из двух металлических пластин (медицинских шпателей), расположенных относительно друг друга под углом и соединенных между собой пружинящей рукояткой. Верхняя пластина предназначена для фиксации попадающих на нее при кашле частиц трахеобронхиального секрета, нижняя – в качестве защитного экрана от орофарингеального содержи-

мого и фиксатора корня языка обследуемого.

Использование устройства осуществляется путем введения его рабочей части в ротовую полость пациента, выдвиганием верхней пластины и установлением ее над входом в гортань. Обследуемый по сигналу производит 3-4 сильных кашлевых толчка, в результате чего частицы базального трахеобронхиального секрета попадают на нижнюю поверхность верхней пластины (рис. 3). Сразу после этого верхняя пластина возвращается в исходное положение и устройство извлекается из ротовой полости. Вся процедура получения образцов биоматериала занимает несколько секунд.

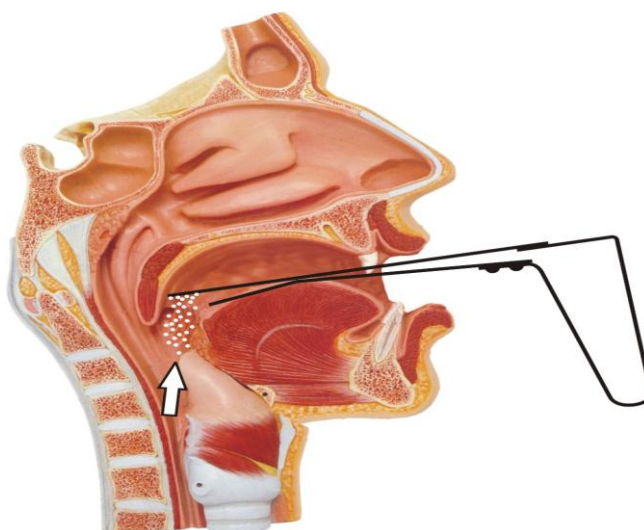


Рис. 3. Процедура получения образца базального трахеобронхиального секрета с помощью «фарингеальной ловушки».

Стандартизованная короткая психологическая подготовка пациента после получения его информированного согласия на проведение манипуляции, опытным путем установленное оптимальное положение тела обследуемого при процедуре взятия биоматериала позволяли получить необходимое для наших исследований количество материала (не менее 10-15 мм<sup>3</sup>) практически у всех

больных с патологией бронхолегочной системы – хроническим бронхитом, ХОБЛ, БА, пневмонией, и у большей части здоровых людей.

### *2.2.2. Исследование физических свойств базального трахеобронхиального секрета и продуктивности произвольного кашля*

В настоящей работе обобщены результаты исследования продуктивности кашля по критерию экспекторации базального трахеобронхиального секрета и изучения физических и цитоморфологических свойств последнего, полученного с помощью «фарингеальной ловушки» у здоровых людей и при ряде бронхолегочных заболеваний. Исходя из важной особенности получения образцов биосубстрата посредством «фарингеальной ловушки» – ограниченного объема материала, для исследования физических характеристик субстрата мы должны были использовать специальные микрометоды.

Разработанный в 80-е гг. в Институте проблем механики АН СССР метод утончающейся нити (А.В. Базилевский и соавт, 1987) позволял оценивать простым способом время релаксации жидкостей, используя малое количество субстрата (5-10 мм<sup>3</sup>). Суть метода состоит в том, что время релаксации определяется по скорости утончения нити, сформировавшейся в результате растяжения капли жидкости при помощи двух захватов. Теоретически и экспериментально было показано, что, измеряя в динамике изменения диаметра нити, можно найти величину времени релаксации, интегрально отражающей вязкоупругие свойства жидкости. На первых этапах исследований мы проводили изучение эволюции диаметра нити во времени, регистрируя диаметр на серии кадров, полученных при киносъемке.

В дальнейшем, в исследованиях, проведенных нами совместно с И.В. Хелимской (1998), Э.Л. Шапошником (2002), В.В. Кортелевым (2004), использовалась другая система регистрации – с помощью разработанной и оформленной сотрудниками ИПМ АН СССР А.В. Базилевским и А.Н. Рожковым методики в виде автоматизированной системы «Реотестер».

Контролируемым параметром являлась основная характеристика – время релаксации нити секрета, характеризующее его интегральные вязкоэластические характеристики. Дополнительной характеристикой поведения вязкоупругой жидкости явилось измерение  $\chi^2$  – показателя степени соответствия изучаемого образца максвелловской модели поведения идеальной вязкоупругой жидкости, косвенно характеризующего степень ее «аномальности» (рис. 4).

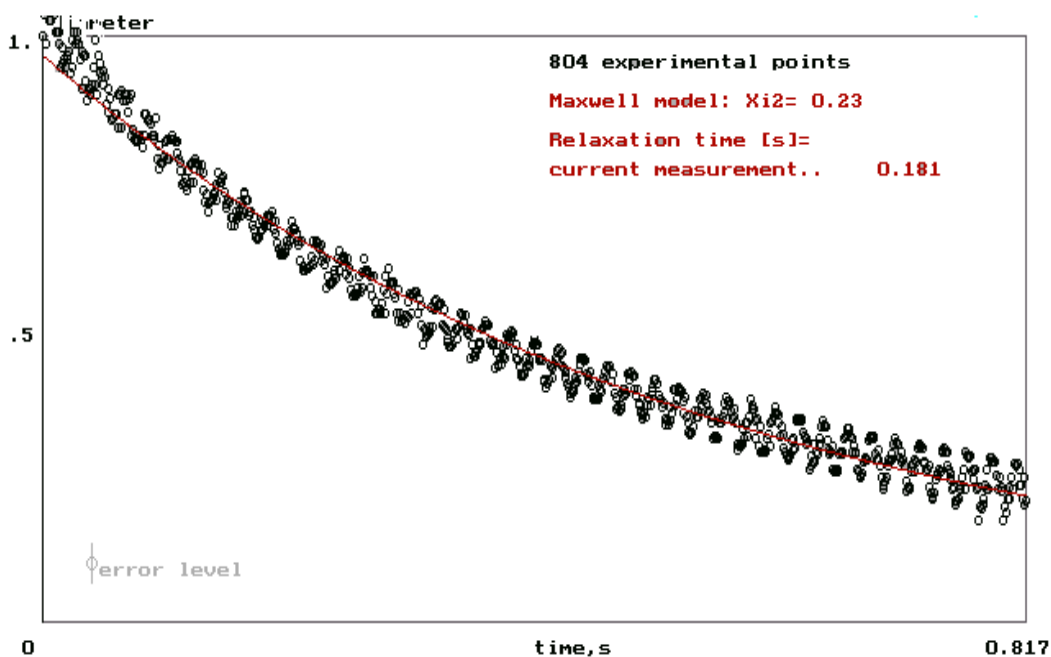


Рис. 4. Экспериментальная кривая, отражающая вязкоэластические свойства трахеобронхиального секрета здорового человека.

Помимо изучения вязкоэластических свойств образцов базального трахеобронхиального секрета, проводилось исследование их адгезивности (липкости). Созданный нами совместно с В.В. Кортелевым прибор для определения адгезивности биологических жидкостей малого объема состоял из трех частей (непосредственно сам прибор, аналог – цифровой преобразователь, компьютер и программа обслуживания), в котором вместо динамометра используется постоянный электромотор, через цифровой преобразователь. С него считывалась и регистрировалась сила отрыва пластинки, поверхность которой предварительно была приведена в контакт с биоматериалом. Сила адгезивного отрыва сравнивалась с эталоном – силой отрыва пластины от поверхности тонкого слоя дистиллированной воды – и выражалась в относительных единицах.

Изучение продуктивности кашля как показателя кашлевого макродиспергирования базального трахеобронхиального секрета осложнялось тем, что, несмотря на создание разного рода устройств для изучения кашля (В. Bleicher et al., 1981, С. Damonte et al., 1985; S.A. Keleman, T. Cseri, 1985), объективная оценка его продуктивности и эффективности остается нерешенной задачей.

Наличие и выраженность кашля у больных с заболеваниями легких далеко не всегда адекватны количеству скопившегося в бронхах секрета (R.S. Irvin et al., 1992). Это обстоятельство затрудняет регистрацию продуктивности спонтанного кашля. Известная возможность произвольного кашля в отличие от непроизвольных актов (чихание, икота, рвота), по-видимому, не случайна. Часть

больных, по нашим наблюдениям, даже при отсутствии позывов на кашель сознательно производит кашлевые движения для удаления секрета из трахеи.

Использование для оценки продуктивности кашля «фарингеальной ловушки» создало условия, во-первых, для достаточно точной количественной оценки этого показателя в связи с тем, что получаемый биоматериал является трахеобронхиальным секретом в чистом виде, а во-вторых, расширило возможности определения продуктивности кашля за счет лиц, не выделяющих мокроту, в том числе – здоровых людей.

В связи с тем, что понятие продуктивности кашля не имеет точной общепринятой формулировки, возможно рассмотрение нескольких версий этого показателя. При расчете продуктивности кашля как отношения количества базального трахеобронхиального секрета к объему кашлевого воздушного потока можно судить об «объемной» продуктивности кашля, отношение количества базального трахеобронхиального секрета к максимальной скорости кашлевого воздушного потока можно рассматривать как «скоростную» продуктивность кашля. Наконец, объем базального трахеобронхиального секрета, попавший на экран «ловушки» после одного эпизода откашливания (1-6 кашлевых движений) можно рассматривать как «разовую» продуктивность кашля.

В серии первоначальных исследований мы использовали показатель объемной продуктивности кашля. В дальнейшем, связывая показатели пикфлоуметрии (ПФМ) и объема полученного базального трахеобронхиального секрета, для количественной оценки продуктивности кашля рассчитывали специальный коэффициент продуктивности кашля ( $k$ ) по формуле:

$$k = \frac{\text{объем секрета, в мм}^3}{\text{число кашлевых толчков} \times \text{ПФМ, л/мин.}}$$

### 2.2.3. Исследование цитоморфологических характеристик образцов базального трахеобронхиального секрета\*

После перенесения материала образца базального трахеобронхиального секрета на предметное стекло, формирования мазка и его высушивания по традиционной технологии проводили окраску мазка традиционным методом Романовского-Гимза.

После этого изучали цитоморфологические свойства и идентифицировали клетки субстрата, подсчитывая клетки при просмотре 20 полей зрения на светоптическом бинокулярном микроскопе при увеличении в 1500 раз. Учитывая,

---

\* В соавторстве с канд. мед. наук Е.М. Медведевой.

что технология получения образцов базального трахеобронхиального секрета с помощью «фарингеальной ловушки» минимизирует механическое воздействие на структуру биосубстрата, исследовали пространственное взаиморасположение клеток путем подсчета в каждом из 10 случайно выбранных полей зрения (площадь каждого около 0,01 мм<sup>2</sup>) количества и особенностей распределения альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов.

Для проверки степени соответствия цитологического состава получаемого биоматериала известным характеристикам бронхиального секрета в сравнении с мокротой мы провели исследование цитоморфологических свойств образцов спонтанно выделявшейся мокроты и базального трахеобронхиального секрета, полученных в один и тот же день у каждого из 20 обследованных мужчин в возрасте 20-37 лет, больных внебольничной пневмонией в стадии разрешения заболевания (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительные характеристики цитограмм образцов спонтанной мокроты и базального трахеобронхиального содержимого (в %)**

Клетки	Мокрота (n=20)	Базальный секрет (n=20)
Плоский эпителий	27,3±4,6	1,2±0,4*
Мерцательный эпителий	11,1±4,1	22,1±3,0*
Нейтрофилы	50,9±4,0	38,9±2,0
Эозинофилы	0	13,7±1,1*
Альвеолярные макрофаги	10,7±1,5	24,1±4,0*

Представленные в табл. 2 данные однозначно свидетельствуют, что получаемые посредством «фарингеальной ловушки» образцы в отличие от образцов мокроты имели гораздо больше признаков трахеобронхиального происхождения – практическое отсутствие клеток плоского эпителия, большое количество клеток мерцательного эпителия и альвеолярных макрофагов. Существенная эозинофилия базального трахеобронхиального секрета была связана, по всей вероятности, с проведенными пациентам курсами антибиотикотерапии.

Другим способом оценки диагностической значимости получаемых с помощью «фарингеальной ловушки» образцов базального трахеобронхиального секрета стало параллельное сопоставление цитологического состава мазков с поверхности глотки, гортани и образцов базального трахеобронхиального секрета, полученных у 8 молодых мужчин, больных внебольничной пневмонией нетяжелого течения, в период разрешения заболевания (табл. 3).

Таблица 3

**Цитологический состав мазков (в %) с поверхности глотки, гортани и образцов базального трахеобронхиального секрета (БТС)**

Клетки	Глотка (n=158)	Гортань (n=416)	БТС (n=327)
Нейтрофилы	0	9,1	45,0*
Эозинофилы	0	0	3,1
Макрофаги	0	0	46,2*
Мерцательный эпителий	0	22,6	1,1
Плоский эпителий	100,0	68,3	4,6*

*Примечание:* \* – статистически значимые различия в сравнении с цитологическими показателями мазков с поверхности глотки и гортани ( $p < 0,05$ ).

Как следует из представленных в таблице данных, цитологический состав образцов слизи с поверхности, глотки и гортани принципиально отличается от состава образцов базального трахеобронхиального секрета.

Таким образом, проведенные сопоставления свидетельствуют о том, что по цитологическим показателям образцы базального трахеобронхиального секрета хорошо соответствуют известному составу трахеобронхиального содержимого.

### Глава 3. Микродиспергирование содержимого дыхательных путей и его клиническое значение

#### 3.1. Характеристика экспирируемого эндогенного аэрозоля у здоровых людей и при заболеваниях респираторной системы

Особенности экспирации эндогенного аэрозоля были изучены у 105 пациентов обоего пола, больных БА, хроническим бронхитом и ХОБЛ, находившихся на обследовании и лечении в специализированном пульмонологическом отделении краевой клинической больницы № 1 г. Хабаровска. В 1-ю группу обследованных были включены больные БА со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания; во 2-й группе находились пациенты с хроническим бронхитом и ХОБЛ, связанным с табакокурением; в 3-й группе – больные, у которых хронический бронхит и ХОБЛ сочетались с клинически значимыми, осложненными гнойной инфекцией бронхоэктазами, и кистозной гипоплазией легких.

Контрольную группу составили некурящие практически здоровые лица обоего пола в возрасте от 17 до 60 лет.

Содержание частиц жидкокапельного аэрозоля в пересчете на 1 м<sup>3</sup> выдыхаемого воздуха составило в 1-й группе  $379 \pm 67 \times 10^6$  (n=15), во 2-й группе  $554 \pm 79 \times 10^6$  (n=22), в 3-й группе  $518 \pm 88 \times 10^6$  (n=14), а в контрольной –  $76 \pm 13 \times 10^6$  в 1 м<sup>3</sup> воздуха (n=36), что было достоверно меньше, чем в каждой из групп больных (p<0,001). Количество аэрозольных частиц у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ (2-й и 3-й группы) было выше, чем у больных БА (p<0,05).

Количество частиц твердого аэрозоля в пересчете на 1 м<sup>3</sup> выдыхаемого воздуха составило для пациентов 1-й группы  $13,7 \pm 2,3 \times 10^6$  (n=19), 2-й группы  $17,6 \pm 4,4 \times 10^6$  (n=18), 3-й группы  $21,0 \pm 4,5 \times 10^6$  (n=17).

В целом, у обследованных пациентов содержание твердого аэрозоля было выше, чем у здоровых людей ( $9,1 \pm 1,8 \times 10^6$  в 1 м<sup>3</sup> воздуха; 21 обследованный; p<0,05), хотя для каждой из групп эти различия не оказались достоверными. Не выявлено различий и между сравниваемыми группами больных.

Величины показателей, характеризующих распределение размеров жидкокапельных частиц, не различались ни в одной из групп, за исключением величины коэффициента энтропии, который был достоверно выше в 1-й группе по сравнению с 3-й группой (p<0,05). Показатели дисперсии, эксцесса, асимметрии распределения не различались.

Для твердого аэрозоля различия этих показателей были более существенными. Коэффициент энтропии в 1-й группе был достоверно меньше, чем в 3-й группе (соответственно,  $1,9 \pm 0,06$  и  $2,2 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ )) и не различался с таковым во 2-й группе. Величина эксцесса в 1-й группе была достоверно ниже, чем во 2-й, и не отличалась от величины этого показателя в 3-й группе (соответственно,  $2,2 \pm 0,18$ ,  $3,1 \pm 0,3$  и  $2,7 \pm 0,2$ ). Коэффициент асимметрии во 2-й и 3-й группах был выше, чем в 1-й группе, – соответственно:  $0,8 \pm 0,1$ ,  $0,8 \pm 0,2$  и  $0,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ). Величина дисперсии распределения размеров частиц твердого аэрозоля между сравниваемыми группами не различалась.

При проведении корреляционного анализа количества частиц и характеристик их распределения (эксцесса, энтропии, дисперсии, асимметрии) с некоторыми клиническими, спирографическими, эндоскопическими и лабораторными показателями установлена общая тенденция малого количества достоверных корреляций между сравниваемыми показателями. Относительное преобладание достоверных связей параметров аэрозоля обоих типов установлено со скоростными показателями вентиляции – объемом форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), мгновенными объемными скоростями выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$ ) и некоторыми свойствами мокроты (объем, гнойность, легкость отхаркивания). Параметры твердого аэрозоля в целом несколько теснее, чем жидкокапельного были связаны с клинико-инструментальными и лабораторными симптомами.

Однако небольшой объем и отсутствие однозначных результатов выполненных сопоставлений позволяют считать полученные данные предварительными и требующими дополнительных исследований. Тем не менее можно надеяться, что дальнейшее исследование параметров экспирируемого эндогенного аэрозоля окажется полезным для понимания патогенеза и диагностики бронхолегочной системы, а предлагаемый нами термин «аэрозольдиагностика» обретет право на существование.

### ***3.2. Экспирация эндогенных нелетучих веществ у здоровых людей и при заболеваниях внутренних органов\****

Задачей этого раздела исследования, выполненного совместно с И.Е. Мун, стала сравнительная оценка суммарного количества эндогенных нелетучих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых людей и у больных

---

\* В соавторстве с канд. мед. наук И.Е. Мун.



с патологическими процессами, априорно способными влиять на свойства диспергационного аэрозоля – болезнями респираторной системы, хронической сердечной и почечной недостаточностью.

Было обследовано в общей сложности 358 человек. Все исследования выполнялись при условии получения информированного согласия пациентов в лечебно-диагностических учреждениях г. Хабаровска в 2002-2006 гг. Среди обследованных было 106 практически здоровых некурящих волонтеров обоего пола (74 мужчины и 32 женщины) и 78 практически здоровых курящих мужчин (пациенты, проходящие медицинские осмотры в консультативно-диагностической поликлинике № 368, студенты медицинского университета) в возрасте от 19 до 72 лет (средний возраст – 28,7 лет).

Группа пациентов мужского пола с заболеваниями бронхолегочной системы была представлена 23 больными, страдавшими хроническим бронхитом, связанным с табакокурением, вне обострения заболевания (средний возраст – 47,5 лет) и 24 пациентами со 2-й и 3-й стадиями ХОБЛ вне фазы обострения (средний возраст – 66,2 года). Никто из пациентов не страдал в период обследования другими острыми или декомпенсированными хроническими заболеваниями внутренних органов. Диагностика заболеваний основывалась на существующих рекомендациях: Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (1995); Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, пересмотр 2003 г.

У 53 обследованных курящих молодых мужчин в возрасте от 18 до 24 лет (средний возраст – 20,2 года), болевших внебольничной пневмонией тяжелого и нетяжелого течения, находившихся на лечении в пульмонологических отделениях 301 окружного военного клинического госпиталя, диагностика заболевания проводилась в соответствии с существующими стандартами (А.Г. Чучалин и соавт., 2003). Во всех случаях диагноз пневмонии был подтвержден данными рентгенологического исследования. У каждого пациента получение конденсата и подсчет характеристик эндогенных нелетучих веществ проводились дважды: в период разгара (на 2-3-й день заболевания) и в период разрешения (на 10-12-й день заболевания).

Обследовано 59 пациентов (мужчин) кардиологического отделения 301 окружного военного клинического госпиталя и инфарктного отделения 2-й краевой клинической больницы г. Хабаровска с синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН), причиной которой явилась ишемическая болезнь

сердца (ИБС). Средний возраст пациентов – 58,1 года. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями современной классификации ИБС и ХСН (Ю.Н. Беленков и соавт., 2002). По результатам клинико-лабораторного, электрокардиографического, соноскопического исследований у 21 пациента был установлен диагноз мелкоочагового (Q-негативного) инфаркта миокарда, у 23 больных – стенокардия напряжения 2-го, а у 15 пациентов – 3-го функциональных классов. По критерию величины фракции выброса левого желудочка пациенты с ХСН были распределены на две подгруппы: с фракцией выброса  $\leq 0,55$  ( $n=30$ ) и фракцией выброса  $>0,55$  ( $n=29$ ). У всех больных на основании целенаправленного клинического и рентгенологического исследования были исключены острые и хронические заболевания респираторной системы. Сбор конденсата проводили на 4-8-й день госпитализации, в период общей стабилизации состояния пациентов и отсутствия ангинозных приступов.

Исследование экспирации эндогенных нелетучих веществ в динамике было выполнено у 15 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), развившейся в результате хронических воспалительных заболеваний почек и находящихся на программном гемодиализе. У 12 из них причиной ХПН был хронический гломерулонефрит, у 1 пациента – хронический пиелонефрит, у 2 больных – диабетический гломерулосклероз. Все обследованные не курили, их средний возраст составил  $46,5 \pm 3,4$  года. Получение конденсата осуществлялось до и после процедуры гемодиализа, выполнявшегося в нефрологическом отделении 1-й краевой клинической больницы. На момент обследования больные не имели клинических симптомов острых заболеваний респираторной системы, а хроническая респираторная патология исключалась на основании предшествующего комплексного клинико-рентгенологического обследования.

Исследование характеристик эндогенных нелетучих веществ у здоровых некурящих людей молодого возраста (мужчин и женщин) показало, что за 10 мин. спокойного дыхания их экспирируется, как правило,  $0,4-0,8$  мм<sup>3</sup>.

При изучении у этой категории обследованных связи с экспирацией эндогенных нелетучих веществ методических условий получения конденсата выдыхаемого воздуха и ряда физиологических факторов мы пришли к результатам, представленным в табл. 4.

Как следует из приведенных в табл. 4 данных, экспирация эндогенных нелетучих веществ у лиц молодого возраста не зависела от их гендерной принадлежности и фазы менструального цикла – так же, как и от использования

носового зажима и повторения процедуры исследования. Выкуривание сигареты увеличивало объем экспирируемых эндогенных нелетучих веществ.

Таблица 4

**Влияние физиологических факторов и методических условий на количество экспирируемых эндогенных нелетучих веществ (в мм<sup>3</sup>)**

Фактор	1	2	p
Гендерная принадлежность 1 – мужчины, 2 – женщины	0,47±0,05 (n=27)	0,58±0,04 (n=32)	>0,05
Фаза менструального цикла 1 – фолликулиновая, 2 – лютеиновая	0,57±0,05 (n=32)	0,60±0,05 (n=32)	>0,05
Выкуривание сигареты 1 – исходные данные, 2 – после выкуривания	0,63±0,06 (n=18)	0,99±0,07 (n=18)	<0,05
Повторное исследование 1 – исходные, 2 – повторные данные	0,66±0,04 (n=14)	0,55±0,07 (n=14)	>0,05
Использование носового зажима 1 – без зажима, 2 – с зажимом	0,75±0,10 (n=15)	0,83±0,12 (n=15)	>0,05

Влияние возрастного фактора и длительного табакокурения на экспирацию эндогенных нелетучих веществ было не столь однозначным (рис. 5).

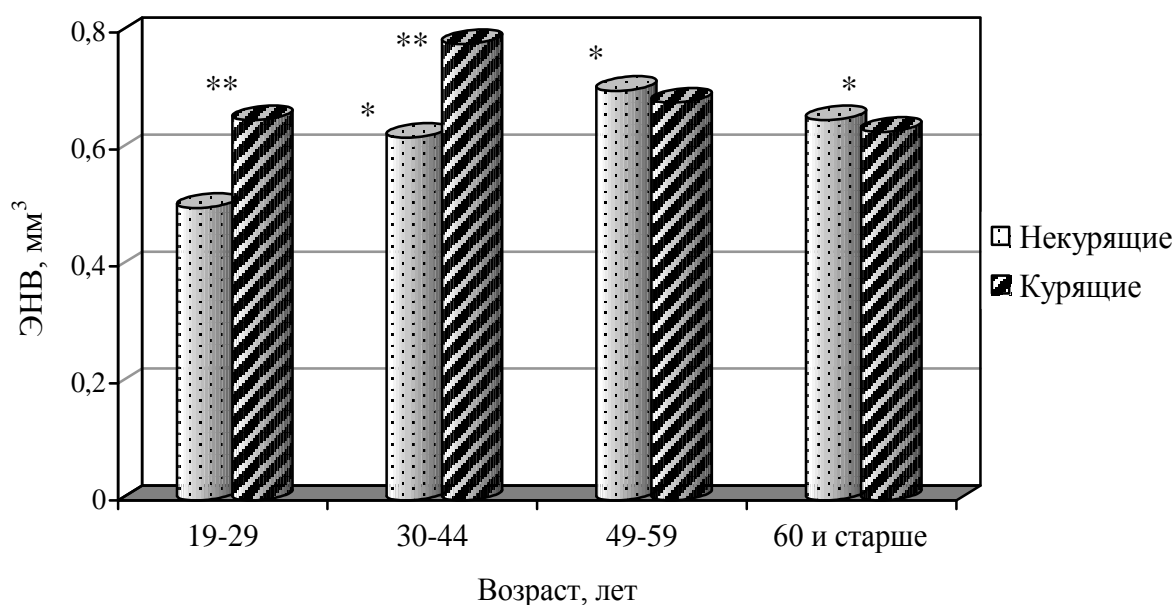


Рис. 5. Экспирация эндогенных нелетучих веществ у мужчин без признаков респираторной патологии.

Примечание: \* – статистически достоверные различия с группой некурящих 19-29 лет; \*\* – различия между курящими и некурящими в одной возрастной группе.

Представленные на рис. 5 данные свидетельствуют о повышении экспирации эндогенных нелетучих веществ с возрастом у некурящих мужчин. Проведение корреляционного анализа выявило высокую достоверность этой тен-

денции:  $r=0,54$ ;  $p<0,01$  ( $n=74$ ). У курящих в сравнении с некурящими в возрасте до 45 лет экспирация эндогенных нелетучих веществ усиливается ( $p<0,02$ ), а после 45 лет влияние фактора курения отсутствует.

Выполненные нами в 80-90-х гг. исследования объема экспирируемых эндогенных нелетучих веществ у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в целом показали отсутствие различий в их содержании у пациентов с хроническим бронхитом, ХОБЛ и здоровых некурящих волонтеров. В то же время установлено, что у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ, выделяющих мокроту, содержание эндогенных нелетучих веществ выше, чем при отсутствии мокроты, и в группе волонтеров ( $p<0,05$ ). Проведение парного корреляционного анализа между экспирацией эндогенных нелетучих веществ и некоторыми параметрами обследования пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ привело к следующим результатам (рис. 6).

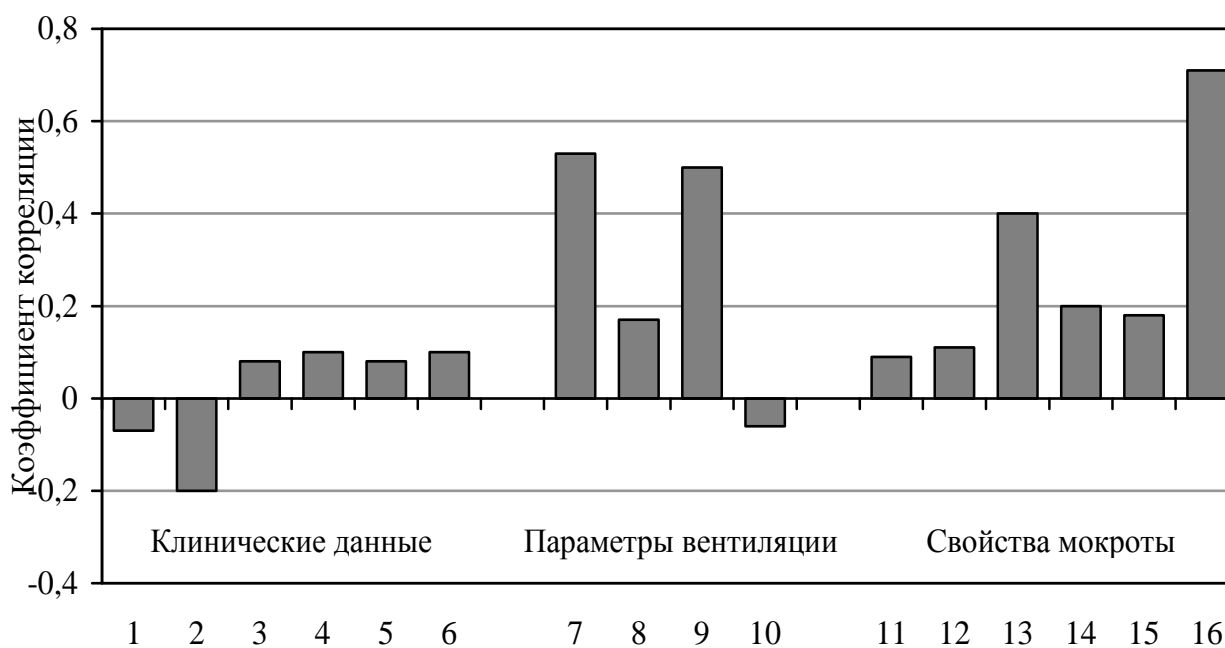


Рис. 6. Корреляционные связи между содержанием эндогенных нелетучих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха и некоторыми клинико-инструментальными показателями и свойствами мокроты у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ.

*Примечание:* коэффициенты корреляции количества эндогенных нелетучих веществ: 1 – возраста, 2 – пола, 3 – длительности заболевания, 4 – стажа табакокурения, 5 – индекса курильщика, 6 – числа сопутствующих заболеваний респираторной системы, 7 – скорости вентиляции, 8 – частоты дыхания, 9 – дыхательного объема, 10 – пиковой скорости выдоха, 11 – суточного количества мокроты, 12 – гнойности мокроты, 13 – легкости отхаркивания мокроты, 14 – адгезивности мокроты, 15 – упругости мокроты, 16 – вязкости мокроты.

Установлено полное отсутствие связи экспирации эндогенных нелетучих веществ и клинических данных. В то же время показатели вентиляции были

связаны с объемом эндогенных нелетучих веществ более заметно, положительная корреляционная связь оказалась достоверной ( $p < 0,05$ ) для скорости вентиляции ( $r = 0,52$ ) и дыхательного объема ( $r = 0,46$ ). Достоверная связь обнаружилась также между объемом эндогенных нелетучих веществ, легкостью отхождения мокроты ( $r = 0,34$ ) и ее гнойностью ( $r = 0,68$ ).

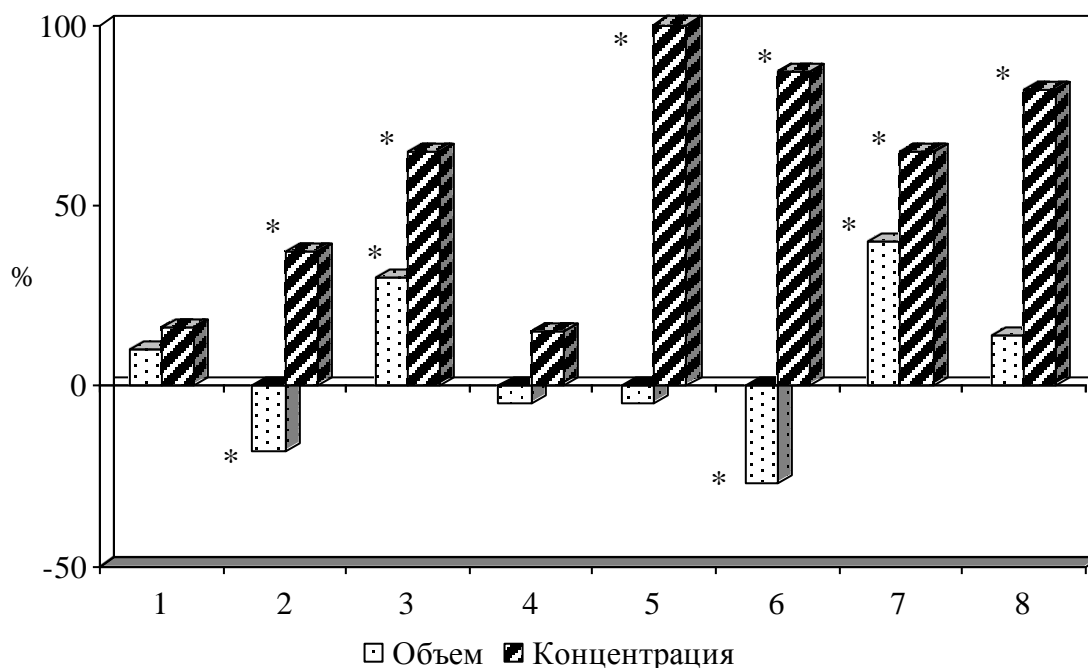
Результаты выполненного корреляционного анализа свидетельствуют, что, по-видимому, количество экспирируемых эндогенных нелетучих веществ определяется в основном локальной ситуацией, складывающейся в бронхоальвеолярном пространстве на разделе двух фаз – жидкости и газа – и зависит прежде всего от параметров вентиляции и физико-механических свойств бронхоальвеолярного содержимого.

Проводя сравнительную оценку особенностей экспирации эндогенных нелетучих веществ при заболеваниях респираторной, кардиоваскулярной, мочевыделительной систем, мы сопоставляли эти показатели с аналогичными характеристиками у практически здоровых лиц контрольных групп, близких пациентам основных групп по возрасту и параметрам табакокурения. Результаты проведенного сопоставления представлены на рис. 7.

Как свидетельствуют показатели рис. 7, объем экспирируемых эндогенных нелетучих веществ при спокойном дыхании при разных патологических процессах существенно различается. Превышение нормальных значений объема эндогенных нелетучих веществ ( $0,61 \pm 0,03$  мм<sup>3</sup>) отмечено у больных хроническим бронхитом ( $0,76 \pm 0,04$  мм<sup>3</sup>), пневмонией в период разгара заболевания ( $0,82 \pm 0,04$  мм<sup>3</sup>), при ХПН до проведения процедуры гемодиализа ( $0,90 \pm 0,06$  мм<sup>3</sup>). Снижение уровня эндогенных нелетучих веществ имеет место у больных ХОБЛ ( $0,51 \pm 0,03$  мм<sup>3</sup>) и у пациентов с ИБС в подгруппе с низкими значениями фракции выброса левого желудочка ( $0,51 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup>). В других сравниваемых группах (больные с пневмонией в стадии разрешения инфильтрата, подгруппа пациентов с ХСН с более высокими показателями фракции выброса левого желудочка, больные с ХПН после гемодиализа) объем экспирируемых эндогенных нелетучих веществ достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе контроля.

Концентрация эндогенных нелетучих веществ в сравниваемых группах различалась более резко и была достоверно увеличенной в сравнении с данными контрольной группы ( $0,11 \pm 0,006\%$ ) у здоровых курильщиков ( $0,13 \pm 0,004\%$ ), больных пневмонией в период разгара ( $0,19 \pm 0,01\%$ ), ХОБЛ ( $0,16 \pm 0,01\%$ ) в группах пациентов с ИБС ( $0,22 \pm 0,02\%$ ) и ХПН ( $0,18 \pm 0,02\%$ ). Снижения этого

показателя по сравнению с контрольными данными не отмечено ни в одной из сравниваемых групп.



*Рис. 7.* Изменения объема и концентрации экспирируемых эндогенных нелетучих веществ при болезнях респираторной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем (в % к аналогичным показателям в группе контроля).

*Примечание:* 1 – показатели эндогенных нелетучих веществ у больных хроническим бронхитом, 2 – у больных ХОБЛ, 3 – у больных пневмонией в период разгара заболевания, 4 – у больных пневмонией в период разрешения заболевания, 5 – у больных ИБС с нормальными параметрами фракции выброса левого желудочка, 6 – у больных ИБС со сниженной фракцией выброса, 7 – у больных с ХПН до гемодиализа, 8 – у тех же больных после гемодиализа.

\* – статистически значимые различия с соответствующими показателями у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил связь экспирации эндогенных нелетучих веществ с некоторыми важными лабораторными и функциональными параметрами, отражающими степень функциональных нарушений у пациентов в обследованных группах. Так, в объединенной группе больных хроническим бронхитом и ХОБЛ была достоверной связь объема эндогенных нелетучих веществ с  $ОФВ_1$  ( $r=0,46$ ;  $p < 0,01$ ), в группе больных ИБС – с величиной фракции выброса ( $r=0,42$ ;  $p < 0,01$ ), в группе больных ХПН – с уровнем гиперкалиемии ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют, что количество экспирируемых эндогенных нелетучих веществ существенно варьирует при ряде заболеваний, достигая в отдельных случаях почти двукратного различия (между больными с ХПН и ИБС). Высокие значения объема эндогенных нелетучих веществ в пери-

од разгара пневмонии могут быть следствием изменения физических характеристик бронхоальвеолярного содержимого, облегчающих процессы диспергирования в условиях воспаления (снижение его адгезивности и упругости за счет действия нейтрофильных и макрофагальных протеиназ и усиления трансудации – Е.Л. Амелина и соавт., 2006).

Снижение экспирации эндогенных нелетучих веществ при ХОБЛ, связанное с уровнем  $ОФВ_1$ , вероятно, является производным существенного ограничения скорости воздушного потока и изменения физических свойств бронхоальвеолярного содержимого, в частности усиления адгезивности за счет снижения продукции сурфактанта, характерного для поздних стадий заболевания (А.Г. Чучалин, 2000). Уменьшение экспирации эндогенных нелетучих веществ у пациентов с ХСН, возможно, также связано с вторичными вентиляционными и бронхиальными дискриническими нарушениями. У пациентов с ХПН выявленные отклонения, очевидно, можно объяснить нарастанием в жидкостях и тканях, в том числе в бронхоальвеолярном содержимом и, соответственно, в диспергируемых аэрозольных частицах, количества нелетучих соединений азота и других метаболитов. Повышенная экспирация эндогенных нелетучих веществ у этих пациентов, таким образом, является своеобразной компенсаторной реакцией на снижение выделительной функции почек.

Обнаруженное нами разной степени повышение концентраций эндогенных нелетучих веществ в сравниваемых группах (более чем вдвое), на наш взгляд, – фактор возможных ошибок при интерпретации тех или иных отклонений концентрации отдельных эндогенных нелетучих веществ в конденсате. Так, выявленное нами значительное повышение концентрации эндогенных нелетучих веществ у больных ИБС происходит при существенном снижении их общего объема. Такие «ножницы» могут приводить к противоположным мнениям о содержании в конденсате выдыхаемого воздуха отдельных нелетучих компонентов у этой категории пациентов в зависимости от того, рассчитывается ли общее количество вещества или его концентрация.

Таким образом, подсчет суммарного количества и концентрации экспирируемых эндогенных нелетучих веществ может стать полезным тестом в диагностике нарушений процесса микродиспергирования бронхоальвеолярного содержимого при ряде заболеваний внутренних органов.

Опираясь на результаты ряда исследований и собственный длительный опыт изучения нелетучих компонентов конденсата выдыхаемого воздуха (В.А. Добрых, 1989; В.А. Добрых, И.Е. Мун, 2005; В.А. Добрых и соавт., 2006;

И.А. Климанов и соавт., 2006; J. Hunt, 2002; T.H. Risby, 2003, I. Horvath, 2003, S.A. Kharitonov, 2004; K.W. Garey et al., 2004), представляем несколько общих положений, касающихся исследования микропримесей конденсата выдыхаемого воздуха.

1. При оценке и интерпретации данных о содержании в конденсате различного рода эндогенных веществ необходимо учитывать их способность (или неспособность) перемещаться с поверхности альвеол и дыхательных путей в воздушное пространство в виде отдельных молекул (летучесть – способность к испарению или нелетучесть – как отсутствие такого свойства), поскольку эти вещества попадают в конденсат выдыхаемого воздуха посредством разных физических механизмов.

2. Более информативен расчет суммарного количества экспирируемых веществ, а не их концентрации, которая сильно зависит от переменного процесса конденсации паров воды при сборе конденсата выдыхаемого воздуха.

3. Содержание любого эндогенного нелетучего вещества в конденсате выдыхаемого воздуха зависит не только от его концентрации в жидкости бронхоальвеолярного пространства, но и от количества образующегося при дыхании диспергационного аэрозоля.

4. Суммарный объем экспирируемых эндогенных нелетучих веществ является количественным эквивалентом формирования и транспорта диспергационного аэрозоля при дыхании.

### **3.3. О происхождении эндогенных нелетучих веществ выдыхаемого воздуха**

В многочисленных работах, где в конденсате выдыхаемого воздуха изучались компоненты, не относящиеся к летучим веществам (белки, липиды, полисахариды), авторы *a priori* связывали их присутствие в конденсате с метаболической активностью легких, не сомневаясь в бронхолегочном происхождении изучаемых веществ. В части исследований не упоминается об очищении вдыхаемого воздуха от пыли. Нам представляется, что требуют обсуждения следующие вопросы: не являются ли нелетучие вещества выдыхаемого воздуха атмосферными частицами и не имеют ли они ротоглоточного происхождения?

В пользу первого предположения свидетельствует повсеместная запыленность воздуха, в том числе органическими веществами и микроорганизмами (J.C. Hogg, 1985), а также тот факт, что 80% вдыхаемых пылевых частиц диаметром 0,1-2,0 мкм (составляющих, по нашим данным, 99,8% всех пылевых частиц воздуха помещения лаборатории) выделяется при выдохе наружу



(М. Липпман, Б. Альтшуллер, 1980). Второе предположение основывается на имеющихся данных о возможности диспергирования и выведения с выдыхаемым воздухом частиц слюны и слизи носоглотки (С.С. Речменский, 1983).

Для ответа на поставленные вопросы мы провели сравнительное изучение некоторых физических и химических характеристик, содержащихся в конденсате выдыхаемого воздуха, у 35 некурящих практически здоровых мужчин, 40 больных хроническим бронхитом вне обострения в возрасте 18-56 лет и 6 пациентов с трахеостомой после ларингэктомии по поводу опухоли гортани в возрасте 50-66 лет. К моменту обследования после операции прошло не менее 6 месяцев. Все больные имели признаки связанного с табакокурением хронического катарального бронхита вне обострения. Некоторое несовпадение возраста в группах обследованных не имело существенного значения, поскольку ранее нами было установлено, что экспирация эндогенных нелетучих веществ практически не коррелирует с возрастом.

Количество твердых аэрозольных частиц определяли в 7 пробах, взятых у 5 здоровых людей, и в 4 пробах, взятых у больной в возрасте 66 лет с трахеостомой после ларингэктомии по поводу рака гортани. Сравнительные характеристики эндогенных нелетучих веществ в группах представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Свойства эндогенных нелетучих веществ, содержащихся в конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых, больных хроническим бронхитом (ХБ) и лиц с трахеостомой**

Группы	Кол-во конденсата, мл	Содерж. натрия, ммоль/л	Содерж. калия, ммоль/л	Поверхн. натяжение, $\times 10^3$ н/м	Флуоресц. в обл. 430 нм, отн. ед.	Флуоресц. в обл. 310 нм, отн. ед.
Здоровые (n=35)	4,6 $\pm$ 0,3*	3,2 $\pm$ 1,4*	0,29 $\pm$ 0,11*	62,8 $\pm$ 5,9	19,7 $\pm$ 2,3	38,4 $\pm$ 3,0*
Больные ХБ (n=40)	3,9 $\pm$ 0,2	15,2 $\pm$ 3,4	0,20 $\pm$ 0,11*	59,2 $\pm$ 5,1	19,8 $\pm$ 3,0	20,0 $\pm$ 4,7*
Больные с трахеостомой (n=6)	3,3 $\pm$ 0,8	30,6 $\pm$ 7,9	0,67 $\pm$ 0,14	64,6 $\pm$ 10,1	14,0 $\pm$ 4,5	53,3 $\pm$ 5,3

*Примечание:* \* – показатели, достоверно отличающиеся от аналогичных параметров у больных с трахеостомой ( $p < 0,05$ ).

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют о том, что у лиц с трахеостомой показатели эндогенных нелетучих веществ вполне сопоставимы с аналогичными параметрами в других группах, хотя и отмечаются некоторые

однонаправленные различия с ними (содержание калия и веществ, флуоресцирующих в области 310 нм).

Содержание аэрозольных пылевых частиц диаметром 0,1-10,0 нм в воздухе лаборатории составило  $105 \pm 2,0 \times 10^7$  в  $1 \text{ м}^3$ . Концентрация твердых аэрозольных частиц у здоровых лиц –  $2,0 \pm 0,3 \times 10^7$  в  $1 \text{ м}^3$ , а у больной с трахеостомой –  $4,3 \pm 2,3 \times 10^7$  в  $1 \text{ м}^3$ .

Полученные результаты показывают, что содержание твердых частиц в воздухе лаборатории во много раз выше, чем твердых частиц экспирируемого аэрозоля. Количество частиц твердого аэрозоля, экспирируемых через трахеостому, не отличается от его выведения при обычном дыхании.

Таким образом, сходная концентрация аэрозольных частиц и близость состава эндогенных нелетучих веществ, выделяющихся через трахеостому и обычным путем позволяют считать, что, по-видимому, большинство выдыхаемых через рот эндогенных нелетучих веществ имеет не ротоглоточное, а трахеобронхиальное и, возможно, альвеолярное происхождение.

#### Глава 4. Физические и цитоморфологические свойства образцов базального трахеобронхиального секрета

##### 4.1. Продуктивность произвольного кашля у здоровых людей и больных хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой

В исследованиях, выполненных нами в 80-х гг. прошлого века, продуктивность произвольного кашля оценивали в общей сложности у 113 больных хроническим бронхитом и ХОБЛ, а также у 118 практически здоровых лиц обоего пола. Полученные результаты показали, что у 97,3% больных и 95,8% здоровых людей частицы базального трахеобронхиального секрета фиксировались на экране «ловушки». Количество попавшего на экран субстрата значительно варьировало и у больных, и в контрольной группе. Общее распределение количества частиц базального трахеобронхиального секрета, попадавшего на экран, в этих группах имело экспоненциальный характер и достоверно не различалось. При оценке распределения показателей объемной продуктивности кашля в сравниваемых группах мы отметили, что в обеих группах они имеют схожий экспоненциальный характер (рис. 8).

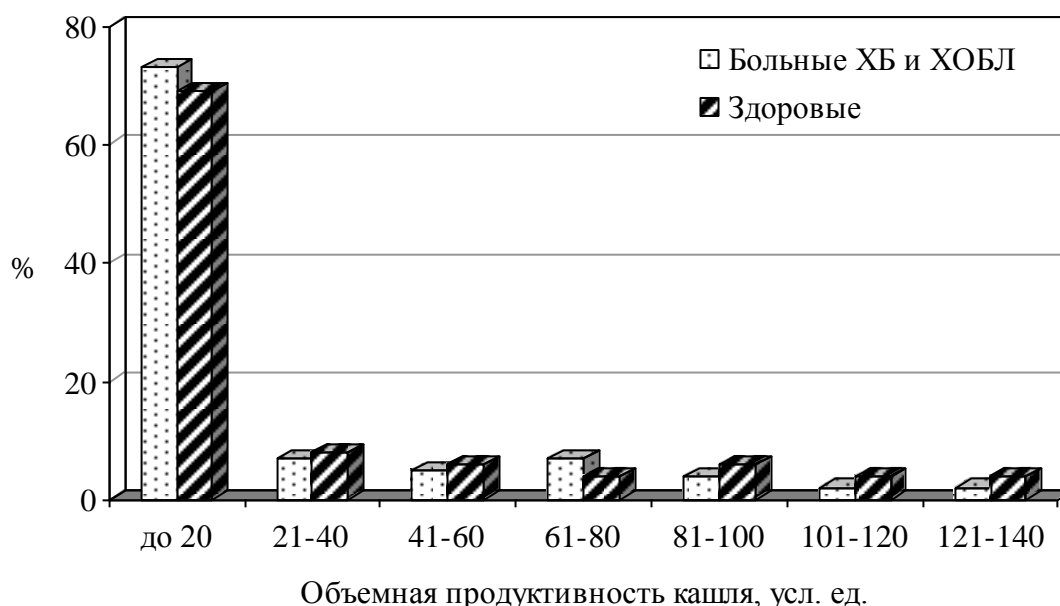


Рис. 8. Процентное распределение показателей объемной продуктивности кашля у больных хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ и у здоровых людей.

Приведенные данные демонстрируют, что кривая распределения изучаемых показателей имела для обеих групп характер экспоненты без достоверных различий по каждому из значений объемной продуктивности кашля. Такая бли-

зость показателей объемной продуктивности кашля в сравниваемых группах связана, вероятно, с тем, что в группу здоровых людей входили курящие с проявлениями трахеобронхиальной гиперсекреции, а у части больных ХОБЛ имело место угнетение секреторного процесса.

Кроме того, как видно на рис. 8, имела место общая характерная особенность диспергирования базального трахеобронхиального секрета при кашле: значительная вариабельность количества попадающего на экран «ловушки» биоматериала даже у одного и того же обследованного, с периодическим появлением диспропорционально больших объемов материалов, названных нами «выбросами». Эти обстоятельства затрудняли интерпретацию показателей продуктивности кашля.

Проведенные нами поиски связей объемной продуктивности кашля с физическими характеристиками мокроты, определяемыми у пациентов параллельно (вязкость, эластичность и адгезивность) у больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ выявили некоторые закономерности.

На первом этапе мы провели парный корреляционный анализ для всего контингента обследованных больных ( $n=57$ ), а на втором – только для пациентов с ХОБЛ. Эти данные представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Коэффициенты линейной корреляции показателей объемной продуктивности кашля и физических свойств мокроты у больных хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ**

Группы	Вязкость	Эластичность	Адгезивность
Больные ХБ ( $n=57$ )	-0,13	-0,02	-0,01
Больные ХОБЛ ( $n=29$ )	-0,25	0,11	-0,54*

*Примечание:* \* – достоверная корреляционная связь ( $p<0,02$ ).

Как следует из представленных данных, была выявлена только одна достоверная корреляционная связь – отрицательная связь объемной продуктивности кашля с адгезивностью мокроты в группе больных ХОБЛ.

Для выполнения дальнейших исследований мы изменили конструкцию «ловушки» и пересмотрели формулу определения объемной продуктивности кашля, заменив показатель объема кашлевого воздушного потока показателем его пиковой скорости (подробности – во 2-й главе).

Выполненные в нашей клинике диссертационные исследования И.В. Хелимской (1998), Э.Л. Шапошника (2002), В.В. Кортелева (2004) показали, что определяемый по новой формуле коэффициент продуктивности кашля «работает» несколько лучше, позволяя выявить некоторые особенности изменений продуктивности кашля в физиологических условиях и при заболеваниях респираторной системы. Обобщенные результаты оценки продуктивности кашля показаны в табл. 7, 8 и 9.

Таблица 7

### Изменения продуктивности кашля (ПК) у здоровых лиц ( $p < 0,05$ )

Группы	Действующий фактор	Изменение ПК
Здоровые некурящие мужчины (n=71)	Возраст	Повышение после 45 лет
Здоровые курящие мужчины (n=69)	Курение	Повышение во всех возрастных группах
	Возраст	Прогрессирующее повышение, начиная с 30 лет

Таблица 8

### Изменения продуктивности кашля (ПК) у больных БА и пациентов с внелегочной аллергией ( $p < 0,05$ )

Группы	Действующий фактор	Изменение ПК
Больные БА (n=104)	Заболевание	Повышение, не зависящее от тяжести БА, коррелирующее с длительностью болезни
	Возраст	Не выявлено
	Фенспирид, 12 дней, перорально	Не выявлено
	Бромгексин, 12 дней, перорально	Повышение
	Амброксол, 12 дней, перорально	Не выявлено
	Карбоцистеин, 12 дней, перорально	Повышение
	Монотерапия флунизолидом, 12 дней, ингаляц.	Значительное снижение
	Монотерапия сальбутамолом, 12 дней, ингаляц.	Снижение
	Монотерапия ипратропиумом, 12 дней, ингаляц.	Не выявлено
Терапия теофиллином, 12 дней, перорально	Не выявлено	
Больные с внелегочной аллергией (n=39)	Заболевание	Снижение

Таблица 9

**Изменения продуктивности кашля (ПК) у больных хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ ( $p < 0,05$ )**

Группы	Действующий фактор	Изменение ПК
Больные ХБ и ХОБЛ (n=126)	Заболевание	Повышение
	Возраст	После 45 лет снижение до нормальных значений
	Бронхиальная обструкция	Снижение
	Терапия фенспиридом, 12 дней, перорально	Снижение
	Прием азотистокремниевой термальной воды, 10 дней, ингаляционно	Повышение
	Терапия растительным сбором с включением солодки, 12 дней, перорально	Повышение

Представленные в табл. 7 данные свидетельствуют о наличии общей тенденции увеличения продуктивности кашля у здоровых мужчин в связи с возрастом и табакокурением.

Результаты исследования (табл. 8) указывают на увеличение продуктивности кашля в сравнении с обследованными здоровыми людьми не только у больных БА, но и у пациентов, имеющих клинические признаки внелегочной аллергии без симптоматики бронхолегочного заболевания.

Сопоставление курсового лечения группой лекарственных средств выявило их различное влияние на показатели продуктивности кашля, направление которого в целом согласуется с известными конкретными механизмами действия каждого препарата на параметры бронхиальной секреции, трансудации, физические свойства трахеобронхиального содержимого. Препараты мукоактивного действия в целом увеличивали продуктивность кашля, а противовоспалительные средства, напротив, снижали ее. Действие бронхолитических средств на продуктивность кашля чаще отсутствовало.

Как следует из данных, представленных в табл. 9, возраст и уровень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ являются факторами, снижающими продуктивность кашля. Сопоставление результатов курсового лечения некоторыми лекарственными и нелекарственными средствами выявило их различное влияние на показатели продуктивности кашля, в целом согласующееся с известными механизмами влияния каждого из средств на параметры воспаления, бронхиальной секреции и трансудации.

Общая оценка практической значимости изучения продуктивности кашля в соответствии с нашими подходами довольно противоречива. С одной сторо-

ны, этот показатель, в целом, адекватно отражает изменения объема и физических характеристик базального трахеобронхиального секрета в физиологических и патологических условиях, но в то же время, высокая вариабельность получаемых показателей не позволяет нам считать этот параметр достаточно чувствительным и специфичным для решения более сложных задач дифференциальной диагностики заболеваний бронхолегочной системы, оценки эффективности лечебно-профилактических воздействий и т.д.

В связи с вышеизложенным пока мы не можем проявить большого оптимизма и безусловно, рекомендовать определяемый по нашим методикам показатель продуктивности кашля к использованию в клинической практике.

#### ***4.2. Физические свойства базального трахеобронхиального секрета у здоровых людей и больных хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой***

Значительная часть наших исследований была направлена на изучение физических характеристик базального трахеобронхиального секрета, полученного с помощью «фарингеальной ловушки». Именно эти характеристики секрета в наибольшей степени изменяются при традиционных методах получения образцов трахеобронхиального содержимого – сборе обычной и индуцированной мокроты, в связи с чем существующие представления об особенностях изменения данных характеристик в физиологических условиях и при патологии априорно представляются нам искаженными.

Исследование физических характеристик бронхиального секрета с помощью вышеуказанных методик было осуществлено нами однократно или в динамике в общей сложности у 162 практически здоровых людей обоего пола, а также у 296 больных БА и у 278 пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ.

Возраст обследованных – в интервале от 18 до 72 лет. Подавляющее большинство их были пациентами пульмонологического отделения краевой клинической больницы № 1 г. Хабаровска, где их нозологические диагнозы были идентифицированы после стандартного пульмонологического обследования.

Имея большой опыт исследований вязкостных и упругих характеристик образцов мокроты методом микрокапиллярвискозиметрии, мы пришли к заключению, что количественные значения вязкостной и эластической неоднородности образцов связаны с продуктивностью кашля и другими проявлениями заболевания достоверно более тесно, чем абсолютные усредненные значения этих показателей. Это позволило нам сделать вывод о самостоятельной диагно-

стической значимости параметров, количественно отражающих физическую неоднородность образцов базального трахеобронхиального секрета (В.А. Добрых, 1989).

Анализируя физические характеристики базального секрета у практически здоровых людей, мы обнаружили существенные возрастные и половые различия ряда изучавшихся показателей.

В табл. 10 представлены показатели физических свойств образцов секрета в разных возрастных группах некурящих мужчин, не имевших в период обследования симптоматики респираторной патологии.

Таблица 10

### Возрастная динамика физических свойств образцов базального трахеобронхиального секрета у некурящих мужчин

Физические свойства секрета	18-29 лет (n=22)	30-44 года (n=24)	≥45 лет (n=25)
Адгезивность, усл. ед.	1,71±0,4***	0,77±0,07*	0,57±0,07**
Время релаксации, с	0,88±0,08***	0,61±0,07*	0,4±0,08
Физическая неоднородность, %	27,2***	37,5*	40,0

*Примечание:* \* – статистически значимые различия между соответствующими показателями 1-й и 2-й групп, \*\* – между показателями 2-й и 3-й групп, \*\*\* – между показателями 1-й и 3-й групп.

Указанные в табл. 10 данные свидетельствуют о выявленной четкой достоверной закономерности постепенного снижения с возрастом адгезивности базального трахеобронхиального секрета. Отмечена заметная тенденция (хотя и не при всех сопоставлениях оказавшаяся статистически значимой) снижения с возрастом его вязкоупругих свойств. Еще менее выраженной оказалась тенденция нарастания с возрастом значений показателей, характеризующих физическую неоднородность субстрата (относительная частота встречаемости в %).

При сопоставлении физических показателей базального трахеобронхиального секрета у здоровых студентов обоего пола в возрасте 19-22 лет было установлено, что имеют место достоверные различия, связанные с полом обследованных (табл. 11).

Таблица 11

### Физические свойства базального трахеобронхиального секрета у некурящих здоровых людей разного пола

Физические характеристики	Девушки (n=40)	Юноши (n=22)	P
Адгезивность, усл. ед.	1,14±0,27	1,75±0,10	<0,05
Время релаксации, с	0,21±0,03	0,52±0,17	>0,05
Физическая неоднородность, %	25,0	36,4	<0,05



Как следует из представленных в табл. 11 данных, у юношей базальный трахеобронхиальный секрет имел достоверно более высокую адгезивность и более часто встречающуюся физическую неоднородность ( $p < 0,05$ ). Показатель времени релаксации у них тоже имел отчетливую тенденцию к более высоким значениям, но она не оказалась статистически значимой.

Сопоставление изучавшихся показателей у здоровых девушек в разные фазы менструального цикла выявило небезыңтересные изменения этих параметров (табл. 12).

Таблица 12

**Физические свойства базального трахеобронхиального секрета у здоровых девушек в разные фазы менструального цикла**

Физические характеристики	Фазы менструального цикла		p
	Первая (n=20)	Третья (n=20)	
Адгезивность, усл. ед.	0,84±0,008	0,57±0,01	<0,05
Время релаксации, с	0,34±0,04	0,13±0,01	<0,05
Физическая неоднородность, %	20,0	50,0	<0,05

Представленные в табл. 12 данные свидетельствуют, что если в первую (фолликулярную) фазу показатели адгезивности и времени релаксации нити секрета были достаточно высокими, то в третью (лютеиновую) фазу они имели существенно более низкие значения. В то же время физическая неоднородность секрета в лютеиновую фазу менструального цикла, напротив, была более выраженной и встречалась чаще ( $p < 0,05$ ).

В связи с этими результатами нам представляется небезыңтересным сопоставить при дальнейших исследованиях клинические проявления респираторных инфекций в разные фазы менструального цикла.

С целью изучения физиологических топографических особенностей вязкоупругих свойств базального трахеобронхиального секрета нами были исследованы свойства образцов секрета бронхов, полученных при бронхоскопии у 6 пациентов, у которых отсутствовали визуальные признаки патологии долевых бронхов, из которых брался материал. В результате даже на этом небольшом клиническом материале (12 исследований у 6 пациентов) обнаружен неизвестный ранее факт существования физиологической регионарной неоднородности вязкоупругих свойств секрета в бронхиальном дереве: в бронхах нижних долей вязкостные и эластические параметры секрета по критерию Манна-Уитни имели достоверно более высокие значения, чем в верхнедолевых бронхах ( $p < 0,05$ ).

Это логично дополняет общепризнанную концепцию вентиляционной и гемодинамической физиологической неоднородности легких.

Наши совместные с В.В.Кортелевым (2004) исследования о влиянии фактора табакокурения на физические характеристики базального трахеобронхиального секрета у мужчин представлены в обобщенной форме в табл. 13.

Как следует из данных, представленных в таблице, вопреки нашим априорным предположениям у практически здоровых курящих мужчин в сравнении с некурящими физические характеристики секрета в целом приобретали разнонаправленные изменения: снижение вязкоупругости, а в старшей возрастной группе – неоднородности, но сохранение относительно высоких значений адгезивности. Фактор курения, таким образом, нивелировал тенденцию возрастного снижения адгезивности базального трахеобронхиального секрета, отмеченную у некурящих.

Таблица 13

**Физические свойства образцов базального трахеобронхиального секрета у некурящих и курящих мужчин, не имеющих симптомов респираторной патологии**

Возрастные группы	Свойства образцов секрета	Некурящие (n=71)	Курящие (n=69)
18-29 лет	Адгезивность, усл. ед.	1,71±0,4	1,52±0,23
	Вязкоупругость, с	0,88±0,08	0,37±0,12*
	Неоднородность, %	27,2	30,4
30-44 года	Адгезивность, усл. ед.	0,77±0,07	1,36±0,2*
	Вязкоупругость, с	0,61±0,07	0,23±0,06*
	Неоднородность, %	37,5	19,0
≥40 лет	Адгезивность, усл. ед.	0,57±0,07	0,93±0,16*
	Вязкоупругость, с	0,4±0,08	0,16±0,04*
	Неоднородность, %	40,0	12,0*

Примечание: \* – достоверные различия показателей между сравниваемыми группами ( $p < 0,05$ ).

Поиск парных корреляционных связей физических характеристик образцов секрета и выраженности табакокурения по показателю пачек/лет у 69 асимптомных курильщиков показал, что для адгезивности выявлялась достоверная, хотя и слабая связь ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ), для вязкоупругости и физической неоднородности биосубстрата корреляционных связей не обнаружено (соответственно  $r = -0,11$  и  $r = 0,02$ ;  $p > 0,05$ ).

Для сравнения: показатель  $ОФВ_1$  и показатель пачка/лет у наших пациентов коррелировали достаточно хорошо ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, прямых закономерных связей физических параметров образцов базального трахеобронхиального секрета и выраженности табакокурения в группе обследованных асимптомных курильщиков не выявлено.

Изучение дискринических бронхосекреторных нарушений, вызванных табакокурением, у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ показало, что заболевание сопровождается дискриническими изменениями, несколько различающимися в разных возрастных группах, что в обобщенном виде представлено в табл. 14.

Таблица 14

**Физические свойства образцов базального трахеобронхиального секрета у здоровых курящих мужчин, больных хроническим бронхитом (ХБ) и ХОБЛ вне периода обострения заболеваний**

Возрастные группы	Свойства образцов секрета	Здоровые курящие (n=69)	Курящие больные ХБ и ХОБЛ (n=88)
18-29 лет	Адгезивность, усл. ед.	1,52±0,23	0,66±0,15*
	Вязкоупругость, с	0,37±0,12	0,4±0,1*
	Неоднородность, %	30,4	35,7
30-44 года	Адгезивность, усл. ед.	1,36±0,2	1,0±0,08
	Вязкоупругость, с	0,23±0,06	0,64±0,1*
	Неоднородность, %	19,0	45,0
≥40 лет	Адгезивность, усл. ед.	0,93±0,16	1,29±0,11
	Вязкоупругость, с	0,16±0,04	0,9±0,1*
	Неоднородность, %	12,0*	60,3*

*Примечание:* \* – достоверные различия показателей между сравниваемыми группами (p<0,05).

Установлено, что в группе больных хроническим бронхитом и ХОБЛ закономерного изменения адгезивности трахеобронхиального секрета в сравнении с соответствующими по возрасту группами контроля нет.

В то же время выявлено достаточно определенное нарастание вязкоупругости и физической неоднородности в образцах секрета в старших возрастных группах. Таким образом, можно прийти к заключению, что у здоровых курильщиков дискриния, определяемая по показателям физических характеристик базального трахеобронхиального секрета, существенно отличалась от дискринии у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ. У здоровых курильщиков, судя по параметрам физических свойств образцов секрета, можно предполагать наличие дискринических нарушений с преобладанием процессов бронхиальной трансудации, снижающих вязкоупругость и физическую неоднородность содержимого трахеобронхиального пространства. У больных хроническим брон-

хитом и ХОБЛ нарастание вязкоупругости и физической неоднородности субстрата в целом можно связать с увеличенной секрецией крупномолекулярных белковых и мукополисахаридных соединений, характерной для этих заболеваний (Е.Л. Амелина и соавт., 2006).

Выполнено сопоставление физических свойств образцов базального трахеобронхиального секрета и уровня бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Сравнивались близкие по численности группы пациентов: с начальными проявлениями бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> более 70% от должных величин) и более выраженными бронхообструктивными нарушениями (ОФВ<sub>1</sub> менее 70% от должных величин). Результаты сопоставления представлены в табл. 15.

Таблица 15

**Показатели физических свойств базального трахеобронхиального секрета и уровень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ**

Свойства образцов секрета	Больные ХОБЛ с уровнем ОФВ <sub>1</sub> <70% (n=70)	Больные ХОБЛ с уровнем ОФВ <sub>1</sub> >70% (n=56)
Адгезивность, усл.ед.	1,11±0,06	0,81±0,04 *
Вязкоупругость, с	0,41±0,03	0,22±0,04 *
Физическая неоднородность, %	42,8	37,5

*Примечание:* \* – достоверные различия показателей между сравниваемыми группами (p<0,05).

Приведенные в табл. 15 данные указывают на то, что более высокий уровень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ сопровождается достоверным снижением значений адгезивности и вязкоупругости образцов базального трахеобронхиального секрета. В то же время частота встречаемости образцов секрета с физически неоднородной структурой в зависимости от уровня бронхиальной обструкции не изменялась.

Полученные результаты позволяют считать, что в процессе нарастания уровня бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ физические характеристики базального трахеобронхиального секрета претерпевают неоднозначные изменения. Если на начальных стадиях заболевания секрет бронхов обладает высокими показателями адгезивности, вязкоупругости и физической неоднородности, то на более поздних стадиях ХОБЛ эти параметры имеют более низкие значения. Вероятно, это связано с нарастанием атрофических изменений железистого аппарата бронхов в процессе прогрессирования ХОБЛ.

У больных ХОБЛ нами проведена сравнительная оценка эффектов влияния на физические характеристики базального трахеобронхиального секрета

некоторых лечебных воздействий, потенциально активных в отношении его физических свойств. В каждом случае применявшееся средство использовалось в составе комплексной стандартизированной терапии, исключавшей применение других мукоактивных средств. Исследования проведены у близких по возрасту и стадии заболевания мужчин, больных ХОБЛ, вне обострения заболевания. Дизайн соответствовал правилам рандомизированного плацебо контролируемого исследования.

Сопоставления, направленные на оценку влияния лечения фенспиридом в дозе 160 мг/сутки в течение двух недель на физические характеристики базального трахеобронхиального секрета, представлены в табл. 16.

Таблица 16

**Динамика изменений физических свойств трахеобронхиального секрета у больных ХОБЛ мужчин при лечении фенспиридом**

Физические характеристики секрета	Фенспирид (n=12)		Плацебо (n=10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Адгезивность, усл. ед.	1,15±0,12	0,84±0,13	1,21±0,3	1,19±0,3
Вязкоупругость, с	0,21±0,07	0,4±0,1	0,19±0,04	0,18±0,05
Физическая неоднородность, %	50,0	25,0	50,0	40,0

Как следует из полученных результатов, при сопоставлении данных не найдено достоверных различий ни в одном случае. Таким образом, проведенные исследования показали, что фенспирид в дозе 160 мг/сутки в составе двухнедельной комплексной терапии не влияет на физические свойства базального трахеобронхиального секрета.

Курсовое ингаляционное применение у больных ХОБЛ азотно-кремнистой термальной воды санатория «Кульдур» привело к другим результатам (табл. 17).

Таблица 17

**Сравнительная динамика изменений физических свойств базального трахеобронхиального секрета мужчин, больных ХОБЛ, при ингаляционном лечении кульдурской минеральной водой и раствором NaCl той же осмолярности**

Физические характеристики секрета	Минеральная вода (n=23)		Раствор NaCl (n=21)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Адгезивность, усл. ед.	0,8±0,1	0,4±0,1*	0,7±0,1	0,4±0,1*
Вязкоупругость, с	0,32±0,1	0,1±0,01*	0,4±0,1	0,2±0,1
Физическая неоднородность, %	69,5	30,4	80,9	47,6

*Примечание:* \* – достоверные различия соответствующих показателей в каждой группе  $p < 0,05$ ).

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что ингаляция обоих растворов приводила к снижению показателей адгезивных свойств базального трахеобронхиального секрета и не влияла на частоту физической неоднородности образцов секрета. В то же время вязкоупругие свойства образцов снизились только при использовании культурной минеральной воды, что свидетельствует о ее большей относительной эффективности.

Оценка влияния на изучаемые характеристики базального трахеобронхиального секрета перорального применения оригинальных фитосборов, целенаправленно составленных из дальневосточных лекарственных растений и любезно предоставленных нам для апробации зав. кафедрой фармакогнозии ДВГМУ, профессором Т.А. Степановой, проведена в рандомизированных группах пациентов с ХОБЛ. Сборы имели общую основу: почки сосны, листья подорожника, траву череды, плоды укропа (сбор № 1). Сбор № 2 дополнительно включал корень солодки, а сбор № 3 – побеги багульника болотного. Результаты сопоставления приведены в табл. 18.

Таблица 18

**Сравнительная динамика изменений физических свойств базального трахеобронхиального секрета при пероральном применении оригинальных растительных сборов у мужчин, больных ХОБЛ**

Физические характеристики секрета	Сбор № 1 (n=20)		Сбор № 2 (n=20)		Сбор № 3 (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Адгезивность, усл. ед.	0,98±0,11	0,75±0,11	0,8±0,13	0,29±0,07*	0,85±0,11*	0,98±0,08*
Вязкоупругость, с	0,40±0,03	0,48±0,1	0,41±0,1	0,17±0,06*	0,39±0,1	0,5±0,19
Физическая неоднородность, %	60,0	50,0	70,0	30,0*	50,0	30,0

*Примечание:* \* – достоверные различия соответствующих показателей в каждой группе (p<0,05).

Результаты сравнительного исследования, представленные в табл. 18, убедительно свидетельствуют, что мукоактивный эффект проявил только сбор № 2, причем его действие коснулось всех изучаемых характеристик. Этот эффект можно обоснованно отнести к входящей в состав сбора № 2 солодке. Таким образом, подтвердилось известное свойство солодки как активного мукоактивного вещества.

Бронхосекреторные нарушения при БА остаются малоизученным звеном патогенеза этого заболевания.

Совместно с И.В. Хелимской (1998) нами было проведено сравнительное исследование образцов базального трахеобронхиального секрета, их вязкоупругости по критерию времени релаксации и частоты физической неоднородности биосубстрата в группах больных БА и внелегочной аллергией (рис. 9).

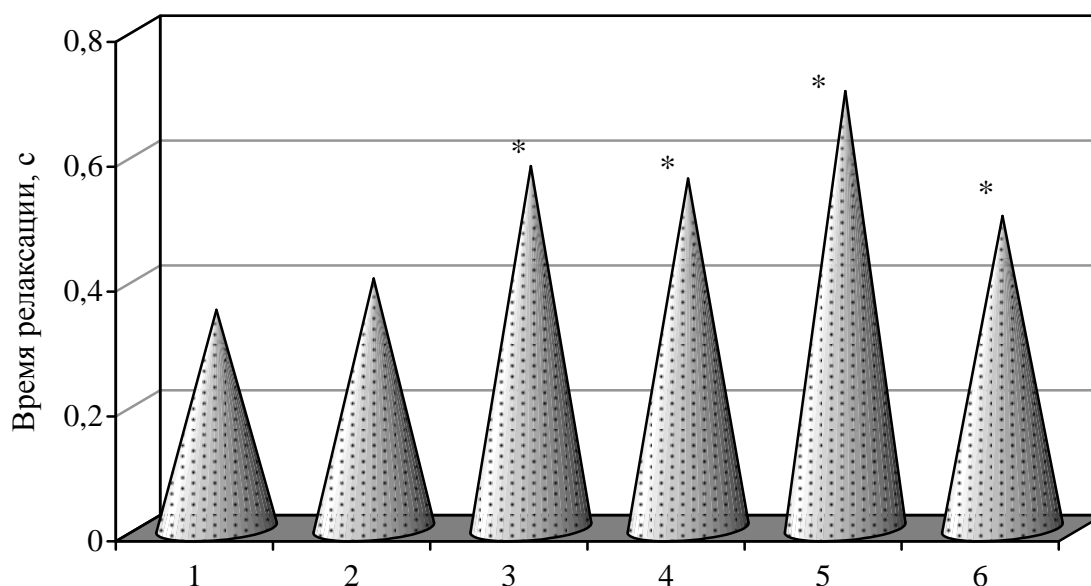


Рис. 9. Средние показатели времени релаксации образцов базального трахеобронхиального секрета.

Примечание: 1 – здоровые люди (n=12); 2 – здоровые люди, имеющие в анамнезе проявления аллергии (n=20); 3 – больные с клиническими проявлениями внелегочной аллергии (n=19); 4 – больные БА легкого течения (n=20); 5 – больные БА средней тяжести; 6 – больные БА тяжелого течения. \* – статистически достоверные различия с группой здоровых людей ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования, представленные на рисунке, показывают не только закономерное существенное превышение нормальных значений показателей вязкоупругости (времени релаксации) образцов базального трахеобронхиального секрета у больных БА, но и практически прямую связь степени дискринических сдвигов со стадией заболевания. У больных с симптоматикой внелегочной аллергии без признаков респираторных нарушений нам удалось обнаружить достоверное увеличение в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе параметров вязкоупругих свойств базального трахеобронхиального секрета, соответствующих изменениям у больных БА легкого течения ( $p < 0,007$ ); это подтверждает существующую точку зрения о том, что аллергическое воспаление слизистой бронхов с проявлениями дискринии за долго предшествует клиническим симптомам заболевания.

Параметры физической неоднородности образцов секрета в сравниваемых группах имели иные соотношения (рис. 10).

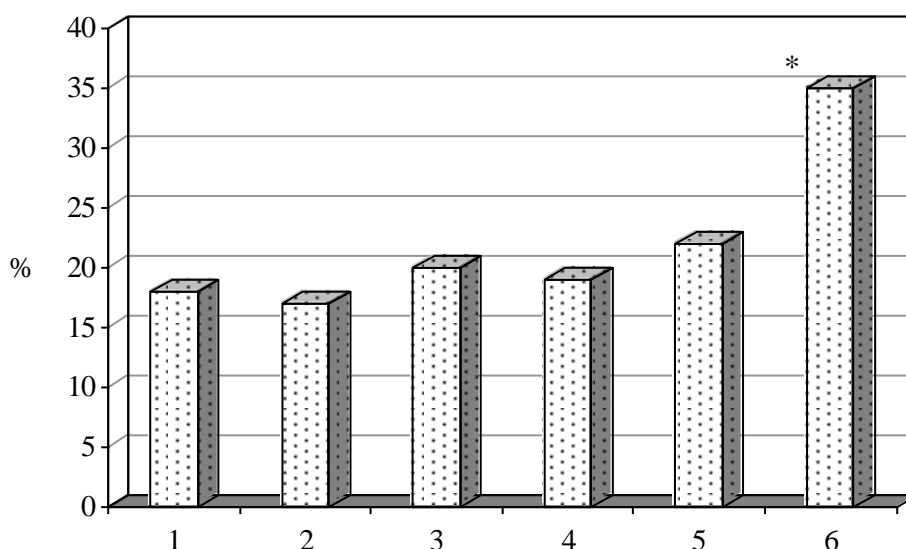


Рис. 10. Относительное количество физически неоднородных образцов базального трахеобронхиального секрета (в %) в исследуемых группах.

Как следует из данных рис. 10, достоверно чаще выявление физически неоднородных образцов в сравнении с нормальными показателями отличается только у больных БА тяжелого течения.

Таким образом, БА на самых начальных стадиях своего формирования характеризуется выраженным увеличением вязкоупругости базального трахеобронхиального секрета, прогрессирующим по мере утяжеления заболевания. При тяжелом течении астма характеризуется нарастанием физической неоднородности секрета бронхов.

В результате проведенных совместно с Э.Л. Шапошником (2002) исследований нами было установлено, что степень изменения вязкоупругих свойств базального трахеобронхиального секрета в большей мере зависит от тяжести заболевания, чем от возраста, длительности болезни, зафиксированного при обследовании уровня бронхиальной проходимости. Изучив сезонную динамику физических свойств секрета у больных БА, мы пришли к выводу, что в летний сезон по сравнению с зимним отмечаются достоверно более высокие показатели бронхиальной проходимости одновременно с нарастанием значений вязкости, упругости, адгезивности, физической неоднородности базального трахеобронхиального секрета. В периоды же межсезонья (весна, осень) все эти параметры имеют промежуточные значения. Нами было показано, что в период обострения астмы возраст пациентов практически не связан с физическими характеристиками секрета.

При сравнительном изучении влияния различных видов фармакотерапии астмы легкого и среднетяжелого течения на физические свойства базального



трахеобронхиального секрета, проведенным совместно с И.В. Хелимской и Э.Л. Шапошником, было установлено, что различные группы патогенетических обоснованных препаратов, применявшихся в среднетерапевтических дозах, оказывают весьма неодинаковое воздействие на его физические свойства.

В табл. 19 представлены обобщенные результаты действия различных видов фармакотерапии.

Таблица 19

**Влияние двухнедельного курса фармакотерапии на физические свойства базального трахеобронхиального секрета у больных БА ( $p < 0,05$ )**

Препарат	Способ применения	Адгезивность	Вязкоупругость	Физическая неоднородность
Сальбутамол	Ингаляционный, монотерапия	Не исследовалась	Увеличивается	Нарастает
Ипратропиум	Тот же	Не исследовалась	Не влияет	Не влияет
Флунизолид	Тот же	Не исследовалась	Снижение	Не влияет
Теофиллин	Пероральный, монотерапия	Не исследовалась	Снижение	Не влияет
Фенспирид	Пероральный, комплексное лечение	Не влияет	Не влияет	Не влияет
Бромгексин	Тот же	Снижение	Снижение	Уменьшение
Амброксол	Тот же	Снижение	Снижение	Не влияет
Карбоцистеин	Тот же	Не влияет	Не влияет	Уменьшение

Установлено, что двухнедельная монотерапия флунизолидом достоверно снижает показатели вязкоупругих свойств базального трахеобронхиального секрета, не меняя степень его физической неоднородности. В то же время курсовое лечение сальбутамолом приводит к нарастанию показателя физической неоднородности в образцах секрета. Практически полностью отсутствовало влияние на изучавшиеся показатели двухнедельной монотерапии атровентом, в то время как применение теофиллина оказывало явное нормализующее действие на вязкоупругие свойства базального трахеобронхиального секрета без существенного изменения степени его физической неоднородности.

Таким образом, наиболее эффективными средствами нормализации дискринических нарушений у больных БА в режиме монотерапии среди средств традиционной терапии являются флунизолид и теофиллин.

Исследование действия в составе комплексной терапии препаратов, обладающих мукоактивным эффектом, показало, что применение фенспирида практически не сказывается на динамике физических характеристик базального тра-

хеобронхиального секрета. Бромгексин и амброксол, препараты с близким механизмом действия, несмотря на заметное положительное влияние на исходно измененные физические параметры базального трахеобронхиального секрета, тем не менее слабо, но достоверно уменьшают эффект комплексного лечения в отношении клинических симптомов БА и динамики бронхиальной проходимости. Полученные данные позволили нам сделать заключение о нецелесообразности включения этих препаратов в комплексную терапию обострения астмы. В то же время применение в обозначенном режиме карбоцистеина не показало достоверного изменения вязкоупругих и адгезивных свойств базального трахеобронхиального секрета, хотя и снизило степень физической неоднородности биосубстрата.

Таким образом, завершая этот раздел, мы можем заключить, что обеспеченные нашим методическим подходом возможности анализа дискриминических сдвигов на уровне базального трахеобронхиального секрета и проведенные в этом направлении исследования существенно расширили представления об особенностях секреторных нарушений и влиянии на них различных видов лекарственной терапии при хроническом бронхите, ХОБЛ и БА. Полученные данные внесли, на наш взгляд, полезный вклад в представления о реальном значении физических параметров трахеобронхиального секрета в физиологических и патологических процессах, происходящих на уровне нижних отделов респираторного тракта, и о возможностях их дифференцированной фармакотерапевтической коррекции при лечении БА, хронического бронхита и ХОБЛ.

#### ***4.3. Цитоморфологические показатели образцов базального трахеобронхиального секрета у здоровых людей и больных внебольничной пневмонией, больных хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой***

При сопоставлении цитоморфологических характеристик базального трахеобронхиального секрета половых различий в группах практически здоровых обследованных молодого возраста не найдено, в то же время выявились различия в зависимости от фаз менструального цикла. В цитограмме образцов базального трахеобронхиального секрета, полученных в группе девушек в возрасте от 19 лет до 21 года ( $n=28$ ), было отмечено, что в фазу пролиферации достоверно чаще, чем в фазу секреции, встречались клетки мерцательного эпителия (соответственно 26,1 и 15%;  $p<0,05$ ), а нейтрофилы – реже (соответственно 20 и 39,3%;  $p<0,05$ ). Содержание альвеолярных макрофагов и эозинофилов не имело циклических различий.

Фактор табакокурения у асимптомных курильщиков оказал заметное влияние на цитоз и клеточный состав базального трахеобронхиального секрета. Так, у 12 некурящих пациентов количество клеток в 10 полях зрения составляло в среднем 42,7, а у 11 асимптомных курильщиков – 91,1 ( $p < 0,01$ ).

Предлагаемая технология позволила определить нормальные соотношения цитоморфологических свойств базального трахеобронхиального секрета у здоровых некурящих молодых мужчин, а также оценить влияние фактора табакокурения у этой категории обследованных (табл. 20).

Таблица 20

**Цитограммы базального трахеобронхиального секрета у здоровых некурящих и курящих мужчин волонтеров молодого возраста (в %)**

Клетки	Некурящие (n=27) (2206 клеток)	Курящие (n=42) (3615 клеток)
Плоский эпителий	1,4	1,3
Мерцательный эпителий	8,9	17,2*
Макрофаги	62,1	34,4*
Нейтрофилы	27,5	38,3*
Эозинофилы	0,1	3,4*
Лимфоциты	0,2	0,8*

*Примечание:* \* – статистически значимые различия в сравниваемых группах.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что в норме клеточный состав базального трахеобронхиального секрета представлен, в основном, нейтрофилами и макрофагами и в меньшей мере – мерцательным эпителием.

Эти данные близки клеточному составу лаважной жидкости и индуцированной мокроты, полученных у здоровых людей другими исследователями (Л.И. Волкова и соавт., 2004; М.В. Самсонова, 2006). Табакокурение сопровождалось относительным нарастанием в секрете клеток мерцательного эпителия, нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов и снижением содержания альвеолярных макрофагов.

Таким образом, при асимптомном табакокурении в зависимости от его интенсивности в цитограмме базального трахеобронхиального секрета выявлено однотипное прогрессирующее снижение относительного содержания макрофагов и нарастание нейтрофилов и эозинофилов. Коэффициент корреляции с величиной индекса курения составил для альвеолярных макрофагов -0,73, для гранулоцитов – 0,63 ( $p < 0,01$ ).

Значения коэффициента гранулоциты/макрофаги составили в среднем для здоровых некурящих лиц 0,44, при асимптомном табакокурении – -0,76.

Общая клеточность, относительное содержание нейтрофилов и макрофагов у асимптомных курильщиков в образцах базального трахеобронхиального секрета закономерно коррелировали с величиной показателя «пачка-лет»:  $r=0,58$ ;  $0,67$ ;  $-0,64$  соответственно ( $p<0,01$ ). Показатели эксцесса и асимметрии распределения альвеолярных макрофагов и нейтрофилов по полям зрения у здоровых и асимптомных курильщиков в этих группах практически не различались.

Корреляция количества нейтрофилов и макрофагов в каждом поле зрения составила: для некурящих  $r=0,15$  ( $n=51$ ); для асимптомных курильщиков  $-0,04$  ( $n=95$ ), что указывает на отсутствие какой-либо топической связи этих клеток как у некурящих, так и у курящих молодых людей.

Табакокурение явилось также фактором, приводящим к пропорциональному уровню индекса курения увеличению присутствия в базального трахеобронхиального секрета спор и мицелия грибов, что могло повлиять на характер клеточных изменений в секрете.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой чувствительности клеточного состава базального трахеобронхиального секрета к различным физиологическим и патогенным влияниям, в том числе и не связанным непосредственно с собственно бронхолегочной патологией.

При обследовании больных внебольничной пневмонией были установлены существенные изменения цитограмм образцов базального трахеобронхиального секрета. Ниже представлены его сравнительные цитоморфологические характеристики у курящих молодых мужчин в период разрешения у них внебольничной пневмонии нетяжелого течения и при отсутствии респираторных заболеваний (табл. 21).

Таблица 21

**Сравнительные характеристики цитограмм неэпителиальных клеток образцов базального трахеобронхиального секрета у курящих молодых мужчин, больных внебольничной пневмонией, и пациентов, не имеющих хронического респираторного заболевания (в %)**

Клетки	Больные пневмонией ( $n=42,3086$ клеток)	Пациенты, не имеющие респираторного заболевания ( $n=21,2263$ клетки)
Нейтрофилы	61,9*	37,6
Макрофаги	36,2*	60,1
Эозинофилы	1,3	2,0
Лимфоциты	0,6	0,3

*Примечание:* \* – статистически значимые различия сравниваемых показателей ( $p<0,01$ ).

Как следует из таблицы, в группе больных пневмонией уровень нейтрофилов был достоверно выше, а альвеолярных макрофагов – ниже, чем в другой группе. Различий в относительном содержании эозинофилов не выявлено.

Таким образом, предшествующий прием антибиотиков у пациентов с пневмонией в целом не повлиял на содержание в образцах базального трахеобронхиального секрета эозинофилов.

На следующем этапе исследования мы провели сравнительное изучение цитограммы образцов базального трахеобронхиального секрета у пациентов с пневмонией в зависимости от интенсивности табакокурения (табл. 22).

Таблица 22

**Сравнительная характеристика цитограмм образцов базального трахеобронхиального секрета у курящих пациентов, больных пневмонией, в зависимости от индекса курения (ИК)**

Клеточный состав, %	Группы курящих пациентов, больных пневмонией			p
	группа 1 ИК от 1 до 72 (n=19)	группа 2 ИК от 73 до 120 (n=18)	группа 3 ИК от 121 до 240 (n=5)	
Плоский эпителий	1,4±0,3	1,3±0,7	1,2±0,2	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Мерцательный эпителий (норма)	4,8±1,8	4,2±1,6	0,0±0,0	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,02 p <sub>2-3</sub> <0,02
Мерцательный эпителий (метаплазия)	6,4±2,6	13,4±2,7	26,3±6,1	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Макрофаги	26,1±3,1	14,2±2,0	2,9±1,2	p <sub>1-2</sub> <0,02 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
Нейтрофилы	58,5±2,6	63,2±3,1	59,8±6,3	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Эозинофилы	0,8±1,2	3,2±1,2	8,2±0,5	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,05
Лимфоциты	0,4±0,1	0,5±0,3	1,6±1,2	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05

*Примечание:* p<sub>1-2</sub> – уровень значимости различий между показателями в 1 и 2 группах; p<sub>1-3</sub> – уровень значимости различий между показателями в 1 и 3 группах; p<sub>2-3</sub> – уровень значимости различий между показателями во 2 и 3 группах.

Как следует из представленных в таблице данных, содержание эозинофилов в образцах базального трахеобронхиального секрета было прямо связано с

интенсивностью курения. Аналогичная связь отмечена и в отношении клеток мерцательного эпителия. Относительное содержание альвеолярных макрофагов, напротив, снижалось.

Учитывая полученные результаты, мы провели сопоставление цитограмм у молодых мужчин, больных пневмонией, с высоким показателем ИК (более 120), и у молодых курящих без симптомов острой инфекции нижних дыхательных путей, с такими же показателями индекса курения (табл. 23).

Таблица 23

**Неэпителиальные цитограммы образцов базального трахеобронхиального секрета у молодых мужчин (в %) с высоким показателем ИК, больных пневмонией и без признаков острой инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП)**

Клетки	Больные пневмонией (n=5,516 клеток)	Пациенты без ИНДП (n=13,1574 клетки)
Нейтрофилы	85,0*	51,7
Макрофаги	3,8*	46,6
Эозинофилы	9,0*	1,7
Лимфоциты	2,3	0,06

*Примечание:* \* – статистически достоверные различия сравниваемых показателей ( $p < 0,05$ ).

Как следует из представленных в табл. 23 результатов, у пациентов с пневмонией было закономерно увеличено относительное количество нейтрофилов и снижено число альвеолярных макрофагов, что можно связать с наличием бактериальной инфекции. Достоверно более высокий уровень эозинофилии у больных пневмонией, как показывают наши данные, вероятно, объясняется сочетанным потенцирующим сенсibiliзирующим эффектом интенсивного табакокурения, бактериальной инфекции и применявшейся антибактериальной терапии.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что интенсивное табакокурение является фактором риска развития эозинофилии дыхательных путей при внебольничной пневмонии нетяжелого течения.

Цитоморфологические характеристики образцов базального трахеобронхиального секрета, полученные в разных группах обследованных, позволили проследить динамику неэпителиальных клеточных отношений на разных стадиях формирования ХОБЛ под влиянием табакокурения. Были выделены 4 группы мужчин, у которых общая неэпителиальная клеточность секрета подсчитывалась в 10 полях зрения. Группа 1 – здоровые некурящие молодые муж-

чины ( $n=7$ , всего 299 клеток, в среднем – 42,7). Группа 2 – курящие молодые мужчины без клинических проявлений (отсутствие хронического кашля) хронического бронхита ( $n=8$ , всего 464 клетки, в среднем – 58,0). Группа 3 – курящие больные хроническим бронхитом вне периода обострения ( $n=10$ , всего 1115 клеток, в среднем – 111,5). Группа 4 – больные ХОБЛ 2-3 стадий вне периода обострения заболевания ( $n=8$ , всего 842 клетки, в среднем 105,3). Сопоставление клеточности между группами представлено на рис. 11.

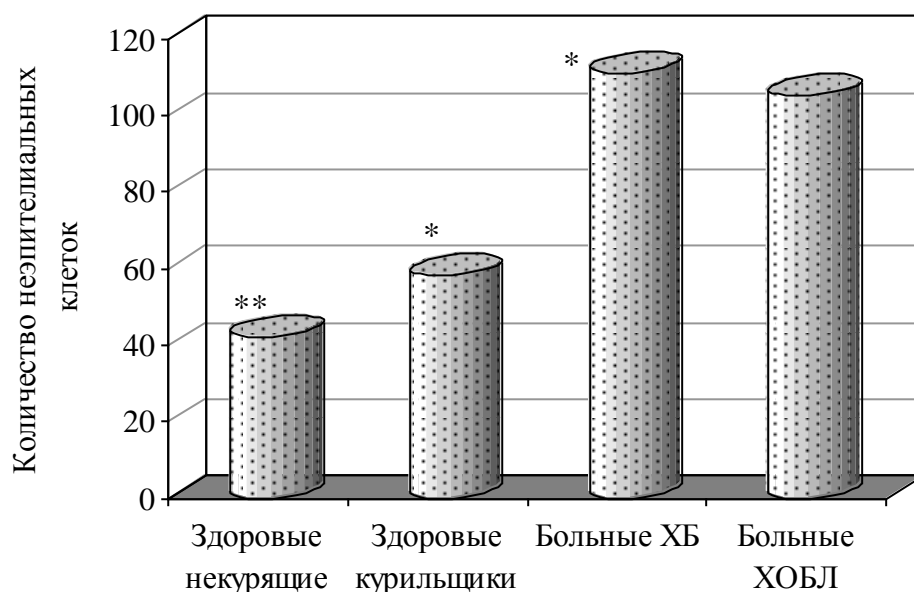


Рис. 11. Среднее количество незэпителиальных клеток в 10 полях зрения.

Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей между пациентами 3-й или 4-й групп и 1-й или 2-й групп ( $p<0,05$ ); \*\* – между пациентами 1-й и 2-й групп ( $p<0,05$ ).

Непараметрический статистический анализ, как следует из вышеприведенных данных, продемонстрировал, что у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ незэпителиальная клеточность образцов трахеобронхиального секрета достоверно выше, чем в обеих группах здоровых людей ( $p<0,02$ ), а у здоровых курящих клеточность достоверно превышает значения, установленные у некурящих ( $p<0,05$ ). Различий по этому показателю между больными хроническим бронхитом и ХОБЛ не выявлено.

Подсчет распределения нейтрофилов в сравниваемых группах показал, что в 1-й группе их среднее число составило 9,0, во 2-й – 33,2, в 3-й – 42,4, в 4-й – 41,5 (рис. 12).

Как видно из представленных на рисунке показателей, соотношение среднего количества нейтрофилов в группах практически полностью повторяло соотношение клеточности. Статистический анализ показал, что в группах курящих больных хроническим бронхитом и ХОБЛ количество нейтрофилов досто-

верно не различалось, но для каждой из этих групп было достоверно выше, чем в группе некурящих ( $p < 0,01$ ). У здоровых курящих клеточность была достоверно выше, чем у некурящих ( $p < 0,05$ ). Различий по этому показателю между больными хроническим бронхитом и ХОБЛ не выявлено.

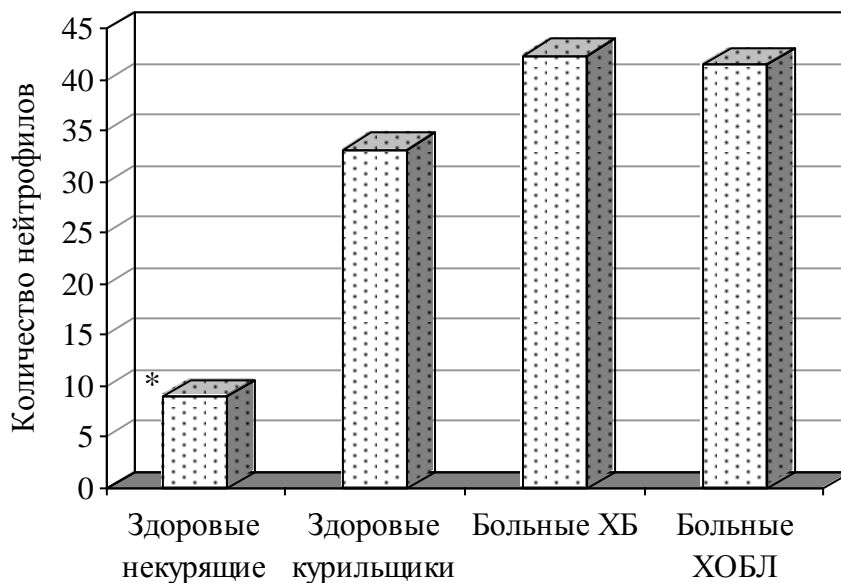


Рис. 12. Среднее количество нейтрофилов в 10 полях зрения.

Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей между пациентами 1-й и других групп.

Подсчет распределения альвеолярных макрофагов в сравниваемых группах показал, что в 1-й группе их среднее число составило 54,0, во 2-й – 35,4, в 3-й – 62,7, в 4-й – 46,0. Эти данные представлены на рис. 13.

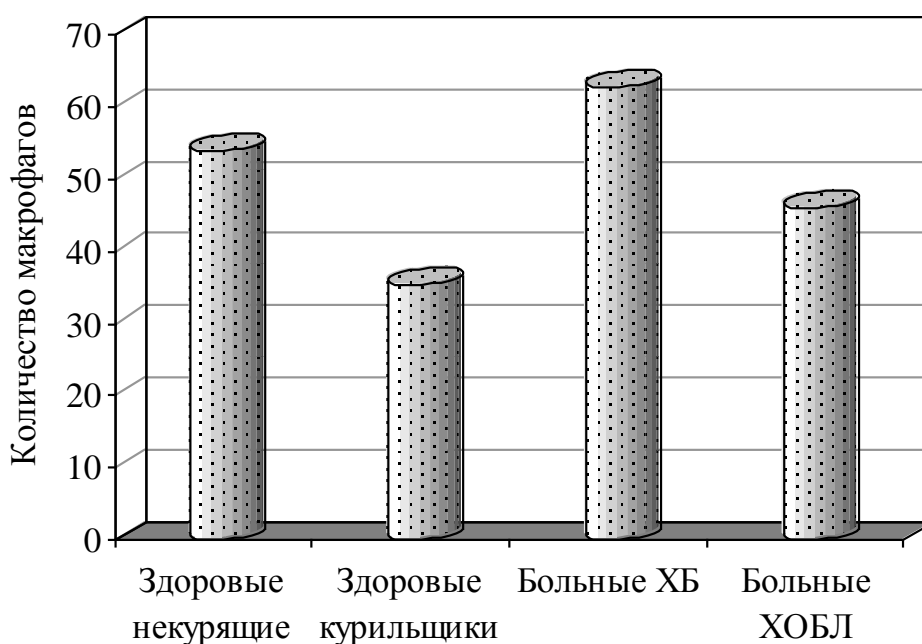


Рис. 13. Среднее количество макрофагов в 10 полях зрения.



Результаты исследования наглядно демонстрируют, что количество альвеолярных макрофагов в сравниваемых группах не обозначило какую-либо заметную тенденцию их изменения при формировании ХОБЛ.

Статистический анализ показал, что только между группами больных хроническим бронхитом и ХОБЛ количество макрофагов достоверно различалось ( $p < 0,05$ ). Другие сопоставления никаких достоверных различий между группами не выявили.

Исследование динамики коэффициента нейтрофилы/макрофаги в образцах базального трахеобронхиального секрета при формировании ХОБЛ сходным образом не выявило конкретной закономерной тенденции (рис. 14).

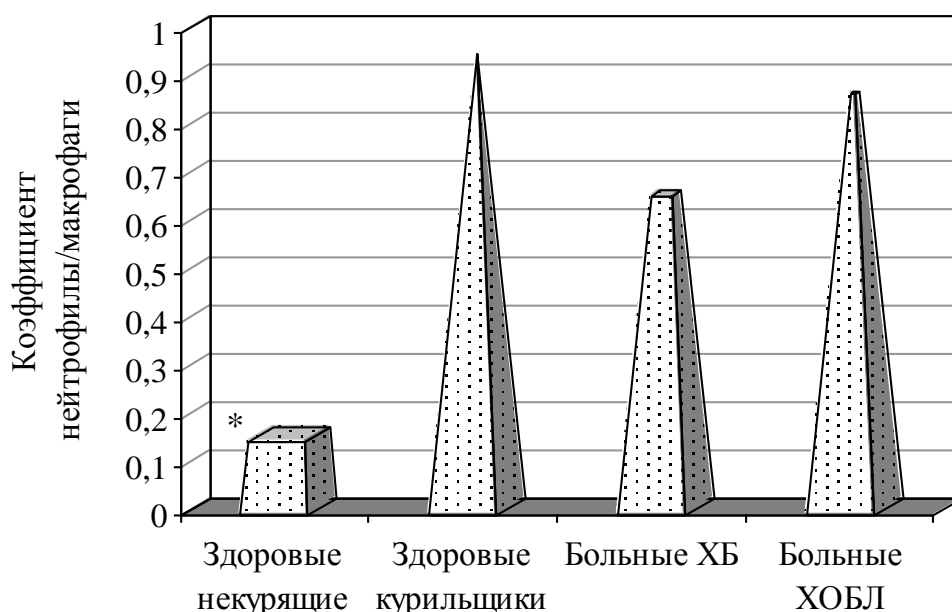


Рис. 14. Средние показатели коэффициента нейтрофилы/макрофаги в образцах базального трахеобронхиального секрета.

Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей между пациентами 1-й группы и других групп ( $p < 0,02$ ).

Как видно на рис. 14, среди обследованных пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп отмечается существенное близкое по величине превышение значений изучаемого коэффициента в сравнении с 1-й группой.

Отмеченные различия между 1-й и остальными группами оказались статистически значимыми ( $p < 0,01-0,02$ ). В то же время небольшие различия среди обследованных 2-й, 3-й и 4-й групп не были статистически достоверными.

Таким образом, неэпителиальным клеточным маркером, наиболее заметно отражающим этапы формирования ХОБЛ, является содержание в образцах базального трахеобронхиального секрета нейтрофильных лейкоцитов.

Возможность изучения топического расположения клеток как показателя межклеточных взаимодействий в образцах базального трахеобронхиального секрета, реализованная в наших исследованиях, была обусловлена «нативностью» субстрата и минимальными модифицирующими влияниями при получении образцов.

Были исследованы образцы базального трахеобронхиального секрета у 49 пациентов (490 полей зрения, 4668 клеток). Определялась равномерность распределения клеток по полям зрения (площадь каждого – около  $0,01 \text{ мм}^2$ ) по критерию величины коэффициента вариации. Рассчитаны коэффициенты корреляции между содержанием в полях зрения нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов у разных групп обследованных.

На рис. 15 показаны величины, характеризующие степень неравномерности распределения всех неэпителиальных клеток в сравниваемых группах. Как следует из приведенных данных, наиболее выраженная, достоверно значимая в сравнении с другими группами неравномерность распределения клеток отмечена в группе больных БА.

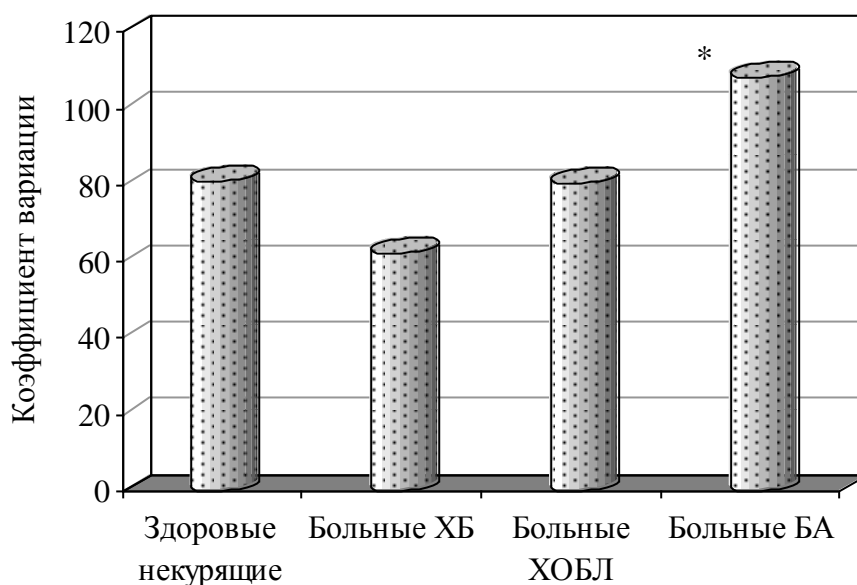


Рис. 15. Степень неравномерности распределения неэпителиальных клеток в полях зрения по критерию коэффициента вариации.

*Примечание:* \* – статистически достоверные различия показателей между группой больных БА и другими группами.

На рис. 16 приведены показатели неравномерности распределения по полям зрения нейтрофилов в тех же группах.

Статистический анализ представленных показателей не выявил достоверных различий ни в одном случае.

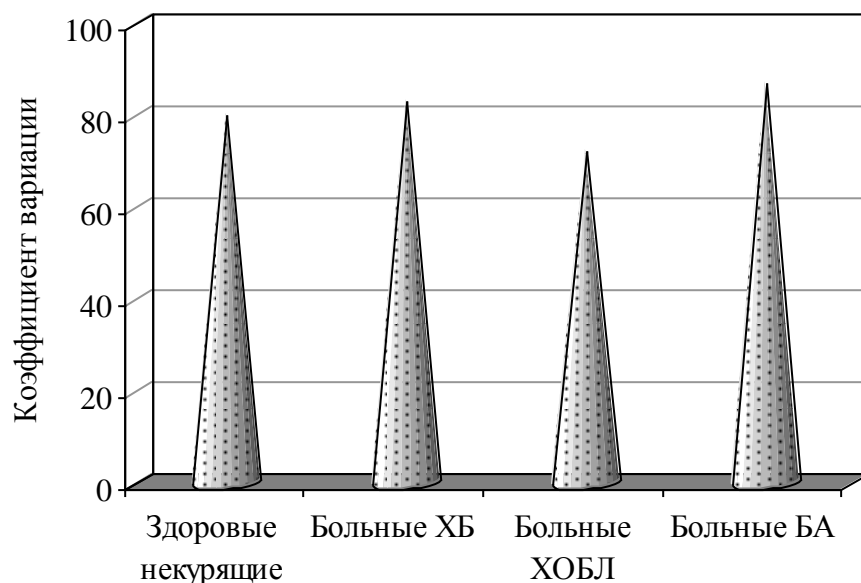


Рис. 16. Степень неравномерности распределения нейтрофилов в полях зрения по критерию коэффициента вариации.

На рис. 17 приведены показатели неравномерности распределения по полям зрения альвеолярных макрофагов в тех же группах.

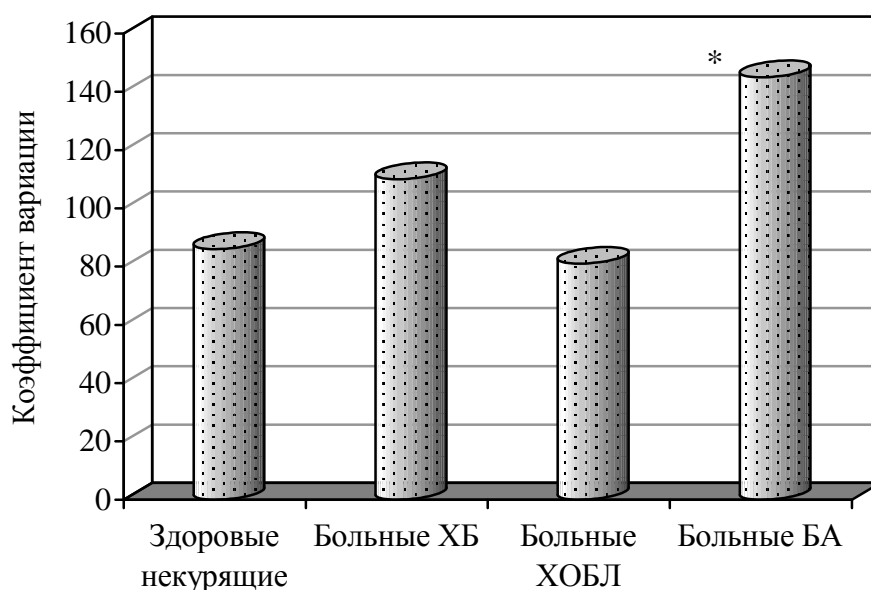


Рис. 17. Степень неравномерности распределения альвеолярных макрофагов в полях зрения по критерию коэффициента вариации.

Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей между группой больных БА и другими группами.

Таким образом, у больных БА распределение всех клеток суммарно и макрофагов было наиболее неравномерным в сравнении с другими группами обследованных.

Следующим этапом исследования стало корреляционное сопоставление содержания клеток каждого типа по полям зрения между собой. Были обследо-

ваны 7 здоровых некурящих мужчин (50 полей зрения), 8 здоровых курящих мужчин (61 поле зрения), 12 курящих больных хроническим бронхитом (124 поля зрения), 8 больных ХОБЛ (77 полей зрения), 14 больных БА (140 полей зрения). На рис. 18 показаны коэффициенты корреляции между нейтрофилами и альвеолярными макрофагами в сравниваемых группах.

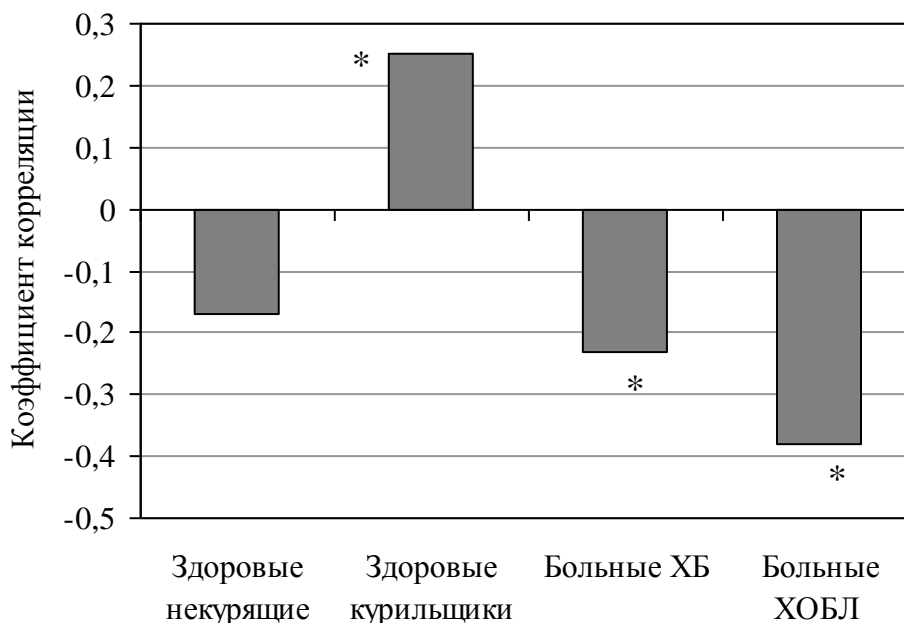


Рис. 18. Корреляции содержания нейтрофилов и макрофагов в полях зрения образцов базального трахеобронхиального секрета.

Примечание: \* – статистически достоверные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

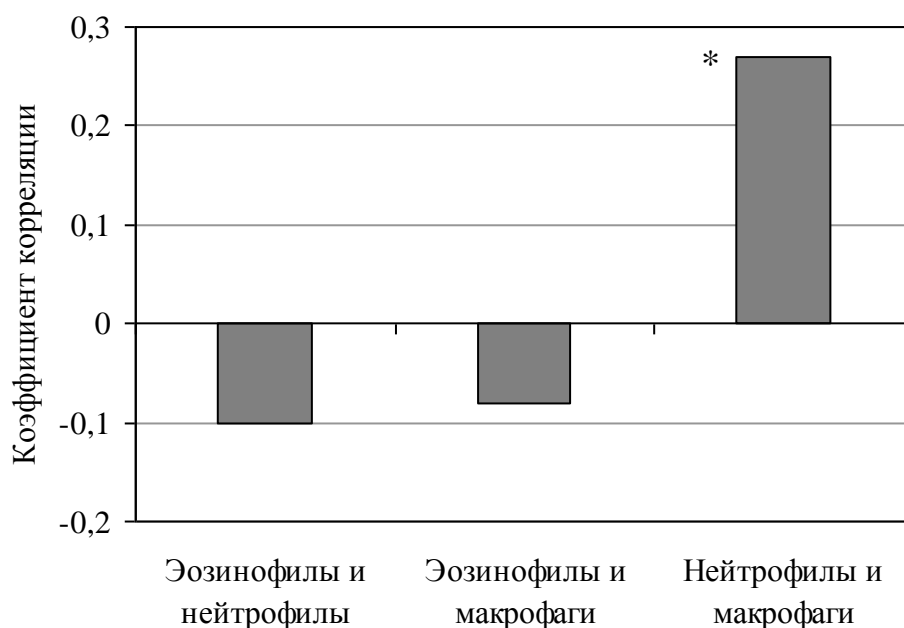


Рис. 19. Корреляции распределения по полям зрения эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов у больных БА.

Примечание: \* – статистически достоверная корреляционная связь ( $p < 0,05$ ).

Приведенные на рис. 18 результаты расчета показывают, что достоверная положительная корреляционная связь между изучаемыми клетками имела место у асимптомных курильщиков. В то же время у больных хроническим бронхитом и, особенно, ХОБЛ, она приобрела отрицательный характер.

У пациентов с БА был проведен корреляционный анализ между содержащимися в образцах базального трахеобронхиального секрета клетками трех типов – альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов (рис. 19).

Таким образом, проведенные сопоставления позволяют прийти к предварительному заключению, что при формировании ХОБЛ, связанной с табакокурением, увеличивается «топический антагонизм» нейтрофилов и макрофагов, а при БА, напротив, имеет место их «топический синергизм». В этом контексте эозинофилы у больных БА являются «топически интактными» клетками по отношению к нейтрофилам и альвеолярным макрофагам. Выявленные нами нозологические топические особенности распределения неэпителиальных клеток в образцах базального трахеобронхиального секрета, вероятно, могут быть использованы для изучения характера и динамики воспалительного процесса у больных ХОБЛ и БА, в том числе при решении практических диагностических вопросов.

## РАЗДЕЛ II. ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

### *Глава 1. Современные представления о характере нарушений мукоцилиарной системы при бронхиальной астме*

#### *1.1. Структурно-функциональные особенности организации мукоцилиарной системы*

Слизистая оболочка воздухоносных путей является важной частью раздела между организмом и окружающей средой. Благодаря ее обширной площади (около 100 м<sup>2</sup>) и интенсивной вентиляции легких (от 1000 до 21000 л/сут) она чрезвычайно подвержена воздействию переносимых воздухом многочисленных вредоносных факторов, включая неорганические и органические твердые и газообразные вещества, а также продукты жизнедеятельности. Среди многих механизмов, обеспечивающих защиту легких от экзогенного и эндогенного патогенного материала, наиболее изучена очистительная функция мукоцилиарной системы, обеспечиваемая мукоцилиарным транспортом, иначе говоря, мукоцилиарным клиренсом (МЦК). Реализация МЦК происходит благодаря взаимодействию реснитчатого аппарата со слизистым покрытием бронхиального эпителия, выполняющим также функцию химического и биологического барьеров.

С современных позиций, мукоцилиарный транспорт трахеобронхиального секрета – одно из звеньев сложной функциональной системы местной защиты респираторного тракта от повреждающего действия аспирированных с воздухом бактерий, частиц немикробного происхождения органической или химической природы. Мукоцилиарному барьеру отводится ведущее место в моделировании физиологических и патофизиологических механизмов проходимости бронхов благодаря особенностям морфофункциональной организации мукоцилиарного комплекса. Работа мукоцилиарного «эскалатора» отражает своеобразие функциональных возможностей взаимодействия мерцательного и секреторного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Все эти факторы создают определенный фон для эффективного функционирования дыхательной системы в целом.

Существует множество экспериментальных и клинических исследований, обзоров научной литературы, подробно характеризующих морфофункциональную организацию сложного мукоцилиарного комплекса в норме и при патологии органов дыхания (Г.И. Непомнящих, 1979; Г.Б. Федосеев и соавт, 1984;

В.Н. Солопов, 1989; Л.К. Романова, 2000; А.Г. Черменский и соавт., 2001; В.И. Кобылянский, 2008; W. Busse et al., 1999; M. Del Donno et al., 2000; В.А. Afzelius, 2004; P.K. Jeffery, 2004; P.G. Noone et al., 2004; A. James, 2005; S.H. Randell, R.C. Boucher, 2006; M.A. Zariwala et al., 2007; M. Salathe, 2007; P. Satir, S.T. Christensen, 2007; E. Escudier et al., 2009). Далее лишь напоминаем читателям некоторые основные структурно-функциональные особенности и физиологические механизмы мукоцилиарной системы, обеспечивающие гомеостаз органов дыхания.

Структура слизистой оболочки бронхов включает покровный эпителий, базальную мембрану, собственную и мышечную пластинки.

Покровный эпителий выполняет барьерную, очистительную, секреторную и резорбтивную функции. В нем выделяют 12 типов клеток, которые подразделяются на три вида: специализированные, камбиальные и мигрирующие. К основным специализированным клеточным элементам, обеспечивающим полноценную мукоцилиарную функцию, относят реснитчатые и секреторные клетки (рис. 20).

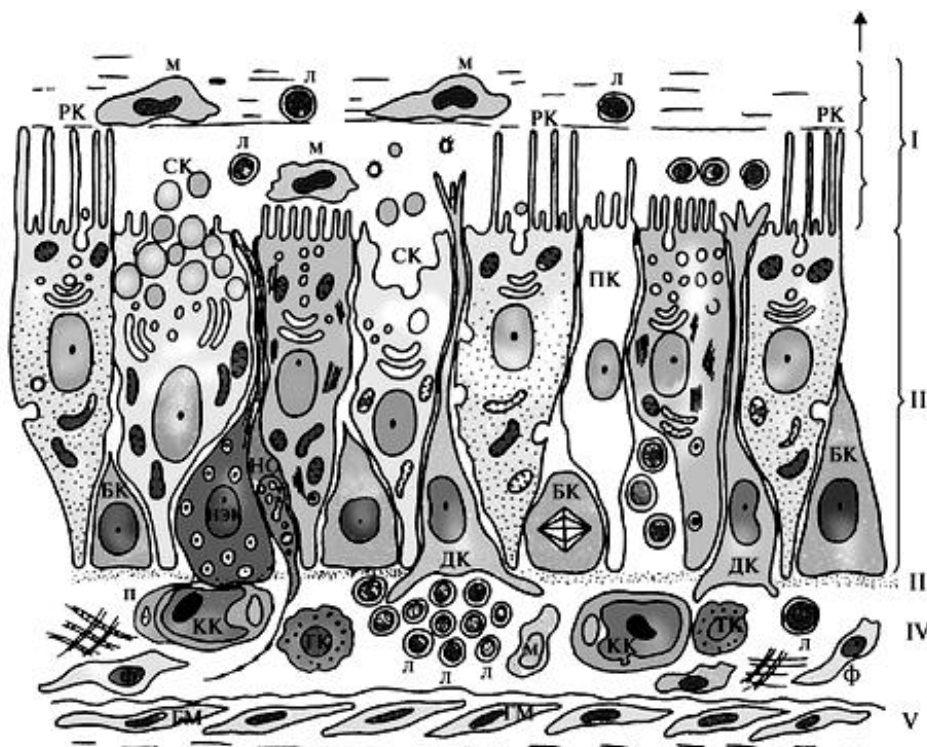
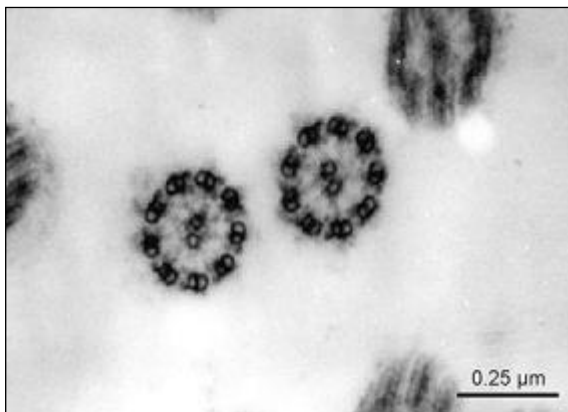


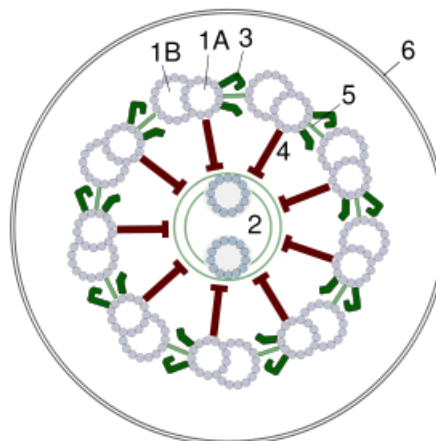
Рис. 20. Клеточный состав эпителиальной выстилки слизистой оболочки бронха:

I – надклеточное жидкое покрытие; II – многорядный мерцательный эпителий; III – базальная мембрана; IV – собственная пластинка слизистой оболочки; V – мышечная пластинка слизистой оболочки; РК – реснитчатая клетка; СК – секреторная (бокаловидная) клетка; БК – базальная клетка; ПК – переходная клетка; НЭК – нейроэндокринная клетка; ДК – дендритная клетка; НО – нервное окончание; КК – кровеносный капилляр; ТК – тучная клетка; ГМ – гладкомышечная клетка; м – макрофаг; л – лимфоцит; п – перицит; ф – фибробласт (по Л.К. Романовой, 2000).

Реснитчатые клетки имеют цилиндрическую форму, размер до 20 мкм в длину, 7 мкм в ширину в верхних отделах клетки и 2 мкм – у базальной мембраны. На свободной поверхности клетки содержится около 250 ресничек, каждая из которых имеет длину 6 мкм и ширину 0,3 мкм. Между ресничками располагается где-то около 125 микроворсинок. Каждая ресничка покрыта клеточной мембраной, состоит из своего комплекса, представленного 9 двойными фибриллами, окружающими две центральные основные трубочки (рис. 21, 22).



*Рис. 21.* Трансмиссионная электронная микроскопия. Поперечное сечение в (центре) ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей демонстрирует структуру комплекса микротрубочек аксонемы с расположением 9+2 (M.Salathe, 2007).



*Рис. 22.* Схема строения аксонемы жгутика: 1А и 1В – А и В – микротрубочки периферического дублета; 2 – центральная пара микротрубочек и центральная капсула; 3 – динеиновые ручки; 4 – радиальная спица; 5 – нексинный мостик; 6 – клеточная мембрана (по А. Коургианов, 2006).

На верхушке ресничек двойные центральные трубочки образуют когтеобразные выросты длиной до 20 нм. Количество и длина микроворсинок и ресничек у различных клеток варьируют, что указывает на разные стадии зрелости клеток: от первой – фазы формирования базальных телец и осевого комплекса до четвертой – фазы завершеного цилиогенеза и роста ресничек (P. Satir, S.T. Christensen, 2007).

Эпителиальной выстилке дыхательных путей свойственно непрерывное обновление путем митотического деления клеток (главным образом базальных), их миграции, дифференцировки, отторжения. Известно, что время обновления эпителиальной выстилки млекопитающих относительно невелико и варьирует от 5-10 до 18 суток и более. При этом имеется популяция с периодом об-



новления 2-3 суток, а трансформация переходной клетки в реснитчатую может произойти за 1 сутки (P. Satir, S.T. Christensen, 2007). Таким образом, мукоцилиарная система обладает большими компенсаторными возможностями, во многом благодаря процессам регенерации (H. Nagiwarra et al., 2004). Полное структурное восстановление мукоцилиарного аппарата после воздействия патогенного фактора может происходить уже через две недели, а 50% транспортной активности мукоцилиарной системы достигается при восстановлении 10% бронхиального эпителия (Г.И. Непомнящих и соавт., 2007).

Важной особенностью строения покровного эпителия является отсутствие в нем кровеносных сосудов, а питание эпителиоцитов осуществляется диффузно через базальную мембрану со стороны подлежащей соединительной ткани, с которой эпителий находится в тесном контакте и структурно-функциональной взаимосвязи (Г.Б. Федосеев и соавт, 1984; P. Satir, S.T. Christensen, 2007). В собственной пластинке слизистой оболочки непосредственно под базальной мембраной находится наибольшее скопление нервных проводников. В составе сплетений часто встречаются нервные узелки, состоящие из 2-5 нейроцитов, относящихся к вегетативной нервной системе. Нервные волокна заканчиваются на концевых отделах белково-слизистых желез, в стенках артериол, на гладкомышечных клетках, среди клеточных элементов эпителиального пласта (P. Satir, S.T. Christensen, 2007).

Эвакуация секрета бронхов осуществляется с помощью направленного движения ресничек (до 250 колебаний в минуту). Они перемещают слизистую пленку, покрывающую эпителий, со скоростью около 6 мм/мин. Колебания ресничек метахронны – движение каждой из них начинается до или после наклона соседней реснички. Вместе с тем оно изохронно – частота их колебаний не зависит от амплитуды колебаний. Наклонное движение ресничек вызывается активным «скольжением» периферических микроканалцев по отношению друг к другу (P. Satir, S.T. Christensen, 2007).

I.R. Gibbons, A.J. Rowe (1965) впервые описали механизм работы ресничек. Они экстрагировали из ресничек АТФ-азу (названную динеином) с молекулярным весом около 600000 дальтонов и одновременно продемонстрировали исчезновение в этой ситуации «плеч». Если взять раствор, лишенный динеина, и добавить последний и ионы  $Mg^{2+}$ , то «плечи» вновь появляются, а реснички обретают подвижность. Другими словами, «плечи» (ответвления) состоят из молекул динеина, которые активируются ионами  $Mg^{2+}$ . Продуцируемая большим количеством митохондрий АТФ диффундирует в стержни ресничек, где

динеин в «плечах» завершает ее распад на АДФ и фосфорную кислоту, осуществляя сопряжение между поглотителем энергии (ресничками) и источником ее образования – митохондриями (Т.А. Wyatt et al., 2005).

В регуляции функции мерцательного эпителия участвуют медиаторы вегетативной нервной системы (М. Salathe, 2007). Скорость движения секрета в трахее увеличивается после ингаляции ацетилхолина и гистамина, подтверждением служат данные о заметном замедлении мукоцилиарного транспорта у здоровых людей после приема атропина. Симпатомиметические средства и метилксантины также повышают активность мерцательного эпителия и ускоряют транспорт слизи. Можно считать доказанным стимулирующее мукоцилиарный транспорт действие адренергических агентов, которое осуществляется посредством увеличения частоты движения ресничек и, возможно, посредством изменения характера и количества секрета (А. Lurie et al., 1985; М. Salathe, 2007).

Слизистое покрытие формируется главным образом за счет функции бокаловидных клеток, а также железистого аппарата трахеи и крупных бронхов и клеток Клара, эпителия терминальных бронхиол и альвеол (рис. 23).

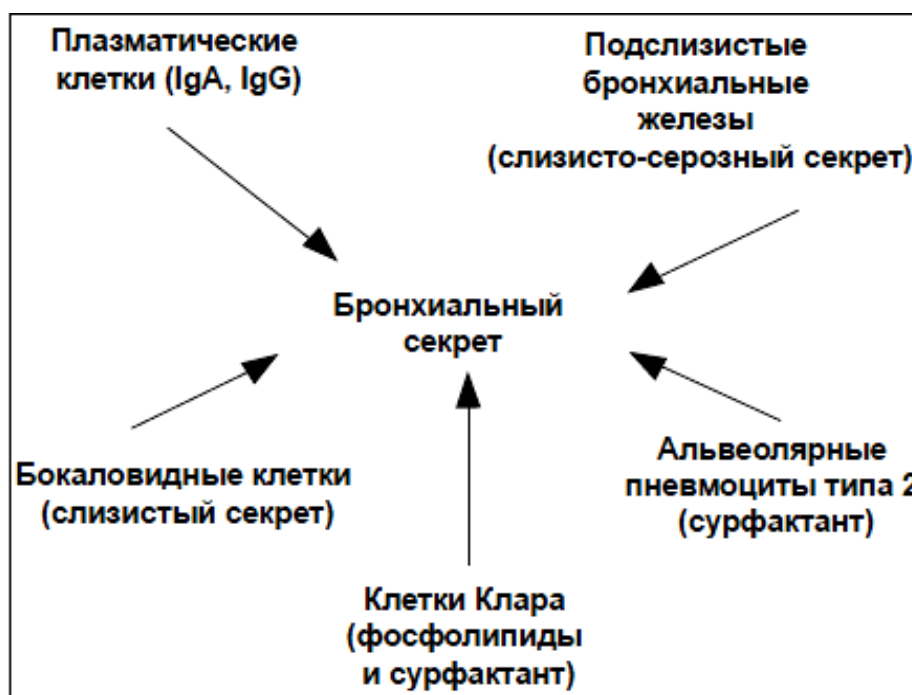


Рис. 23. Источники образования бронхиального секрета (по В.К. Ходзицкой, С.В. Ходзицкой, 2010).

На задней стенке трахеи железы образуют почти сплошной слой. В бронхах среднего калибра они располагаются густо (примерно одна железа на 1 мм<sup>2</sup>), с уменьшением диаметра бронхов железы встречаются реже (Г.И. Непомнящих, 1979).

Клетки Клара располагаются в терминальных бронхиолах, они активно участвуют в процессах фосфорилирования и выработки сурфактанта.

Бокаловидные клетки неравномерно расположены в слизистой оболочке дыхательных путей. Большое количество их отмечается в хрящевой части бронхов, где на 1 см<sup>2</sup> слизистой может насчитываться от 6 до 7 тыс. клеток. Выделяемая бокаловидными клетками слизь (мерокриновый тип секреции) является продуктом дегенерации цитоплазмы (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984).

Таким образом, функции секреторных клеток в основном сводятся к секреции слизи нейтрального (серозный эпителий) или кислого (слизистый эпителий) характера, выработке сурфактанта (клетки Клара). Кроме того, серозные клетки выделяют жидкость, содержащуюся в перилиарном пространстве. Эти же клеточные элементы секретируют фактор стимуляции клеточной пролиферации.

Слизистое покрытие бронхиального эпителия состоит из внутреннего жидкого слоя (золя), в котором реснички совершают возвратный взмах, и наружного вязкого слоя (геля), с которым они взаимодействуют, проталкивая его когтеобразными выростами в проксимальном направлении. Внутренний слой слизистого покрытия (перилиарный) содержит преимущественно компоненты плазмы крови, включая различные электролиты и чистые гликопротеины, ДНК и большое количество серопротеина. Наружный слой состоит в основном из кислых гликопротеинов и ДНК. Существует мнение, что эти слои не склеиваются между собой и верхний слой как бы скользит по нижнему, обеспечивая очищение дыхательных путей благодаря сурфактанту. Количество слизи, выделяемой за сутки, составляет по разным данным от 10 до 100-150 мл (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984).

Перемещение поверхностного слоя слизи осуществляется толчкообразными движениями верхушек ресничек, которые в определенной фазе колебания упираются в нижнюю поверхность слоя и таким образом приводят его в движение. Многочисленные исследования установили, что клетки мерцательного эпителия сгруппированы в «метахрональные поля» различного размера, включающие от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в каждом. Направление колебания ресничек каждого поля представляется независимым от направления на соседних полях, но никогда не направлено дистально. Капельки секрета транспортируются от одного метахронального поля к другому. А поскольку направление биения ресничек на соседних полях не совпадает,

секрет транспортируется зигзагообразно. Более крупные хлопья и диски (крупные стабильные участки секрета) транспортируются посредством комбинированного действия нескольких метахрональных полей (P. Satir, S.T. Christensen, 2007).

Под действием ресничек ингалированная частица вместе со слизистым покрытием может проходить за 1 с путь, равный 10 клеткам слизистой оболочки. Таким образом, время возможного контакта микроорганизма с каждой эпителиальной клеткой не превышает 0,1 с, что существенно затрудняет инвазию микроорганизмов (В.А. Afzelius, 2004). Более быстрому удалению микроорганизмов с помощью мукоцилиарного транспорта способствует их агглютинация, осуществляемая иммуноглобулинами.

У здоровых людей мукоцилиарный аппарат характеризуется как координированной работой ресничек мерцательного эпителия, так и определенным физико-химическим состоянием секрета желез бронхов и бокаловидных клеток (А.Н. Кокосов, 2002; Б.И. Козлов, 2005; D.F. Rogers, 2000; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006; M.C. Rose, J.A. Voynow, 2006; J.P. Ianowski et al., 2007). Для нормального функционирования мукоцилиарной системы большое значение имеют вязкость и эластичность, от которых зависят реологические характеристики трахеобронхиального секрета. Вязкость секрета определяет его устойчивость к деформации, а эластичность – способность восстанавливать форму (позицию) после прекращения нагрузки (Ю.Б. Белоусов, В.В. Омельяновский, 1996). Вязкость и эластичность секрета зависят от его обводненности, а также от свойств, входящих в его состав кислых (сиаломуцины и сульфомуцины) и нейтральных (фукомуцины) гликопротеинов (А.В. Орлов, Т.Е. Гембицкая, 1999). Существуют физиологические пределы нормальных значений параметров вязкости и эластичности, которые гарантируют эффективное функционирование мукоцилиарного транспорта – «прямоугольник Puchelle» (E. Puchelle et al., 1976). Вместе с тем, считается, что вязкость и эластичность секрета обладают довольно ограниченной ценностью для клиники (М. Рейнер, 1965), что связано с их большой вариабельностью и неоднородностью в образцах мокроты и содержимого бронхов (О.А. Страшина, 1984; В.Н. Солопов и соавт., 1986). В клинических и экспериментальных исследованиях активно изучаются и другие физические характеристики секрета: адгезивность (липкость), поверхностная активность (В.Н. Солопов и соавт., 1986; В.В. Кортелев, 2004).

Адгезивность секрета обуславливает его связь с поверхностью дыхательных путей. Определение адгезивных свойств и влияние на них различных факторов важны тем, что прочность контакта секрета со стенкой бронхов может влиять на скорость его эвакуации (Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский, 1996; В.А. Добрых и соавт., 1999, 2002; П.Г. Мизин, 2001).

Установлено, что бронхиальные железы вырабатывают менее вязкий белково-слизистый секрет, чем бокаловидные клетки (Г.И. Непомнящих, 1979; P. Verdugo, 1990). Секрет желез обладает протеолитической активностью в отношении белковых молекул микроорганизмов, клетки мерцательного эпителия производят механическую санацию бронхиального пространства и выделяют такие медиаторы как лейкотриен В<sub>4</sub>, простагландины, ингибиторная субстанция, гидроэйкозатетраеновые кислоты (В.К. Rubin et al., 2002; T. Benzing, G. Walz, 2006). В мелких бронхах, где слизь вырабатывается преимущественно бокаловидными клетками, железы занимают небольшие участки.

Что касается регуляции секреции, то в эксперименте было показано: и холинергические, и симпатические ( $\alpha$  и  $\beta$ ) агонисты стимулируют выделение трахеобронхиального секрета, причем секреция стимулируется как после денервации, так и в опыте *in vitro* (Р.К. Jeffery, 2004). Возможно, это происходит из-за спонтанной активности клеток парасимпатических ганглиев, иннервирующих субмукозные железы. У здоровых людей бронхиальную секрецию стимулируют симпатомиметики и глюкокортикоиды, тогда как атропин подавляет ее.

Имеются данные о связи как сенсорных, так холинергических и адренергических аксонов с отдельными клетками APUD-системы (*amine precursor uptake and decarboxylation*). Например, клетки Кульчицкого могут участвовать в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов, выработке биогенных аминов, кинина. С этими клетками связывают и хеморецепцию (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984). К медиаторам, синтезируемым в слизистой дыхательных путей и играющим заметную роль в патофизиологии дыхательного тракта, относят гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, а также различные нейропептиды и химически неопределенные вещества, образующиеся в эпителии дыхательных путей (P. Satir, S.T. Christensen, 2007). Эти медиаторы по-разному влияют на тонус гладких мышц бронхов, на кровоток, сосудистую проницаемость, секрецию слизи и степень реактивности бронхов на различные повреждающие факторы.

### *1.2. Патогенетические аспекты развития мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме*

Несмотря на высокую организацию и чувствительность, мукоцилиарная защитная система подвержена воздействию многих экзогенных и эндогенных факторов. Например, к числу физиологических причин, оказывающих влияние на вариабельность показателей МЦК, можно отнести биологический ритм. Известно, что в ночные часы происходит замедление темпов эвакуации слизи из дыхательных путей. Поскольку клинические симптомы у больных БА значительно чаще возникают ночью и в утренние часы – данный факт, безусловно, представляет научный и клинический интерес.

Перечень физических, химических, биологических факторов, отрицательно влияющих на мукоцилиарную систему, обширен. Холодный и горячий воздух, гипоксия, алкоголь и табачный дым, пары химических соединений, вирусные и бактериальные агенты, аллергены и другие факторы могут нарушать мукоцилиарную функцию, приводя к развитию патофизиологического феномена мукоцилиарной недостаточности (МЦН).

МЦН можно отнести к ряду универсальных патологических синдромов, характерных для довольно широкого спектра заболеваний респираторной системы, сопровождающихся бронхиальной обструкцией с обратимым и необратимым компонентами (В.А. Afzelius, 2004). Нарушения МЦК занимают важное или главенствующее место в патогенезе наиболее часто встречающихся моногенных и многофакторных болезней легких, составляющих около 90% всей бронхолегочной патологии, однако вследствие многофакторной природы большинства заболеваний дыхательных путей их связь с МЦН не всегда очевидна (В.И. Кобылянский, 2008).

Последнее можно отнести и к такому заболеванию как БА. Вместе с тем при БА роль мукоцилиарной системы в реализации физиологического механизма защиты структурных элементов и функции многих клеток дыхательных путей от различных аллергенов, на наш взгляд, является чрезвычайно важной. В качестве ключевых механизмов патогенеза БА рассматривают аллергическое воспаление, бронхиальную гиперреактивность и ремоделирование бронхов, однако эти факторы оказывают непосредственное патологическое влияние и на мукоцилиарную систему. Функциональная недостаточность последней, проявляющаяся мукостазом и блокадой бронхов вязкой слизью (рис. 24), может потенцировать бронхиальную гиперреактивность, развитие хронического воспаления и фиброзных изменений в мелких бронхах и быть одной из причин

ослабления действия ингаляционных препаратов для базисной терапии астмы (M. Del Donno et al., 2000; S.H. Randell, R.C. Boucher, 2006; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006; L. Bjermer, 2007; M.A. Mall, 2008; K. Izuhara et al., 2009).

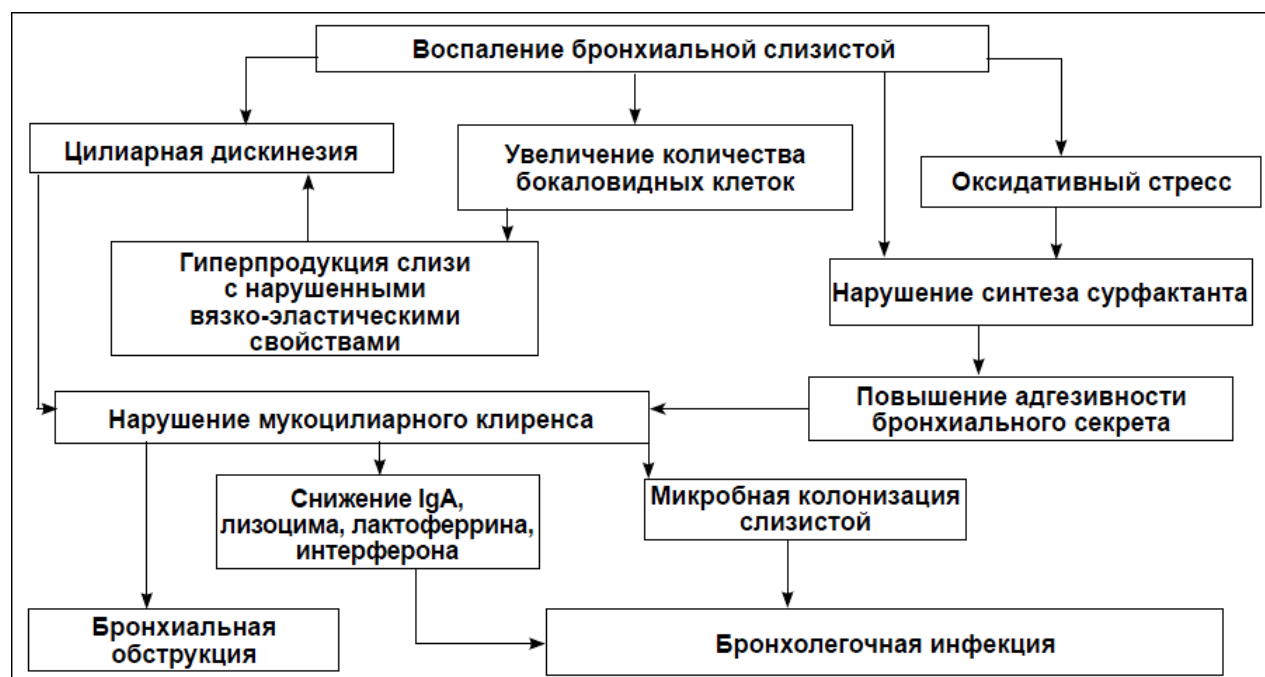


Рис. 24. Основные патогенетические механизмы мукостаза и его клиническое значение (по Л.И. Дворецкому, 2005).

На наш взгляд, одной из причин недостаточной изученности мукоцилиарной системы у больных БА являются ограниченные возможности широкого использования в клинике высокоинформативного радиоаэрозольного метода диагностики интегрального показателя МЦК, *in vivo* отражающего состояние и взаимодействие отдельных звеньев мукоцилиарной системы в различных зонах легких. В то же время методы исследования мукоцилиарной системы *in vitro*, основанные на изучении основных компонентов, обеспечивающих ее транспортную функцию (структурно-функциональных характеристик эпителия дыхательных путей и физико-химических свойств секрета бронхов), в большинстве своем требуют инвазивных эндоскопических вмешательств, выполнить которые в полном объеме больным БА порой весьма затруднительно, а иногда просто невозможно. Кроме того, на основании международных документов по диагностике, лечению и профилактике БА изучение у пациентов функции мукоцилиарной системы не является определяющим в оценке эффективности терапии и контроля за течением астмы, где основными критериями служат тяжесть развития симптомов, частота обострений, потребность в препаратах для купирования симптомов, оценка степени спирографических нарушений и выраженность гиперреактивности бронхов, показатели качества жизни больных.

Только в 2009 г. эксперты GINA высказали мнение, что контроль БА должен основываться не только на клинических проявлениях болезни, но и на патофизиологических данных и на показателях воспаления, которые могут быть независимыми предикторами будущего риска обострений и нестабильного течения астмы (повторяющиеся эпизоды утраты контроля, быстрое ухудшение легочной функции, нежелательные эффекты лечения). Это событие может значительно повысить интерес клиницистов к изучению роли патофизиологического феномена МЦН при БА.

В литературе существуют обширные сведения, в которых подчеркивается, что очищение дыхательных путей от ингалированных частиц зависит от многих причин, определяющих морфофункциональное состояние целого ряда отдельных структур стенки бронхов, но основными условиями эффективности системы МЦК служат три фактора: сохранение цилиарной активности мерцательного эпителия, оптимальная качественная и количественная характеристика бронхиального секрета и целостность морфологической структуры гладких мышц подслизистой оболочки бронхов (В.Н. Солопов, 1989; Б.И. Гельцер, А.А. Карпенко, 1990; Б.И. Козлов, 2005; А. Wanner, 1986; Р. Verdugo, 1990; В.А. Afzelius, 2004; N.K. Nakagawa et al., 2005; J.A. Voynow et al., 2006; M. Salathe, 2007; M.A. Mall, 2008; K. Izuhara et al., 2009). Нарушения транспорта бронхиального содержимого вследствие уменьшения числа цилиарных клеток, избыточного образования секрета и изменения его реологии ведут к снижению транспорта слизи и недостаточному очищению дыхательных путей от патогенного материала, «осевшего» на слизистой оболочке, что ведет к развитию МЦН (А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина, 2000; В.И. Кобылянский, 2008; А. Wanner et al., 1996; M. Del Donno et al., 2000; В.К. Rubin, 2002).

Необходимо подчеркнуть, что при БА встречаются самые частые формы хронического воспаления бронхов – те, которые по морфологической классификации можно отнести к катаральным, катарально-склерозирующим и фиброзным (склерозирующим) и которые характерны и для хронического бронхита, и для ХОБЛ. Нарушения структуры слизисто-реснитчатого аппарата также имеют много общего и характеризуются главным образом увеличением толщины гелевого слоя слизистого покрытия бронхиального эпителия, перераспределением клеток эпителия в сторону увеличения бокаловидных и уменьшения реснитчатых клеток, повреждением цилиарного аппарата, гипертрофией подслизистых желез, базальной мембраны и гладкомышечного слоя. Вместе с тем существует мнение, что если для инфекционного воспаления, в частности при



хроническом бронхите и ХОБЛ, более характерна прямая «привязка» повреждающего воздействия к ресничкам мерцательного эпителия, то при БА, в основе которой лежат главным образом аллергические реакции, нарушения слизисто-реснитчатого аппарата носят больше опосредованный характер (В.И. Кобылянский, 2008).

Действительно, индуцирование воспаления при БА обусловлено каскадом провоспалительных медиаторов, выделяемых эпителием и клетками, инфильтрирующими ткани дыхательных путей, оказывающих патологическое воздействие на двигательную активность ресничек эпителия слизистой оболочки бронхов (Г.Б. Федосеев, Г.П. Хлопотова, 1995; M. Del Donno et al., 2000; В.А. Afzelius, 2004; M. Salathe, 2007; S.T. Holgate, 2008). В серии экспериментов, выполненных Б.И. Гельцером (1994), установлено, что простагландин  $F_{2\alpha}$  и гидропероксиэйкозатетраеновая кислота снижали частоту биения ресничек мерцательного эпителия на поверхности биоптатов бронхов на фоне усиления секреторной активности слизистой оболочки дыхательных путей. В данной ситуации вполне возможно вовлечение в патологический процесс  $\beta$ -адренергической рецепции, так как последняя принимает участие в контроле бронхиальной проходимости за счет регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов, секреции подслизистых желез, функции эпителия бронхов, функциональной активности клеточных элементов (Т-лимфоцитов, тучных клеток, вторичных воспалительных клеток), микрососудистой проницаемости (D.F. Rogers, 2000, 2003; D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005). Предполагается, что сложные биохимические изменения, сопровождающие эффекты медиаторов воспаления и приводящие к уменьшению внутриклеточной концентрации внутриклеточного циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ), подавлению активности аденилатциклазы, увеличению внутриклеточного содержания  $Ca^{2+}$ , являются механизмами нарушения функционального состояния  $\beta$ -адренергических рецепторов, определяющими развитие бронхиальной гиперреактивности и участвующими в реализации механизма биения ресничек мерцательного эпителия (Б.И. Шмушкович, 1997; A. Niimi et al., 2003; D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005; T.A. Wyatt et al., 2005; T. Oguma et al., 2006; M. Salathe, 2007).

Возрастание в тканях бронхов вторичных медиаторов бронхоконстрикции, которые высвобождают биологически активные вещества и свободные радикалы, лежит в основе формирования и развития тканевых реакций, приводящих к резкому снижению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия на фоне разрушения эпителиального пласта, при этом усиливаются

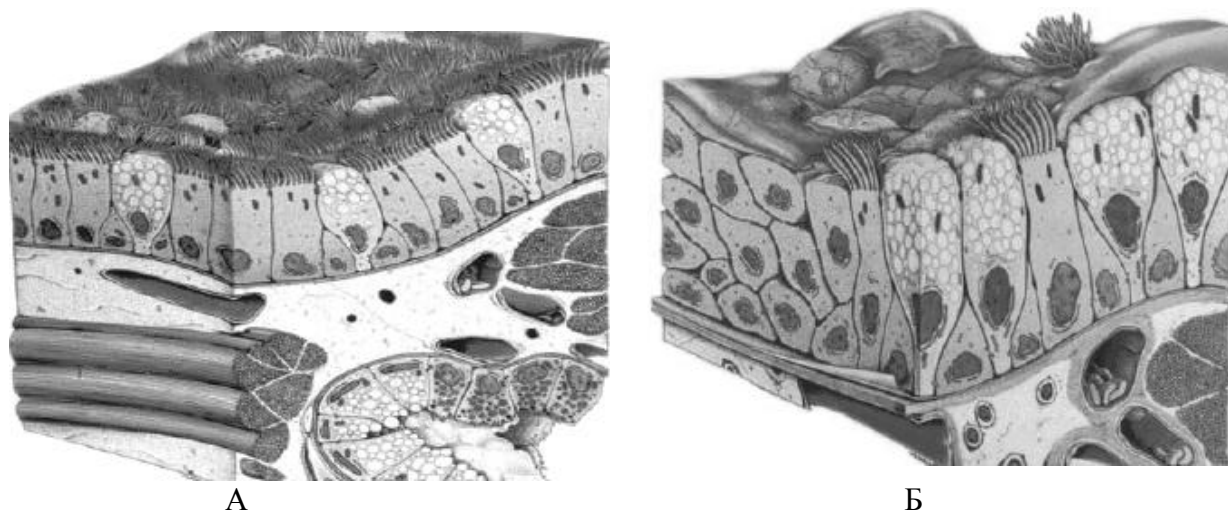
явления дискринии и подавления функции МЦК и  $\beta$ -адренергической рецепции, прогрессируют бронхиальная гиперреактивность и тяжесть течения БА (M. Del Donno et al., 2000).

Процессы ремоделинга при БА носят чрезвычайно сложный и взаимосвязанный характер (S.T. Holgate, 2008). Несмотря на прогресс в выяснении основных закономерностей, определяющих возможности формирования ремоделирования при БА, эта проблема решена не до конца. Считается, что между факторами, «запускающими» воспаление дыхательных путей при БА и последующий его переход в ремоделирование, имеется прямая связь. Существует и другое мнение, основанное на утверждении, что данные стимулы способны независимо друг от друга вызывать как воспаление дыхательных путей, так и ремоделирование (R.M. Pascual, S.P. Peters, 2005). Как бы то ни было, ремоделирование представляет собой комплексный процесс, в котором принимают участие различные биологически активные вещества, в том числе факторы роста, цитокины и эндотелины, способные играть важную роль и в формировании воспаления при БА. Факторы роста в зависимости от концентрации могут угнетать или усиливать пролиферацию мезенхимальных клеток, увеличивать синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагенов I, III) и протеогликанов, способствовать превращению фибробластов в миофибробласты, оказывать митогенное влияние на фибробласты, эпителиальные клетки и гладкомышечные элементы, стимулировать образование слизи (E.A. Kelly, N.N. Jarjour, 2003; C. Vohall et al., 2006; H. Kanazawa, 2006; K. Izuhara et al., 2009).

Основными участниками этих событий являются эпителиальные клетки, базальная мембрана, гладкомышечные элементы, фибробласты и макрофаги (H. Nagai, 2005; S.T. Holgate, 2008). Процесс ремоделирования сопровождается гипертрофией/гиперплазией гладких мышц, ростом и формированием новых сосудов, десквамацией эпителия, гиперплазией бокаловидных клеток, накоплением коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны (R. Kalluri, E.G. Neilson, 2003). Исследования P.G. Woodruff et al (2004) демонстрируют, что характерным признаком для ремоделирования при БА является утолщение всех компонентов стенки бронхов до 10-100%. При этом при фатальной астме оно может достигать 300% (J.A. Elias, 2000; D. Davies et al., 2003). Субэпителиальный фиброз связан с накоплением в ретикулярной пластинке фрагментов экстрацеллюлярного матрикса: фибронектина, тенасцина и разных видов коллагена, что, по мнению D. Davies et al. (2003), может определять и развитие бронхиальной гиперреактивности. Экстрацеллюлярный матрикс активизирует

клетки воспаления и является лигандом для молекул адгезии на клетках воспаления, замедляет их апоптоз, уменьшает растяжимость гладкомышечных элементов (Е.А. Kelly, N.N. Jarjour, 2003). Как считают R.M. Pascual, S.P. Peters (2005), в формировании субэпителиального фиброза в основном участвуют пептиды (эндотелины типа 1 и 3), цитокины, факторы роста, а также гистамин, триптаза, тромбин.

Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток в норме приблизительно соответствует 5:1, при хроническом воспалительном процессе в дыхательных путях происходит перераспределение в пользу последних (рис. 25), что обуславливает повышение количества секрета и изменение его физических свойств (Г.И. Непомнящих, 1979, Ю.К. Новиков, 2007).



*Рис. 25.* Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток в норме и при хроническом воспалительном процессе: А – нормальная слизистая оболочка бронхов: соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток 5:1, 3:1; Б – метоплазия бронхиального эпителия при хроническом воспалении: атрофия реснитчатого эпителия, гипертрофия бокаловидных клеток, многослойный кубический эпителий (по Ю.К. Новикову, 2007).

Обусловленная увеличением количества бокаловидных клеток гиперсекреция инициирует заполнение слизию интерстициальных пространств и накопление последней в дыхательных путях, что приводит к нарушению МЦК, мукостазу и полной блокаде мелких бронхов (R. Beasley et al., 2002; S.T. Holgate, 2008). Характерным для ремоделирования является нарушение эпителиально-мезенхимальных связей, вследствие чего возрастает роль цитокинов (интерлейкинов 4, 13) и факторов роста в процессе развития воспаления и активации миофибробластов (S.T. Holgate et al., 2004). Кроме того, к развитию ремоделирования может приводить усиление синтеза гладкими мышцами цитокинов и

хемокинов, факторов роста, молекул адгезии и интегринов, простагландинов (Р.К. Jeffery, 2004).

У больных БА в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и в альвеолярных макрофагах обнаруживают значительное количество матричной металлопротеиназы, принимающей участие в расщеплении экстрацеллюлярного матрикса и отложении коллагена III типа (J. Atkinson, R.M. Senior, 2003; A.B. Kay et al., 2004; Y. Okayama et al., 2006; M.C. Shepherd, 2006).

Стимулирующее влияние на  $Ca^{2+}$ -зависимые процессы в гладких мышцах оказывают фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин- $1\beta$ , что способствует пролиферации гладкомышечных элементов и усилению бронхоспазма в ответ на воздействие иницирующих стимулов (C. Ward et al., 2002).

Предметом изучения остается роль клеток воспаления в процессах ремоделирования дыхательных путей. Так, эозинофилы способны контролировать течение ремоделирования за счет продукции ряда факторов – интерлейкинов, большого основного протеина, фактора некроза опухоли, эндотелиального фактора и др., оказывающих влияние на основные процессы ремоделинга (A.B. Kay et al., 2004; H.H. Kariyawasam, D.S. Robinson, 2005). Интерлейкин-17 стимулирует опосредуемые нейтрофилами процессы высвобождения эластазы, расщепляющей эластин – один из структурных компонентов дыхательных путей (A. Linden, 2006), увеличивает выделение клетками интерлейкинов-6, 8, 11, сосудистого эндотелиального фактора, гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (A.L. Lazaar, R.A. Panettieri, 2005). Тучные клетки высвобождают биологически активные вещества (триптазу, химазу, фактор некроза опухоли, амфирегулин и т.д.), влияющие на процессы ремоделирования (L. Cohn et al., 2004; H. Nagai, 2005).

Наблюдения показали, что ремоделирование сопровождается возрастанием количества сосудов в дыхательных путях, их расширением, усилением микроваскулярной проницаемости, продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, адгезией клеток, трансмиграцией и инфильтрацией (S.E. Wenzel, 2003; J.W. Wilson, S. Hii, 2006). Как считают R.J. Homer, J.A. Elias (2005), вновь образованные сосуды нестабильны, что может способствовать еще большему возрастанию сосудистой проницаемости. Отмечена связь между процессами воспаления дыхательных путей и реакцией сосудов при ремоделировании. Так, в исследовании A. Chetta et al. (2005) продемонстрирована взаимосвязь повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и возрастания тяжести клинических проявлений БА, опосредуемых в бронхах при участии

Th<sub>2</sub>-лимфоцитов. Кроме того, в регуляции воспаления при БА принимают участие факторы, запускающие генную транскрипцию анигенных факторов: интерлейкина-8, эпителиального нейтрофильного активирующего пептида (S.E. Wenzel, 2003). Медиаторы воспаления (гистамин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, брадикинин), сосудистый эндотелиальный фактор роста, эозинофильный протеин, цитокины и протеазы участвуют в экстравазации плазмы (B. Vrugt et al., 2000).

До настоящего времени предметом обсуждения остается роль холинергической иннервации дыхательных путей в развитии ремоделирования. Так, N. Frossard et al. (2004) считают, что дисфункция пресинаптических m<sub>2</sub>-холинорецепторов при БА, приводящая к усилению выделения ацетилхолина, может быть связана с влиянием эозинофилов, высвобождающих большой основной протеин. Кроме того, окончания афферентных сенсорных волокон вовлекаются в процесс формирования рефлексного бронхоспазма за счет медиаторов воспаления – гистамина, серотонина, брадикинина, аденозина и эндотелина. Значительно усиливается воздействие ацетилхолина на постсинаптические m<sub>3</sub>-холинорецепторы, что способствует формированию бронхоспазма. Результаты последних исследований свидетельствуют, что избыток ацетилхолина может вызывать ремоделирование за счет нарушения сократительных свойств гладких мышц бронхов, экспрессии сократительных белков, процессов формирования промитогенных сигналов и пролиферации. Более того, ацетилхолин оказывается фактором, вовлеченным в миграцию гладкомышечных элементов, образование экстрацеллюлярного матрикса, секрецию цитокинов и хемокинов (N. Frossard et al., 2004).

Таким образом, причины развития ремоделирования многообразны и до конца не выяснены, а приведенный выше далеко не полный перечень некоторых механизмов формирования ремоделирования дыхательных путей свидетельствует о сложности и многоэтапности данного процесса. Вместе с тем следует полагать, что такая взаимосвязь структурных и воспалительных изменений самым непосредственным образом отражается на функции мукоцилиарной системы, способной реагировать на любые проявления «неблагополучия» в дыхательных путях. Вполне логично было бы предположить, что нарушения функционирования мукоцилиарной системы в определенной мере отражают характер и выраженность воспалительных и морфологических изменений в дыхательных путях у больных БА. Действительно, в литературе имеются указания на наличие связи МЦН и тяжести ремоделирования морфологических структур

дыхательных путей, прежде всего эпителиального покрова слизистой оболочки бронхов (В.А. Afzelius, 2004; А. James, 2005; S.H. Randell, R.C. Boucher, 2006). Кроме того, результатом нарушения координированной деятельности механизмов очищения дыхательных путей может являться развитие воспаления в мелких бронхах, что ведет к их фиброзным изменениям, прогрессированию бронхиальной обструкции, поддерживает неблагоприятное течение и низкий фармакотерапевтический контроль астмы (L. Vjermer, 2007), поскольку, как считают многие исследователи, мукоцилиарная система занимает ведущую позицию в очищении дыхательных путей у больных БА от экзогенных и эндогенных аллергенов (С. Clary-Meinesz et al., 1997; J. Bousquet et al., 2000; M. Del Donno et al., 2000; А.М. Vignola et al., 2003; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006; М.А. Mall, 2008).

При прогрессировании морфофункциональных изменений в дыхательных путях, разрушении эпителиального пласта и формировании ремоделирования бронхов у больных БА определяются выраженные нарушения бронхиальной проходимости, ассоциированные с бронхиальной гиперреактивностью (А.В. Черняк, Т.Л. Пашкова, 1997; E.J. Morcillo, J.Cortijo, 2006). Обструктивные изменения дыхательных путей при БА осуществляются за счет нескольких параллельно идущих процессов: бронхоспазма, отека стенки бронха, гиперсекреции в сочетании с нарушением МЦК (Г.Б. Федосеев, 1998; В.Е. McParland et al., 2003; А.Л. Lazaar, R.A. Panettieri, 2005; S.H. Randell, R.C. Boucher, 2006).

Обострение БА характеризуется наличием в расширенных просветах бронхов слизистых пробок, слущенного эпителия с примесью нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов. В бронхобиоптатах при длительном течении воспалительного процесса отмечается выраженная перестройка эпителиального покрова: межклеточные пространства за счет отека расширяются; эпителий уплощается, заменяется «переходным» и однослойным призматическим; нарушается двигательная активность ресничек мерцательного эпителия (Л.И. Волкова и соавт., 2002; J.A. Elias, 2000; D. Davies et al., 2003).

Временное оголение аксоном ресничек, разобщение и перегруппировка микротрубочек с последующим восстановлением плазмолеммы приводит к образованию уродливых и булавовидных ресничек с нарушением формулы аксономы (9+2), неправильным расположением «спиц» и исчезновением «динеиновых ручек» (Г.И. Непомнящих, 1979; А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, 2001; E. Escudier et al., 2002, 2009; N.K. Nakagawa et al., 2005; М.А. Zariwala et al., 2007). На их поверхности, обращенной в просвет бронха, сохраняются отдель-

ные микроворсинки, кроме того, наблюдаются ультраструктурные проявления незавершенной дифференцировки ресничек: укорочение, замена реснитчатых клеток микроворсиночными (В.А. Afzelius, 2004). Почти полностью оголяется базальная мембрана, ее толщина увеличивается за счет отека до 12-14 мкм (М.Т. Луценко и соавт., 2002; R. Kalluri, E.G. Neilson, 2003). Таким образом, бронхиальный эпителий, в норме вырабатывающий группу медиаторов, релаксирующих гладкую мускулатуру, во время приступа БА подвергается раздражению, деструкции или десквамации, что ингибирует действие релаксирующих факторов и способствует повышенной выработке биологически активных веществ, тем самым запуская или усиливая развитие бронхоспазма (M. Del Donno et al., 2000).

Нарушение МЦК и сроки восстановления последнего отстают по времени от регрессии клинико-функциональных и рентгенологических показателей (Б.И. Гельцер, 1994; А.Л. Раков и соавт., 2000; А.Б. Пирогов и соавт., 2004). В период ремиссии сохраняется бокаловидно-клеточная гиперплазия, цилиарная дисфункция, склерозирование базальной мембраны (А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, 2001). Тяжелые формы заболевания сопровождаются более выраженными нарушениями структуры базальной мембраны, что является характерной чертой тяжелой БА (А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, 2001). При этом длительно текущий воспалительный процесс в бронхах и подавление функционирования мукоцилиарной системы способствуют формированию необратимых изменений бронхиальной стенки (L.M. Fabbri et al., 2003; D. Vumbacea et al., 2004). На фоне гиперсекреции и нарушения реологических свойств трахеобронхиального секрета, отека мышечной оболочки бронхов и бронхоспазма гладкие мышцы укорачиваются, появляются отдельные или множественные контрактуры и дистрофические изменения преимущественно среди популяции больших миоцитов, часть их гипертрофируется (P.K. Jeffery, 2004). Последний процесс носит довольно мозаичный характер (J.R. Reader et al., 2003).

Исследования М.Т. Луценко, Б.Е. Бабцева (1999) демонстрируют, что у больных БА через 3-4 года с начала заболевания на биопсийном материале слизистая оболочка бронхов выглядит следующим образом: соединительная ткань отечная, кровеносные сосуды расширены и сосредоточены ближе к базальной мембране, усиливается синтез коллагена III; базальная мембрана утолщена, в ней выявляется активная реакция на катионные белки; эпителий из однослойного многорядного перестраивается в однослойный призматический и кубический, клетки обнаруживают высокую активность на перекиси жирных кислот.

Как правило, следствием перечисленных нарушений становятся бронхиальная обструкция, ослабление влияния лекарственных препаратов для базисной терапии БА и снижение уровня фармакотерапевтического контроля астмы.

Таким образом, изложенные факты свидетельствуют о важной роли нарушений функционирования мукоцилиарной системы в структуре сложных механизмов воспалительных и перестроечных процессов в дыхательных путях у больных БА. Не вызывает сомнения существование патогенетической взаимосвязи между воспалением, бронхиальной гиперреактивностью, ремоделированием бронхов и МЦН, в комплексе определяющих выраженность бронхиальной обструкции у больных БА. Вероятно, с клинических позиций, оценка функционального состояния мукоцилиарной системы может служить своеобразным маркером тяжести бронхообструктивных нарушений. Данное предположение требует дополнительного изучения с применением комплекса клинических, функциональных и морфологических исследований. Кроме того, углубленное изучение механизмов формирования МЦН на различных этапах развития БА с использованием интегральной оценки ряда параметров, определяющих деятельность мукоцилиарной системы, может иметь существенное значение для разработки новых подходов к диагностике нарушений функционирования данной сложной системы в клинической практике. Если МЦН при БА действительно играет значимую роль, то тогда, на наш взгляд, должны повышаться требования для назначения патогенетически обоснованной медикаментозной терапии астмы, учитывающей состояние мукоцилиарной системы и направленной на ликвидацию или максимальное снижение несостоятельности функционирования последней. Мы считаем, что особую значимость этот вопрос может приобретать для больных с терапевтически резистентным течением астмы на различных этапах фармакотерапевтического контроля.



**Глава 2. Комплексная клинико-морфофункциональная характеристика деятельности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой, обоснование новых критериев и способов диагностики мукоцилиарной недостаточности в клинической практике**

**2.1. Особенности распределения и элиминации ингалированного радиоактивного аэрозоля у больных бронхиальной астмой при пульмоноскинтиграфии\***

Стремление многих исследователей понять физиологические и патофизиологические механизмы функционирования мукоцилиарной системы с позиций интегральной деятельности комплекса факторов, обеспечивающих очистительную функцию дыхательных путей, стимулировало изыскание оптимального по всем параметрам метода исследования МЦК, способного предоставить максимально полную и объективную информацию о состоянии мукоцилиарной системы. В качестве такового был использован получивший заслуженное распространение в России и за ее пределами ингаляционный радионуклидный метод диагностики интегрального показателя МЦК, позволяющий изучить процессы выведения трахеобронхиального секрета из области как крупных бронхов (центральных отделов) дыхательных путей, так и мелких бронхиол (периферических зон). В основе этого метода лежит исследование темпов очищения дыхательных путей от меченных радионуклидами мелкодисперсионных частиц, ингалированных в трахеобронхиальную систему в виде аэрозоля. В качестве радиофармпрепарата широко используют меченные технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ) микросферы альбумина человеческой сыворотки, что дает значительное преимущество для изучения скорости эвакуации секрета как из области крупных бронхов (центральных зон) – трахеи, главных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов, так и из мелких бронхиол (периферических зон) и важно для диагностики патологических процессов в дистальных отделах дыхательных путей (Е.Ф. Крамер, 1985; В.И. Кобылянский, 2008). Указанный метод является физиологичным и неинвазивным и дает возможность обследовать не только больных с патологией легких, но и здоровых (В.А. Герасин и соавт., 1989; Н.А. Дидковский и соавт., 1992; В.И. Кобылянский, 2008).

Исследование МЦК мы проводили на базе отделения радиоизотопной диагностики Амурского областного онкологического диспансера (совместно с

---

\* В соавторстве с канд. мед. наук А.Б. Пироговым

канд. мед. наук А.Б. Пироговым и заведующим отделением И.Н. Лукьяновым) во вводном периоде обследования больных БА и в динамике наблюдения – через 12 и 48 недель. Комплексное исследование мукоцилиарной системы выполнено 289 пациентам, в том числе 265 больным с установленным диагнозом БА и 24 здоровым добровольцам. Для исключения искажения результатов исследования (влияния на показатели МЦК кашля и реализации эвакуации содержимого бронхов за счет «кашлевого клиренса»), пациентам за 1 час до исследования назначали препарат центрального действия – тусупрекс в дозе 20 мг (Н.А. Дидковский и соавт., 1992). Кроме того, по возможности отменяли прием бронхолитических препаратов:  $\beta_2$ -агонистов короткого действия за 6 часов до начала исследования, пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов – за 12 часов, теофиллинов длительного действия – за 24 часа (Т.Д. Torphy, 1994).

Перед проведением ингаляции меченные  $^{99m}\text{Tc}$ -микросферы альбумина из стандартного набора ТСК-5 фирмы «Sea Ire Sorin» (Франция) активностью 200-250 МБк с исходным размером частиц 19-50 мкм вводили в распылитель ультразвукового ингалятора, создающий дисперсию аэрозоля 5-10 мкм. Ингаляцию проводили в течение 3 мин., при скорости воздушного потока 12 л/мин., в условиях нечастого и неглубокого дыхания. Анализ распределения аэрозоля в легких и эвакуации  $^{99m}\text{Tc}$  из дыхательных путей выполняли на основании полученных после проведения динамической пульмоноскintiграфии качественных и количественных параметров с использованием гамма-камеры непосредственно после ингаляции и через 1 час. При начальной и повторной пульмоноскintiграфии легочные поля синхронизировали с помощью компьютера с обработкой данных по стандартной программе с корреляцией на распад  $^{99m}\text{Tc}$ . Количественную оценку МЦК (в % за 1 час) проводили по уровню изменений во времени регистрируемых величин радиоактивности над зонами «интереса» легочных полей в течение 1 часа. Расчет скорости выведения радиофармпрепарата из дыхательных путей выполняли путем определения отношения (в %) остаточной активности радиофармпрепарата над легочными полями (с выделением центральной и периферической областей) через 1 час к установленной активности  $^{99m}\text{Tc}$  в тех же областях непосредственно после ингаляции препарата.

Динамическая оценка «поведения» радиофармпрепарата в дыхательных путях подразумевала выделение двух этапов: первый включал оценку характера распределения препарата в отдельных зонах легких; второй – скорости его выведения из дыхательных путей. Для их характеристики был выполнен анализ

качественных (визуальных) и количественных параметров и признаков сцинтигированных изображений легких, полученных с помощью гамма-камеры МВ 9100-9101/А (Венгрия) и комплекса системы обработки данных ПЭВМ IBM 486 DX2 сразу после ингаляции аэрозоля (первый этап) и через 1 час (второй этап). Степень «поглощения» радиофармпрепарата в интересующей области легких определяли на основании установленных величин соотношения среднего числа импульсов в ячейке матрицы над всем изображением к среднему числу импульсов в ячейке матрицы над рассматриваемой зоной.

Изучали количественные величины показателя распределения радиофармпрепарата в центральной области бронхолегочных структур (ПРИА-центр, %), соответственно 3-4-й генерации бронхиального дерева, и в периферических отделах (ПРИА-периферия, %). Использовали коэффициент распределения радиофармпрепарата в центральной и периферической области (КР РФП, усл. ед.), его рассчитывали по формуле (А.Б. Пирогов и соавт., 1999):

$$\text{КР РФП (усл. ед.)} = \frac{\text{ПРИА-центр (\%)}}{\text{ПРИА-периферия (\%)}}$$

Степень негетомогенности распределения радиоактивного аэрозоля (НРРА) устанавливали по изображениям на пульмоноскитиграммах (А.Б. Пирогов и соавт., 2002). Выявленные особенности НРРА были подразделены на три степени: I – незначительное снижение скитиграфического изображения легких в пределах 20-25% его интенсивности, границы определяются отчетливо; II – умеренно выраженное снижение изображения интенсивности картины легких в пределах 26-50%, границы легких «сужены»; III – значительно выраженное поглощение изображения легких в пределах 51-75%, границы легких «сужены и размыты».

Статистический анализ проводили с помощью экспертной системы (Н.Н. Ульянычев, 1993) на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по парному и непарному параметрическому (t) критерию Стьюдента. Для определения достоверности различий в случаях негауссовых распределений использовали непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частоты альтернативного распределения) проводили по критерию  $\chi^2$  К. Пирсона. Использовали корреляционный, регрессионный и дискриминантный анализы.

Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации (Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях,

2000 г.), нормативных документов Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Федерального закона «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22.07.93, стандарта отрасли ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» от 29.12.98) и одобрены комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН (ДНЦ ФПД СО РАМН). У всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие на проводимые процедуры.

Исходное клинико-функциональное обследование пациентов осуществляли в период клинических проявлений астмы (вводный период наблюдения), в основном в условиях стационара. Под наблюдением находилось 265 больных БА в возрасте от 18 до 64 лет. Средний возраст пациентов –  $38,4 \pm 1,9$  лет, длительность заболевания –  $11,5 \pm 1,7$  лет.

Диагноз астмы был выставлен с учетом Международной классификации болезней ВОЗ X пересмотра (1992), Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (2002-2009) и требований комиссии Номенклатурного комитета Всемирной организации по аллергии (2003). Учитывали характерный для заболевания анамнез, наличие типичных клинических симптомов, обратимости бронхиальной обструкции при пробе с бронхолитиками более 15%. Согласно классификации ВОЗ, учитывающей этиологический фактор БА (экзогенная, аллергическая и эндогенная, неаллергическая), исследуемая совокупность больных была представлена преимущественно смешанной формой (J 45.8) астмы. Для диагностики степени тяжести заболевания учитывали выраженность и количество дневных и ночных симптомов астмы, потребность в применении  $\beta_2$ -агонистов, уровень снижения показателей бронхиальной проходимости и их вариабельность в течение суток. В качестве критериев фармакотерапевтического контроля астмы использовали три уровня: контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА. Все больные находились в фазе обострения астмы – фармакотерапевтически неконтролируемого течения заболевания на протяжении недели.

Исходно группы больных были разделены на группы в соответствии со степенью тяжести болезни. В 1-ю группу включены 85 (32%) пациентов с легким персистирующим течением астмы. Во 2-ю группу вошли 112 (42%) больных БА средней степени тяжести. Группу 3-ю представляли 68 (26%) пациентов с тяжелым течением заболевания.

Среди больных астмой преобладали женщины – 160 (60%), мужчин обследовано 105 (40%). В группах распределение больных по половому признаку было следующим: в 1-й – 26 (31%) мужчин и 59 (69%) женщин; во 2-й – 47 (42%) мужчин и 65 (58%) женщин; в 3-й – 30 (44%) мужчин, 38 женщин (56%). Средний возраст больных 1-й группы составил  $25,2 \pm 1,5$  лет. Статистически достоверного различия в возрасте среди больных 2-й и 3-й групп не выявлялось –  $41,4 \pm 1,8$  лет и  $44,8 \pm 3,2$  года ( $p > 0,05$ ). На момент обследования курили 43 (16%) больных, из них 29 (67%) мужчин и 14 (33%) женщин. В 1-й группе курили 20 человек (24% от числа больных в группе), во 2-й – 18 (16%), в 3-й – 5 (7%).

Контрольную группу представляли 24 практически здоровых добровольца, средний возраст которых составил  $34,5 \pm 2,0$  года, из них 10 (42%) мужчин и 14 (58%) женщин. Из них курили трое (13%), в их числе 1 женщина. При отборе пациентов 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.

На наш взгляд, следует более подробно охарактеризовать больных БА с клинических позиций. Важно отметить, что до поступления в клинику большинство их получали различное патогенетическое лечение – ингаляционные (ИГКС) и системные (СГКС) кортикостероиды, кромоны, теофиллины, в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами короткого и длительного действия.

Изучение предшествующей терапии среди больных 1-й группы указывало на ее зачастую нерегулярный характер. Только 32 (38%) пациента для поддержания контроля над заболеванием регулярно использовали низкие дозы ИГКС, а 15 (18%) принимали ИГКС лишь в периоды обострения. Кромоны регулярно использовали 10 (12%) больных. Несмотря на имеющиеся рекомендации, противовоспалительные препараты для базисной терапии не принимали 23 (27%) больных, в том числе 14 (17%) пациентов пользовались только  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, в режиме «по потребности», 9 (10,5%) вообще не использовали лекарственные препараты, что было связано с индивидуальными особенностями пациентов, социальными причинами и низким комплайнсом. У 5 (6%) пациентов диагноз БА установлен впервые.

Во 2-й группе регулярная противовоспалительная терапия ИГКС использовалась у 98 (88%) больных, 12 (10,7%) пациентов принимали ИГКС только в периоды обострения болезни, ограничиваясь  $\beta_2$ -агонистами или комбинированными  $\beta_2$ -агонистами и холинолитиками (беродуал) для купирования симптомов астмы, а у 2 (2%) обследованных диагноз БА был установлен впервые.

В 3-й группе 14 (21%) больных были стероидозависимы и находились на поддерживающей дозе пероральных кортикостероидов, (средняя доза составила  $7,25 \pm 0,34$  мг в перерасчете на преднизолон). Длительная терапия ИГКС,  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия и ИГКС в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами использовалась у 63 (93%) больных тяжелой астмой, тем не менее 5 (7%) пациентов по различным причинам принимали ИГКС не постоянно.

При поступлении в стационар ведущими клиническими симптомами являлись приступы удушья, купирующиеся ингаляцией  $\beta_2$ -агониста или комбинированного  $\beta_2$ -агониста и холинолитика, кашель с отделением мокроты и одышка.

Приступы удушья с затрудненным выдохом беспокоили 247 пациентов (93%), при этом у 215 (81%) они возникали преимущественно в дневное время, у 32 (12%) преобладали ночные приступы. Состояние, описываемое как дыхательный дискомфорт, отмечали 18 (7%) человек (рис. 26).

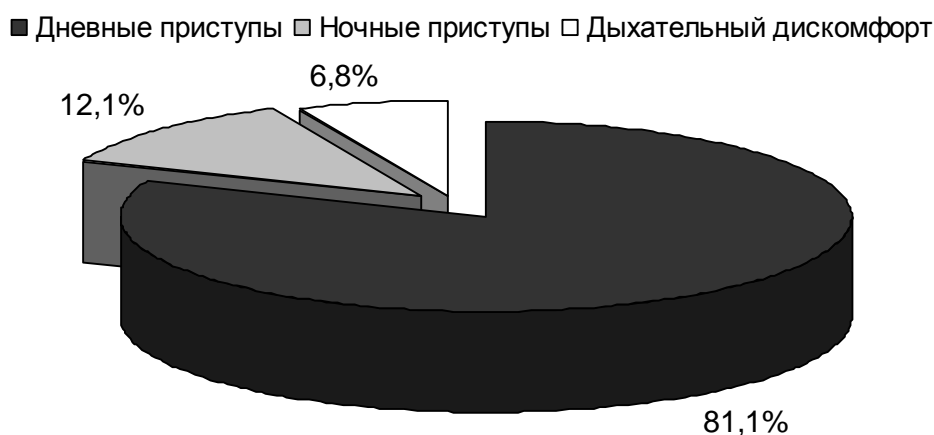


Рис. 26. Характерные клинические симптомы, установленные у больных БА.

Для мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ) использовали пикфлоуметр фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Вариабельность ПСВ – важный диагностический признак стабильности и тяжести течения астмы. Суточные колебания ПСВ рассчитывали по формуле:

$$\frac{ПСВ_{вечером} - ПСВ_{утром}}{0,5 \times (ПСВ_{вечером} + ПСВ_{утром})} \times 100\%.$$

При правильно подобранной терапии суточные колебания не должны превышать 20%. Вариабельность ПСВ более 20% считали ненормальной.

В исследуемых группах средние значения количества дневных и ночных приступов удушья, потребности в  $\beta_2$ -агонистах для их купирования и вариабельности ПСВ были представлены следующим образом (табл. 24).

Таблица 24

**Количество дневных и ночных приступов удушья, потребность в препаратах для купирования симптомов и вариабельность ПСВ**

Показатели	Группы больных БА			p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	1-я (n=85)	2-я (n=112)	3-я (n=68)			
Приступы удушья днем, число/сут	1,92±0,37	4,81±0,79	6,22±0,61	<0,01	<0,001	>0,05
Приступы удушья ночью, число/сут	1,23±0,51	1,89±0,31	3,69±0,88	>0,05	<0,05	>0,05
Потребность в препаратах для купирования симптомов, ингаляций/сут	3,28±0,79	3,38±0,42	6,19±1,12	>0,05	<0,05	<0,05
Вариабельность ПСВ, %	21,2±3,9	23,8±5,2	32,3±1,02	>0,05	<0,01	>0,05

*Примечание:* здесь и далее p – уровень значимости различий показателей по отношению к здоровым лицам; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами, p<sub>2</sub> – между 1-й и 3-й группами, p<sub>3</sub> – между 2-й и 3-й группами.

Помимо приступов удушья, 237 (89%) больных беспокоил кашель. Из них у 215 (91%) пациентов кашель был умеренной интенсивности, у 22 (9%) интенсивность кашля носила выраженный характер, который в наибольшей степени (p<0,01) был зафиксирован в группе больных с тяжелой астмой. На кашель с выделением мокроты жаловались 215 (91%) пациентов, в большинстве (p<0,01) это были больные тяжелой и среднетяжелой астмой. У 155 больных (59%) отделялась слизистая мокрота, и если такой характер мокроты преобладал у больных во всех исследуемых группах (p>0,05), то слизисто-гнойные и гнойные выделения из дыхательных путей были более характерны (p<0,01) для пациентов с тяжелой БА. Только у 22 (9%) обследованных отмечены жалобы на сухой кашель. На одышку различной интенсивности предъявляли жалобы 254 (96%) больных. Выраженность одышки зависела, главным образом, от тяжести обострения и течения астмы.

Вентиляционная функция легких оценивалась по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха.

При оценке средних параметров, характеризующих объемы легких, у больных с легким течением БА достоверного снижения ЖЕЛ и ФЖЕЛ в сравнении с показателями здоровых лиц не установлено (табл. 25).

Таблица 25

**Показатели функции внешнего дыхания у больных БА  
и здоровых лиц (в % от должных величин)**

Показатели	Исследуемые группы				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	Здоровые	1-я (n=85)	2-я (n=112)	3-я (n=68)			
ЖЕЛ	103,0±2,0	94,9±3,7 p>0,05	82,5±3,9 p<0,001	69,1±4,2 p<0,001	<0,05	<0,001	<0,05
ФЖЕЛ	99,4±2,2	92,3±3,0 p>0,05	75,5±4,0 p<0,001	64,2±3,8 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
ОФВ <sub>1</sub>	93,0±2,4	83,5±4,3 p>0,05	64,5±4,1 p<0,001	45,7±4,4 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
ИВТ	92,2±2,1	86,1±3,6 p>0,05	75,2±5,3 p<0,01	63,2±5,0 p<0,001	>0,05	<0,01	>0,05
ПОС	95,5±3,3	84,6±5,0 p>0,05	66,5±3,8 p<0,001	46,3±5,2 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
МОС <sub>25</sub>	93,0±5,4	71,2±5,0 p<0,01	52,4±3,0 p<0,001	40,2±4,3 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
МОС <sub>50</sub>	87,8±4,2	64,3±5,8 p<0,01	45,2±3,3 p<0,001	36,2±3,0 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
МОС <sub>75</sub>	84,9±5,2	56,2±5,0 p<0,001	40,6±2,5 p<0,001	32,4±2,9 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05

Не отличались от значений, зафиксированных у здоровых лиц, и средние показатели интегрального индикатора обструкции дыхательных путей – ОФВ<sub>1</sub>. Вместе с тем уже у пациентов с легким течением астмы установлено достоверное снижение параметров, характеризующих бронхиальную проходимость на уровне крупных, средних, а особенно мелких бронхов.

У больных среднетяжелой и тяжелой астмой показатели вентиляционной функции легких были значительно снижены в сравнении со здоровыми лицами. Хотя достоверное нарастание бронхиальной обструкции отмечалось уже при переходе от легкой тяжести БА к средней, наиболее выраженное снижение функциональных параметров бронхиальной проходимости наблюдалось у больных во 2-й и 3-й и группах. У последних зафиксировано более выраженное снижение показателей бронхиальной проходимости, по всей видимости, обусловленное тяжелыми воспалительными и морфологическими изменениями в



дыхательных путях в сочетании с бронхиальной гиперреактивностью и гладкомышечным спазмом.

С целью уточнения механизмов обструкции, определения обратимого и выделения необратимого компонента обструктивных нарушений выполняли ингаляционные бронходилатационные пробы с применением  $\beta_2$ -адреномиметического препарата фенотерола (беротек Н) и блокатора М-холинолинорецепторов ипратропиума бромидом (атровент). Для проведения пробы использовали дозированные аэрозоли для ингаляций с содержанием 0,02 мг активного вещества в 1 дозе препарата. Испытуемый получал две стандартные дозы ингалируемого вещества 0,4 мг. О нарушении бронхиальной проходимости судили по уменьшению функциональных признаков обструкции после ингаляции этих препаратов. Контрольные функциональные исследования проводили до и через 15 мин. после ингаляции беротека и через 30 мин. – при пробе с атровентом. Рассчитывались изменения абсолютных значений показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха и относились в процентах к исходной величине ( $\Delta$ ,%). Оценка результатов пробы проводилась на основе границ нормы, разработанных при обследовании здоровых людей. Пробы считались положительными при увеличении ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10% от исходной величины (Р.М.А. Calverley et al., 2003).

Частичная обратимость бронхиальной обструкции на всех стадиях заболевания отражает ключевую роль гиперреактивности дыхательных путей в формировании нарушений бронхиальной проходимости при БА (табл. 26).

Таблица 26

**Реакция дыхательных путей у больных БА на ингаляцию фенотерола и ипратропиума бромидом (в % от исходной величины)**

Показатели	Группы больных БА			p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	1-я (n=85)	2-я (n=112)	3-я (n=68)			
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	17,8±3,8	32,0±4,2	51,1±8,5	<0,05	<0,001	<0,05
	10,2±2,9	28,9±7,1	39,7±9,0	<0,01	<0,05	>0,05
$\Delta$ ПОС	18,3±3,5	30,8±4,0	60,3±9,0	<0,05	<0,001	<0,05
	12,5±4,0	33,4±9,2	36,7±11,1	<0,05	<0,05	>0,05
$\Delta$ МОС <sub>25</sub>	41,2±9,3	67,7±9,4	71,9±12,2	<0,05	<0,05	>0,05
	24,4±10,1	69,3±14,2	53,8±10,6	<0,05	<0,05	>0,05
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	42,5±5,3	66,8±10,3	65,1±9,2	<0,05	<0,05	<0,05
	23,0±5,6	26,2±10,9	41,8±7,5	>0,05	<0,05	>0,05
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	39,9±10,2	76,8±15,2	82,4±18,2	<0,05	<0,05	>0,05
	18,6±6,2	61,4±16,0	38,5±7,7	<0,05	<0,05	>0,05

*Примечание:* в числителе – проба с фенотеролом, в знаменателе – с ипратропиума бромидом.

Так, у 216 (82%) больных установлена реакция на фенотерол, у 186 (70%) – на ипратропиума бромид. Преобладало число случаев с положительным бронходилатационным ответом на адреномиметик ( $\chi^2=9,3$ ;  $p<0,01$ ). В 1-й группе положительная реакция на фенотерол получена у 56 (66%) обследованных – большинства больных данной группы ( $\chi^2=17,2$ ;  $p<0,001$ ), на ингаляцию ипратропиума бромида – у 51 (60%) пациента ( $\chi^2=6,8$ ;  $p<0,01$ ). Во 2-й группе положительная реакция на фенотерол была выявлена у 92 (82%) пациентов ( $\chi^2=92,6$ ;  $p<0,001$ ), а на ингаляцию ипратропиума бромида получено 67 (60%) положительных проб ( $\chi^2=8,6$ ;  $p<0,01$ ). В третьей группе у всех 68 (100%) больных пробы на фенотерол и ипратропиум бромид были положительными. Обращает на себя внимание снижение медиаторной функции холинореактивных структур бронхиальной стенки по мере нарастания тяжести заболевания, что выражалось в уменьшении интенсивности дилатационной реакции дистальных бронхов на ингаляцию ипратропиума бромида у больных с тяжелым течением астмы, при этом прирост показателей в пробах с фенотеролом увеличивался с нарастанием степени тяжести БА. Таким образом, во всех группах наибольшая величина прироста скоростных показателей форсированного выдоха была получена в пробе с фенотеролом с максимальной величиной на уровне мелких бронхов. Сохранение бронходилатационной реакции в ответ на  $\beta_2$ -адренергический стимул при среднетяжелой и тяжелой астме свидетельствует, что, наряду с процессами ремоделирования бронхиальной стенки, в большей степени характерными для ХОБЛ и связанными со структурной перестройкой, сохраняется мощный сократительный потенциал гладкой мускулатуры.

Таким образом, представленные клинические данные свидетельствуют, что по мере прогрессирования тяжести течения заболевания нарастает выраженность симптомов астмы и проявлений бронхообструктивных нарушений, зачастую принимающих частично необратимый характер. Вполне логичным было бы предположить, что такая ситуация может возникать вследствие взаимодействия воспалительных и морфофункциональных реакций, участвующих в ремоделировании стенки дыхательных путей и являющихся одной из причин снижения фармакотерапевтического контроля и развития обострения заболевания. И не последнее место в этом сложном сочетании патологических процессов могут занимать, на наш взгляд, нарушения деятельности мукоцилиарной системы.

Действительно, выполненная нами оценка картины «поведения» ингалированного радиофармпрепарата в различных зонах легких позволила выявить некоторые особенности характера распределения и элиминации аэрозоля у больных БА.

Прежде всего представленные количественные параметры результатов пульмоноскинтиграфии у пациентов с астмой в фазе клинического обострения болезни свидетельствуют о значительном снижении у них поступления аэрозоля в просвет бронхиальной системы в сравнении со здоровыми лицами (табл. 27).

Таблица 27

### Различия показателей ингаляционной пульмоноскинтиграфии у здоровых лиц и больных БА

Показатели	Здоровые лица (n=24)	Больные БА (n=265)	p
НРРА, %	17,6±1,3	40,6±3,0	<0,001
ПРИА-центр, %	59,4±2,1	70,5±2,6	<0,001
ПРИА-периферия, %	39,2±2,4	24,4±2,3	<0,001
КР РФП, усл. ед.	1,59±0,11	3,04±0,20	<0,001
МЦК, % за 1 час	45,9±1,1	29,2±2,8	<0,001

При этом нарушения поступления, распределения и элиминации радиоактивного аэрозоля имели прогрессирующий характер в зависимости от тяжести БА (табл. 28).

Таблица 28

### Показатели ингаляционной пульмоноскинтиграфии у здоровых лиц и больных БА с различной тяжестью течения заболевания

Показатели	Здоровые лица (n=24)	Больные БА (n=265)			P <sub>1, 2, 3</sub>
		Легкое течение (n=85)	Средней тяжести (n=112)	Тяжелое течение (n=68)	
НРРА, %	17,6±1,3	25,4±3,2 p<0,05	46,5±1,8 p<0,001	59,8±1,6 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
ПРИА-центр, %	59,4±2,1	65,5±2,4 p>0,05	74,4±2,0 p<0,001	79,3±1,2 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
ПРИА-периферия, %	39,2±2,4	31,2±2,7 p<0,05	23,9±2,2 p<0,001	18,3±1,7 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
КР РФП, усл. ед.	1,46±0,10	1,79±0,14 p>0,05	3,05±0,12 p<0,001	4,02±0,28 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01
МЦК, % за 1 час	45,9±1,1	39,2±2,5 p<0,05	30,8±1,7 p<0,001	24,2±1,5 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

*Примечание:* здесь и далее: p – уровень значимости различий с показателями здоровых лиц; p<sub>1</sub> – между показателями больных с легким и среднетяжелым течением БА, p<sub>2</sub> – между показателями больных с легким и тяжелым течением астмы, p<sub>3</sub> – между показателями больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

Скорее всего, неравномерность фиксации радиоактивного аэрозоля у больных БА обусловлена нарушением архитектоники бронхов в результате персистирующего хронического аллергического воспаления и ремоделирования их структуры. Кроме того, имеются сведения относительно «мозаичности» таких изменений за счет разной по интенсивности воспалительной реакции на различных участках бронхов (И.К. Есипова, Ю.Г. Алексеевских, 1994; А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, 2001; М.Т. Луценко и соавт., 2002; J.R. Reader et al., 2003).

Следует подчеркнуть, что у пациентов с астмой снижение поступления радиофармпрепарата в периферические отделы дыхательных путей практически всегда регистрировалось в сочетании с диффузным негетогенным распределением аэрозоля в виде различного сочетания гипер- или гипификсированных меченых частиц альбумина в разных областях легких, визуально определяемых на пульмоноскнтиграммах. Выраженность НРРА у больных БА усиливалась пропорционально тяжести течения болезни (рис. 27).

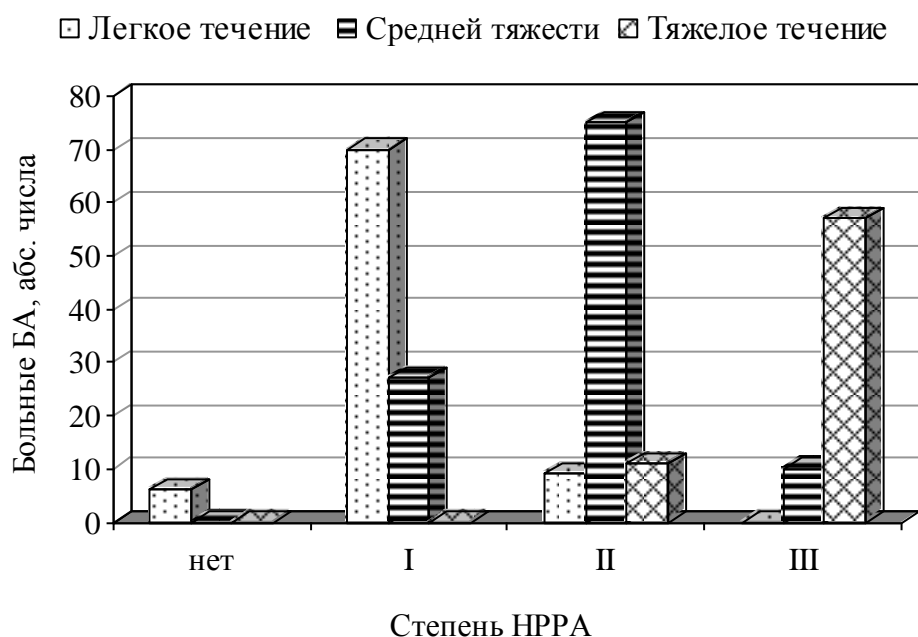


Рис. 27. Зависимость степени негетогенности распределения радиоактивного аэрозоля (НРРА) от тяжести течения БА.

Так, в группе здоровых лиц только у 4 (17%) обследованных установлена I степень НРРА, в остальных 20 случаях (83%) картина распределения аэрозоля в легких была относительно равномерной. У больных БА в сравнении со здоровыми признаки неравномерного отложения радиофармпрепарата в бронхиальной системе были значительно более выраженными ( $\chi^2=176,6$ ;  $p<0,001$ ), а гомогенность распределения радиоактивного аэрозоля в легких явно снижалась с прогрессированием тяжести заболевания. Среди всех 67 выявленных случаев с

III степенью НРРА в 85% последняя являлась наиболее специфичным признаком для больных тяжелой астмой ( $\chi^2=65,9$ ;  $p<0,001$  в сравнении с распределением значений данного показателя в остальных группах); II степень НРРА в 79% была более характерна для пациентов с БА средней степени тяжести ( $\chi^2=4,0$ ;  $p<0,001$  в сравнении с распределением этого показателя в остальных группах больных БА); I степень НРРА в 72% являлась специфичной для больных с легким течением астмы ( $\chi^2=38,1$ ;  $p<0,001$  в сравнении с распределением указанного показателя в остальных группах).

Таким образом, при анализе зависимости степени выраженности НРРА в легких от тяжести течения астмы установлена выраженная общая тенденция нарастания неравномерности отложения препарата в дыхательных путях по мере утяжеления клинических проявлений болезни. Выявленные отличия в состоянии показателей равномерности фиксации радиоактивного аэрозоля были присущи различным формам тяжести заболевания, но чаще всего они являлись эквивалентом тяжелого течения астмы.

Однако следует отметить, что уже у больных с легким течением заболевания снижение гомогенности распределения аэрозоля в легких обнаружено в 93% случаев, у 11% из них НРРА носила выраженный характер, хотя и регистрировалась на фоне незначительных или умеренных нарушений вентиляционной функции легких. Важно отметить, что диффузное негетогенное распределение радиофармпрепарата в дыхательных путях практически всегда регистрировалось в сочетании со снижением его поступления в периферические отделы бронхолегочной системы.

При рассмотрении вопроса о характере распределения радиоактивного аэрозоля в зависимости от уровня поступления в дыхательные пути было установлено следующее (табл. 27). Средняя величина его концентрации в центральной зоне легких у больных БА составила  $70,5\pm 2,6\%$  ( $p<0,001$  в сравнении с показателем в группе здоровых лиц) за счет уменьшения содержания поступившего аэрозоля в периферическую зону легких –  $24,4\pm 2,3\%$  ( $p<0,001$  в сравнении с показателем в группе здоровых лиц), что также выражалось в значительном превышении (в 1,9 раза) значений КР РФП у пациентов с астмой в сравнении со здоровыми лицами. При этом степень проникновения аэрозоля в периферические отделы дыхательных путей прямо зависела от тяжести течения БА (табл. 28). Самые значительные величины, характеризующие проксимальное отложение аэрозоля в легких на фоне снижения его поступления в дистальные отделы, были установлены у больных тяжелой БА (показатель КР РФП в 2,8 ра-

за превышал значения у здоровых лиц;  $p < 0,001$ ). Более того, у пациентов с тяжелой астмой имело место статистически достоверное нарушение распределения радиофармпрепарата в виде повышения средних значений ПРИА-центр и снижения показателей ПРИА-периферия не только по отношению к параметрам, зафиксированных у здоровых лиц, но и у больных БА с легким ( $p_2 < 0,001$ ) и среднетяжелым ( $p_3 < 0,05$ ) течением. У пациентов с астмой средней тяжести значения исследуемых параметров были статистически достоверно выше, чем у больных с легким течением БА ( $p_1 < 0,05$ ) и здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). У больных с легким течением астмы существенные изменения значений ПРИА-центр и ПРИА-периферия легких встречались только в 7% и 9% соответственно, вместе с тем нами были зафиксированы достоверные изменения параметра ПРИА-периферия в сравнении со значениями последнего в группе здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Тем не менее у пациентов с легким течением астмы средние величины соотношения распределения аэрозоля в центральной и периферических зонах (КР РФП) не отличались от показателей у здоровых лиц ( $p > 0,05$ ).

Для выявления характера межфункциональных взаимоотношений у больных БА были изучены коррелятивные взаимосвязи между показателями поступления, распределения микросфер альбумина в легких и параметрами вентиляционной функции легких. Необходимо отметить, что у больных астмой картина снижения поступления радиофармпрепарата в периферические отделы дыхательных путей в наибольшей степени выявлялась параллельно с нарастанием тяжести течения и выраженности бронхообструктивных нарушений. Так, уже при легком персистирующем течении болезни сочетание нарушений МЦК и бронхиальной проходимости происходило на уровне дистальных бронхов, о чем свидетельствует достоверное уменьшение фиксации аэрозоля на периферии ( $p < 0,05$ ) и снижение показателей  $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ ,  $MOC_{75}$ . Последние в сравнении с таковыми у здоровых лиц оказались сниженными в большей степени ( $p < 0,01$ ), чем  $ОФВ_1$  ( $p > 0,05$ ). У больных БА средней тяжести на фоне значительных нарушений вентиляционной функции легких были выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между  $ОФВ_1$ , накоплением радиофармпрепарата в центральной зоне ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$ ) и в периферических отделах ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,01$ ); между  $MOC_{75}$  и ПРИА-периферия ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,01$ ). У пациентов с тяжелым течением астмы более высокую степень достоверности имела зависимость  $ОФВ_1$  и ПРИА-центр ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на наличие выраженной бронхиальной обструкции и резкого снижения вентиляции периферических отделов легких. Ухудшение вентиляции у больных тяжелой БА со-

проводилось достоверными корреляциями между ЖЕЛ и ПРИА-центр ( $r=-0,28$ ,  $p<0,05$ ), между ПРИА-периферия и  $MOC_{25}$  ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ),  $MOC_{50}$  ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ),  $MOC_{75}$  ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают наличие тесных взаимоотношений показателей поступления и распределения микросфер альбумина в дыхательных путях с параметрами легочной вентиляции. Это вполне объяснимо, так как снижение бронхиальной проходимости при БА обусловлено сужением просвета бронхов в результате аллергического воспаления, повышения реактивности бронхов и бронхоспастической реакции (Г.Б. Федосеев, 1995; J.J. Haspers et al., 2000). В большей степени у пациентов с тяжелой астмой, у которых имеется выраженная бронхиальная обструкция, происходит перераспределение аэрозоля в центральную зону на фоне резкого снижения вентиляции периферических отделов легких. Однако проведенные нами исследования демонстрируют сочетание нарушений бронхиальной проходимости на уровне дистальных бронхов и снижения поступления аэрозоля уже на стадии легкой персистирующей астмы, причиной этого может являться персистирующее хроническое воспаление мелких дыхательных путей (M. Beny et al., 2005).

В связи с изложенным выше использование показателей пульмоносцинтиграфии, характеризующих поступление и уровни распределения радиофармпрепарата в легких у больных БА, позволяет, на наш взгляд, расширить существующие рамки традиционных методов диагностики бронхиальной проходимости, основанных на определении показателей спирографии. Обнаруженные изменения упомянутых параметров, по нашему мнению, могут быть важными для ранней диагностики бронхообструктивных нарушений, объективизации тяжести болезни и дополнительного воздействия на стратегию лечения больных с позиции прогнозирования эффективности различных режимов ингаляционной терапии.

Результаты исследования темпов элиминации радиофармпрепарата из дыхательных путей свидетельствуют, что показатели МЦК в группе здоровых лиц варьировали в пределах  $45,9\pm 1,1\%$  за 1 час (табл. 27). В общей совокупности больных БА показатели общего МЦК легких оказались сниженными до  $29,2\pm 2,8\%$  за 1 час ( $p<0,001$  по сравнению с параметрами здоровых лиц). Хотя уже на стадии легкой астмы наблюдались статистически достоверные ( $p<0,05$ ) отличия в темпах выведения аэрозоля в сравнении со средними значениями в группе здоровых добровольцев, снижение элиминации препарата было наиболее характерно для тяжелого и среднетяжелого течения БА (табл. 28). Так, чрезвычайно низкие величины МЦК у пациентов с тяжелой и среднетяжелой

БА статистически достоверно отличались от показателей у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ) и значений МЦК у больных с легким течением астмы ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов с тяжелой БА зафиксированы крайне низкие средние значения параметров МЦК, которые с высокой степенью достоверности ( $p_3 < 0,001$ ) отличались и от показателей у больных среднетяжелой астмой. Вместе с тем и у последних темпы выведения радиоактивного аэрозоля оказались достоверно ниже ( $p_1 < 0,01$ ), чем у больных с легким течением заболевания.

При рассмотрении вопроса о характере элиминации радиофармпрепарата из бронхиального дерева в зависимости от различных уровней дыхательных путей установлены следующие закономерности (табл. 29).

Таблица 29

**Характер элиминации  $^{99m}\text{Tc}$  микросфер альбумина у здоровых лиц и больных БА на различных уровнях дыхательных путей**

Показатели	Здоровые лица (n=24)	Больные БА (n=265)			p <sub>1, 2, 3</sub>
		Легкое течение (n=85)	Средней тяжести (n=112)	Тяжелое течение (n=68)	
МЦК-центр, % за 1 час	50,4±2,0	44,1±3,0 p>0,05	38,0±2,2 p<0,001	32,4±1,8 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05
МЦК-периферия, % за 1 час	39,6±3,4**	31,3±2,3** p<0,05	24,2±1,6*** p<0,001	17,5±1,3*** p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
Интегральный МЦК, % за 1 час	45,9±1,1	39,2±2,5 p<0,05	30,8±1,7 p<0,001	24,2±1,5 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – уровни значимости различий между значениями МЦК в центральной и периферической зонах легких.

У здоровых лиц темпы выведения радиофармпрепарата из бронхов на проксимальном и дистальном уровнях достоверно различались ( $p < 0,01$ ). У больных БА средние значения скорости выведения аэрозоля на уровне крупных и мелких бронхов составляли 39,5±2,6 и 24,6±2,8% за 1 час соответственно ( $p < 0,001$ ). Такие особенности элиминации препарата свидетельствуют о более эффективном удалении чужеродных частиц из крупных бронхов, чем из мелких как в «норме», так и при наличии патологических изменений в дыхательных путях. Вместе с тем у больных БА суммарные показатели темпов эвакуации радиофармпрепарата были статистически достоверно ниже параметров здоровых лиц как в центральной ( $p < 0,01$ ), так и периферической ( $p < 0,001$ ) зонах. Более того, процессы очищения бронхов страдали по мере прогрессирования тяжести



течения астмы, о чем свидетельствует статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение МЦК в периферической зоне и тенденция ( $p > 0,05$ ) к уменьшению темпов выведения трахеобронхиального секрета на проксимальном уровне дыхательных путей уже у больных с легким течением БА в сравнении со здоровыми лицами. В гораздо большей степени по отношению к здоровым ( $p < 0,001$ ) зарегистрировано снижение МЦК в центральной и периферической зонах у больных среднетяжелой и тяжелой астмой. При этом и в указанных группах имелись отличия в темпах выведения аэрозоля на различных уровнях дыхательных путей, наиболее выраженные в их дистальных отделах ( $p_3 < 0,001$ ).

Изучены корреляционные взаимосвязи между показателями поступления, распределения и эвакуации  $^{99m}\text{Tc}$  микросфер альбумина. У больных тяжелой БА отмечалась достоверная высокая обратная корреляция МЦК и ПРИА-центр ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,01$ ) и прямая – с параметрами ПРИА-периферия ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ). Аналогичная взаимосвязь МЦК и ПРИА-центр была установлена у больных среднетяжелой астмой ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ), МЦК и ПРИА-периферия ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ). У пациентов с легким течением БА достоверной зависимости между этими показателями не выявлено ( $r = -0,10$ ;  $p > 0,05$  и  $r = 0,14$ ;  $p > 0,05$  соответственно).

Установлены взаимосвязи между показателями элиминации радиоактивного аэрозоля и параметрами вентиляционной функции легких. При астме легкого течения зависимости темпов эвакуации препарата от показателя  $\text{ОФВ}_1$  не было выявлено ( $r = 0,11$ ;  $p > 0,05$ ), прослеживалась лишь слабая связь МЦК и  $\text{МОС}_{75}$  ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ). При среднетяжелой астме выявлена корреляция МЦК и  $\text{ОФВ}_1$  ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,01$ ), МЦК и  $\text{МОС}_{75}$  ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,01$ ). У больных тяжелой БА высокую степень достоверности носила зависимость МЦК и  $\text{ОФВ}_1$  ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ), МЦК и  $\text{МОС}_{25}$  ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ ), МЦК и  $\text{МОС}_{75}$  ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, выполненные нами исследования демонстрируют наличие тесной взаимосвязи между МЦК и показателями бронхиальной проходимости в большей степени на стадии тяжелой и среднетяжелой БА.

Имеющиеся литературные сведения и наш опыт работы свидетельствуют о том, что в структуре сложных патофизиологических механизмов нарушений бронхиальной проходимости при БА защитной системе МЦК отводится важное место. Еще в 1986 г. J.E. Agnew et al. установили, что у 67% больных БА и у 88% пациентов с хроническим бронхитом при анализе показателей ингаляционной пульмоноскintiграфии отмечаются выраженные отличия как в распределении аэрозоля  $^{99m}\text{Tc}$  в легких, так и в выведении ингалированных частиц из дыхательных путей в сравнении со здоровыми некурящими лицами. В результате нашего исследования установлены значительные различия в темпах очи-

щения дыхательных путей у здоровых лиц и больных БА, несостоятельность функции МЦК у пациентов с астмой начинала проявляться уже при легком течении заболевания, где элиминация  $^{99m}\text{Tc}$  микросфер альбумина была достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев. При этом если параметры МЦК на уровне крупных бронхов у больных с легким течением астмы не отличались от показателей, установленных у здоровых лиц, то темпы выведения радиофармпрепарата из периферических отделов дыхательных путей были гораздо ниже, что до некоторой степени свидетельствует об участии функциональных нарушений мукоцилиарной системы в механизмах формирования бронхиальной обструкции на начальных этапах развития БА (А.Л. Черняев, 1998; И.В. Хелимская, 1998; М.Т. Луценко и соавт., 2002; С.В. Тришина, Н.Н. Каладзе, 2005; T.G. O'Riordan et al., 1992; J. Bousquet et al., 2000).

У больных тяжелой и среднетяжелой астмой на фоне недостаточного выведения аэрозоля на уровне дистальных бронхов прогрессировало снижение МЦК и в центральных зонах легких, отражающих уровень крупных бронхов. В данной ситуации прослеживалась четкая взаимосвязь снижения МЦК с неравномерностью фиксации и уменьшением поглощения  $^{99m}\text{Tc}$  с образованием дефектов накопления в отдельных зонах легких. Такая зависимость представляется закономерной и с учетом выявленных коррелятивных взаимоотношений между низкими показателями МЦК и ухудшением параметров вентиляционной функции легких, демонстрирующих тесные взаимосвязи на стадиях тяжелой и среднетяжелой астмы. Данный факт может свидетельствовать о взаимоотношающемся влиянии бронхиальной обструкции и нарушения МЦК на течение БА. Как правило, у больных тяжелой и среднетяжелой астмой сочетание нарушений бронхиальной проходимости и угнетения МЦК является следствием сложного взаимосвязанного многофакторного процесса, формирующегося в результате хронического персистирующего аллергического воспаления и ремоделирования бронхов (Г.Б. Федосеев, Г.П. Хлопотова, 1988; А.Л. Черняев, 1998; D. Vumbacea et al., 2004). Вместе с тем при легком течении БА достоверность коэффициентов корреляции  $\text{ОФВ}_1$  и МЦК падала ниже уровня статистической значимости, а следовательно, доминировали другие механизмы нарушения бронхиальной проходимости, возможно, в большей степени обусловленные бронхиальной гиперреактивностью и бронхоспазмом на уровне мелких бронхов.

Использованный нами радиоаэрозольный метод диагностики МЦК является информативным, неинвазивным и физиологичным. Вместе с тем в повседневной клинической практике часто возникает вопрос, касающийся трудностей оценки выраженности нарушений функционального состояния мукоцилиарной

системы. Мы считаем, что выделение степеней МЦН может значительно упростить интерпретацию результатов исследования МЦК для врача-клинициста.

В результате анализа и обобщения полученных индивидуальных значений МЦК были выделены три степени МЦН. На основании рекомендаций Н.Н. Канаева (1980), с учетом величины среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) показателя от среднего значения ( $M$ ), нами статистически обоснованы границы нормы и градации отклонения от нее для показателя МЦК. В соответствии с рекомендациями, для показателя, изменения которого имеют, как в данном случае, одностороннюю направленность, за диапазон нормы были взяты изменения, находящиеся в пределах  $M \pm 1,65\sigma$  ( $\sigma=5,38$ ). При отклонении параметра на величину, превышающую установленную границу, диагностировали МЦН. Для степенной оценки МЦН были использованы следующие статистические критерии отклонения от нормального значения МЦК: отклонения в интервале  $1,65-3\sigma$  от среднего значения были отнесены к умеренной (I) степени МЦН;  $3\sigma-5\sigma$  – к значительной (II) степени; свыше  $5\sigma$  – к выраженной (III) степени МЦН (рис. 28).

**СТЕПЕНИ МУКОЦИЛИАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**  
(границы «нормы» и градации отклонения параметров МЦК от «нормы»)

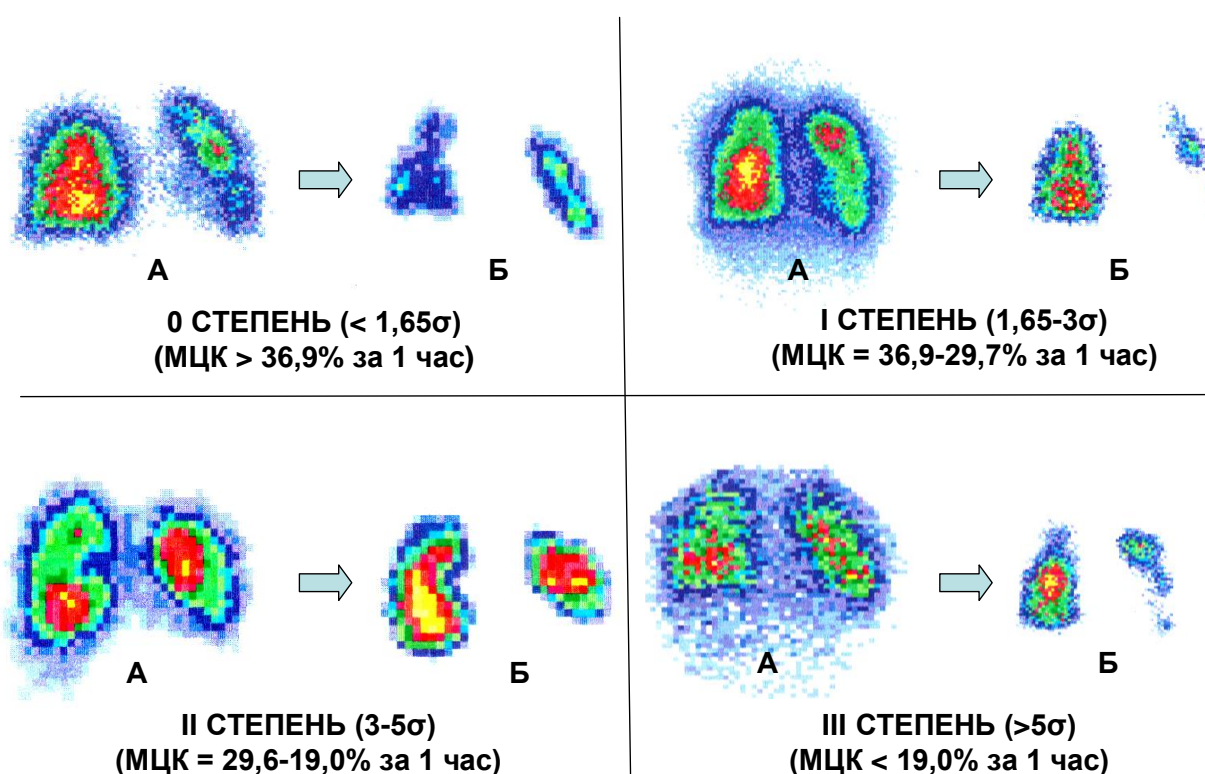


Рис. 28. Характерная картина распределения и эвакуации альбумина  $^{99m}\text{Tc}$  при динамической ингаляционной пульмоносцинтиграфии у пациентов с различной выраженностью МЦН: А – исходная пульмоносцинтиграмма; Б – через 1 час.

Из 265 больных БА отсутствие МЦН (0 степень) установлено у 25 (9%) пациентов, а у 240 (91%) больных были выявлены различные по выраженности признаки МЦН (рис. 29). В том числе I степени – у 66 (28%) больных, II степени – у 96 (40%) пациентов и III степени – у 78 (32%) больных (рис. 30).

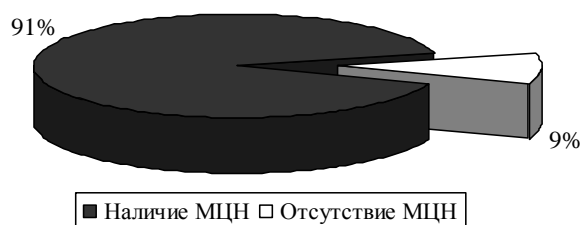


Рис. 29. Удельный вес МЦН в общей совокупности больных БА.

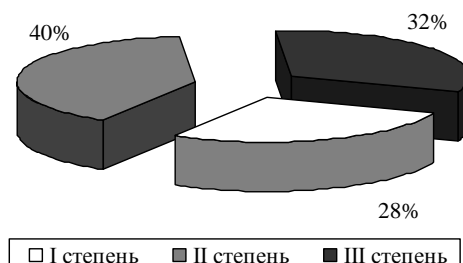


Рис. 30. Распределение пациентов с различной выраженностью МЦН.

Выявлена прямая зависимость выраженности МЦН от степени тяжести заболевания (табл. 30).

Таблица 30

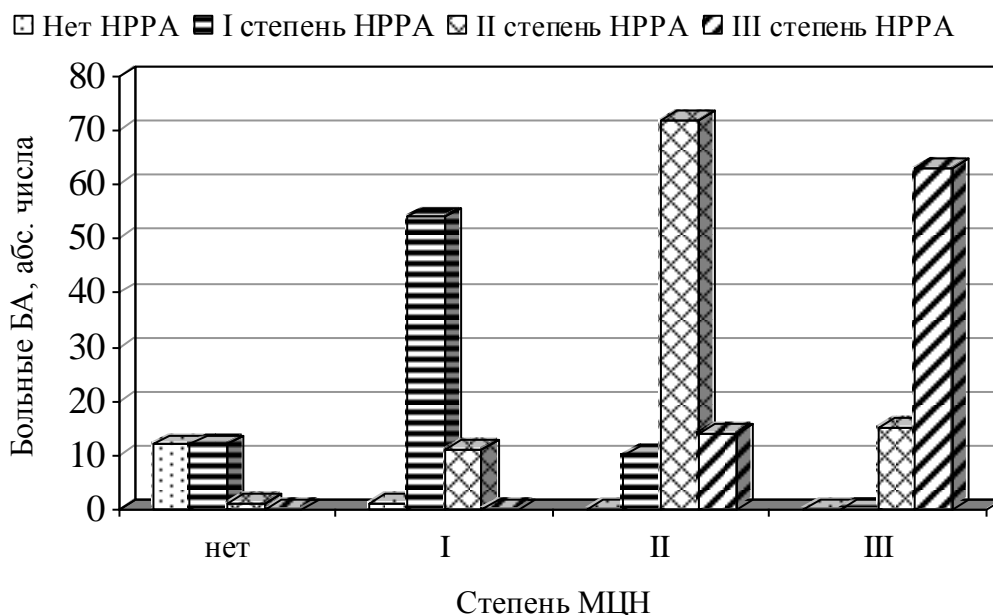
**Зависимость выраженности МЦН от степени тяжести заболевания (больные БА, в абс. числах)**

Степень тяжести БА	Степень МЦН				Итого
	0	I	II	III	
Легкая	25	53	7	-	85
Средней тяжести	-	13	80	19	112
Тяжелая	-	-	9	59	68
Итого	25	66	96	78	265

Среди 78 пациентов с установленной МЦН III степени последняя в 76% была характерна для больных тяжелой астмой ( $\chi^2=38,0$ ;  $p<0,001$ ), среди 96 пациентов с МЦН II степени 83% составляли больные с среднетяжелой БА ( $\chi^2=85,3$ ;  $p<0,001$ ), из 66 случаев с МЦН I степени таковая имела у 80% больных с легкой БА ( $\chi^2=121,9$ ;  $p<0,001$ ). Отсутствие МЦН в 29% установлено только среди больных с легким течением БА.

В ходе анализа пульмоноскитиграфических изображений, характеризующих поступление, распределение и элиминацию радиофармпрепарата, у больных БА была установлена взаимосвязь выраженности МЦН и особенностей распределения и фиксации радиоактивного аэрозоля в дыхательных путях. Диффузные изменения распределения аэрозоля в отдельных зонах легких у

большинства больных БА выявлялись на фоне последовательных или частично накладывающихся тех или иных вариантов нарушений функционирования мукоцилиарной системы. Установлено, что в период обострения болезни тяжесть нарушений поступления и распределения радиофармпрепарата в легких совпа-



дала с выраженностью МЦН (рис. 31).

Рис 31. Взаимосвязь выраженности МЦН и степени неомогенности распределения радиоактивного аэрозоля (НРРА) у больных БА.

При рассмотрении частоты снижения МЦК в зависимости от уровня распределения альбумина <sup>99m</sup>Tc в центральных и периферических отделах бронхиального дерева (КР РФП, усл. ед.) получены следующие данные (табл. 31).

Таблица 31

**Зависимость степени МЦН от уровня распределения радиоактивного аэрозоля в центральной и периферической зонах легких (больные БА, в абс. числах)**

КР РФП, усл. ед.	Степень МЦН				Итого
	0	I	II	III	
Норма <2,26 (1,65σ)	9	2	-	-	11
Умеренное повышение 2,26-2,93 (1,65-3,0σ)	14	55	13	2	84
Значительное повышение 2,94-3,91 (3,0-5,0σ)	2	9	70	14	95
Выраженное повышение >3,91 (>5,0σ)	-	-	13	62	75
Итого	25	66	96	78	265

Учитывая результаты обследования здоровых лиц, за диапазон нормальных значений КР РФП были взяты изменения, находящиеся в пределах М-1,65σ

( $\sigma=0,48$ ). При отклонении параметра на величину, превышавшую установленную границу, диагностировали повышение КР РФП, характеризующее недостаточное поступление и распределение ингалированного аэрозоля в периферические отделы трахеобронхиального дерева за счет «оседания» его в крупных бронхах, в определенной степени свидетельствующее о наличии бронхиальной обструкции.

Установлено, что МЦН I, II и III степеней прослеживалась практически у всех пациентов (96%) при наличии у них дефектов накопления аэрозоля в области мелких и крупных бронхов. У пациентов с отсутствием МЦН практически в равной мере значения КР РФП были в пределах нормы или умеренно повышены ( $\chi^2=0,20$ ;  $p>0,05$ ). Умеренное превышение нормальных значений КР РФП чаще всего сопровождалось МЦН I степени (66%) или ее отсутствием (17%), а наличие МЦН II и III степеней в этом случае выявлялось в гораздо меньшей мере ( $\chi^2=69,4$ ;  $p<0,001$ ). При снижении поглощения альбумина  $^{99m}\text{Tc}$  в периферических отделах и преимущественной фиксации его в центральной зоне легких степень МЦН возрастала. Так, значительное повышение значений КР РФП в 74% случаев сопровождало МЦН II степени, а при выраженном увеличении КР РФП в 83% была зафиксирована МЦН III степени.

В связи с изложенным значительный интерес представляют полученные данные о взаимосвязи степени МЦН и выраженности бронхиальной обструкции (табл. 32).

Таблица 32

**Зависимость выраженности МЦН от степени снижения ОФВ<sub>1</sub>  
(больные БА, в абс. числах)**

Снижение ОФВ <sub>1</sub> (% от должных величин)	Степень МЦН				Итого
	0	I	II	III	
Норма или условная норма ( $\geq 80,0$ )	19	9	-	-	28
Умеренное (80,0-60,0)	6	44	12	-	62
Значительное (60,0-50,0)	-	13	68	17	98
Резкое и крайне резкое ( $<50,0$ )	-	-	16	61	77
Итого	25	66	96	78	265

Интегральный показатель ОФВ<sub>1</sub> характеризует состояние бронхиальной проходимости и является важным критерием оценки тяжести течения БА. Оценка критериев нормы и градации отклонения от нормы ОФВ<sub>1</sub> (% от должных величин) проводилась на основании данных Р.Ф.Клемента и соавт. (1986).

Как следует из данных табл. 32, усугубление тяжести МЦН происходило по мере снижения интегрального показателя бронхиальной проходимости – ОФВ<sub>1</sub>. Более того, из 28 больных с нормальными показателями ОФВ<sub>1</sub> у 9 (32%) уже имелись признаки снижения функционирования МЦК в виде I степени МЦН. Данное обстоятельство может свидетельствовать, что у больных БА еще на ранней стадии болезни, на фоне скрыто протекающих нарушений бронхиальной проходимости, происходит снижение функциональной способности мукоцилиарной системы. Таким образом, исследование МЦК на начальных этапах формирования астмы в определенной степени может быть довольно точным «индикатором» состояния дыхательных путей.

Даже при незначительной обструкции бронхов у больных БА проявлялись изменения МЦК в пределах I-II степеней МЦН. Так, из 62 больных с умеренным снижением значений ОФВ<sub>1</sub>, только у 10% пациентов не было выявлено признаков МЦН, у 71% установлено достоверное ( $\chi^2=23,6$ ;  $p<0,001$ ) преобладание I степени МЦН, а у 19% зафиксирована II степень МЦН. При более значительной обструкции снижение МЦК в пределах II степени МЦН было характерно для 69% больных ( $\chi^2=29,5$ ;  $p<0,001$ ), МЦН I и III степеней в равной мере наблюдалась у 13 и 17% пациентов соответственно ( $\chi^2=0,68$ ;  $p>0,05$ ), а нормальных значений МЦК у больных со значительным снижением ОФВ<sub>1</sub> не отмечено. При резких и крайне резких бронхообструктивных нарушениях у 79% больных с высокой степенью достоверности ( $\chi^2=52,6$ ;  $p<0,001$ ) преобладала МЦН III степени, у 21% пациентов установлена II степень МЦН.

Проведенные исследования показали наличие тесной положительной корреляционной связи в общей совокупности больных БА между скоростью выведения альбумина <sup>99m</sup>Tc при динамической пульмоносканиграфии и спирометрическими показателями бронхиальной проходимости. В общей совокупности больных БА определена тесная корреляция между МЦК и ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ), МОС<sub>25</sub> ( $r=0,17$ ;  $p<0,01$ ), МОС<sub>50</sub> ( $r=0,19$ ;  $p<0,01$ ), МОС<sub>75</sub> ( $r=0,21$ ;  $p<0,001$ ). На основании установленных корреляционных взаимоотношений построено уравнение регрессии, отражающее степень зависимости МЦК от выраженности бронхообструктивных нарушений:

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 9,4 + 0,30 \times \text{ОФВ}_1 (\% \text{ от долж.}).$$

Регрессия объясняет 56,4% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99,9%.

Зависимость между МЦК (% за 1 час) и параметрами бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов (% от долж.) выражается следующим уравнением регрессии:

$$МЦК = 12,0 + 0,15 \times МОС_{25} + 0,17 \times МОС_{50} + 0,24 \times МОС_{75}.$$

Регрессия объясняет 45,2% дисперсии МЦК, значимость регрессии 98%.

Разделив общую совокупность больных БА на две выборки – с наличием МЦН (240 пациентов) и отсутствием МЦН (25 больных), мы установили между ними статистически достоверные отличия средних значений параметров бронхиальной проходимости (табл. 33).

Таблица 33

**Различия показателей бронхиальной проходимости в выборках больных БА с наличием и отсутствием МЦН**

Показатели, % от долж.	Отсутствие МЦН	Наличие МЦН	p
ОФВ <sub>1</sub>	88,6±3,3	68,1±2,0	<0,001
МОС <sub>25</sub>	67,6±4,0	45,2±3,2	<0,001
МОС <sub>50</sub>	56,2±3,4	42,8±2,5	<0,01
МОС <sub>75</sub>	53,0±3,5	40,3±3,0	<0,01

В результате дискриминантного анализа, проведенного у больных БА с наличием и отсутствием МЦН, достоверность различия выборок по указанным выше параметрам составила 99,9%, что позволило разработать способ диагностики МЦН (А.Н. Одиреев и соавт., 2008). Изобретение может быть использовано в области пульмонологии с целью скрининговой диагностики МЦН у больных с заболеваниями органов дыхания в клинической практике путем комплексной оценки параметров бронхиальной проходимости методом спирометрии. Предлагаемый способ содержит следующие приемы:

1. С помощью спирометра по традиционной методике регистрируют абсолютные значения (в литрах) показателей ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, сопоставляют с должными величинами (в %).

2. Решением дискриминантного уравнения определяют величину дискриминантной функции:

$$d = 0,605 \times ОФВ_1 - 0,001 \times МОС_{25} + 0,470 \times МОС_{50} + 0,113 \times МОС_{75},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой 69,01. МЦН диагностируют при d меньше граничного значения, а при d больше граничного значения диагностируют отсутствие МЦН.



Ниже приводятся два примера использования указанного способа диагностики.

*Пример 1.* Больной А., 29 лет. Диагноз: бронхиальная астма, легкое персистирующее течение. Исходные данные составили соответственно:  $ОФВ_1$  – 86,5 %;  $МОС_{25}$  – 59,8%;  $МОС_{50}$  – 44,6%;  $МОС_{75}$  – 41,6%; МЦК за 1 час – 41,2% (в пределах нормы). С целью диагностики МЦН решено дискриминантное уравнение:

$d = 0,605 \times 86,5 - 0,001 \times 59,8 + 0,470 \times 44,6 + 0,113 \times 41,6 = 77,93$ . Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (69,01), диагностировали отсутствие МЦН.

*Пример 2.* Больная У., 42 года. Диагноз: бронхиальная астма, тяжелое персистирующее течение. Исходные данные составили соответственно:  $ОФВ_1$  – 27,7 %;  $МОС_{25}$  – 17,0%;  $МОС_{50}$  – 12,3%;  $МОС_{75}$  – 10,0%; МЦК за 1 час – 19,9% (ниже нормы). С целью диагностики МЦН решено дискриминантное уравнение:

$d = 0,605 \times 27,7 - 0,001 \times 17,0 - 0,470 \times 12,3 - 0,113 \times 10,0 = 23,64$ . Поскольку дискриминантная функция меньше граничного значения (69,01), диагностировали наличие МЦН.

Приведенные примеры наглядно демонстрируют точность диагностики МЦН с помощью заявляемого способа. Предлагаемый способ прошел клиническую апробацию на базе пульмонологического отделения ДНЦ ФПД СО РАМН, с его использованием проведена диагностика МЦН у 72 больных БА. Результаты проверки способа продемонстрировали его эффективность – правильный диагноз определялся в 91,6% случаев. Таким образом, по нашему мнению, предлагаемый способ можно эффективно использовать для диагностики МЦН у больных с заболеваниями органов дыхания.

## ***2.2. Роль воспаления и ремоделирования дыхательных путей в формировании тяжести мукоцилиарной недостаточности***

К настоящему времени становится ясно, что ремоделирование бронхов у больных БА в большей степени – результат длительно текущего хронического воспаления дыхательных путей и прогрессирования бронхиальной гиперреактивности зачастую вследствие неэффективной по различным причинам базисной терапии. Выраженность многообразных проявлений ремоделинга связывают с тяжестью и длительностью течения болезни, у значительной части пациентов ремоделирование приводит к неполностью обратимому под влиянием терапии сужению дыхательных путей, в большей степени за счет гипертрофии и гиперплазии гладких мышц и субэпителиального фиброза (А.Л. Черняев, 1998; М.Т. Луценко и соавт., 2002, 2004; А.Г. Чучалин, 2007; А.М. Vignola et al., 2003; А. James, 2005). Параллельно развивающиеся нарушения в эпителии приводят к угнетению основных физиологических механизмов реализации очистительной функции мукоцилиарной системы, а изменение реологических свойств трахео-

бронхиального секрета и снижение темпов его эвакуации вносят свой вклад в формирование бронхиальной обструкции. Мы считаем, что важное клиническое значение эти процессы приобретают не только при тяжелом течении астмы, когда, несмотря на лечение, отсутствует полная обратимость клинико-функциональных симптомов, но и на ранних этапах развития БА, что является основанием для учета степени нарушения функции мукоцилиарной системы при планировании базисной терапии. Это определяет необходимость выяснения ряда вопросов, связанных с наиболее характерными патофизиологическими механизмами формирования недостаточности мукоцилиарной системы, с целью разработки информативных, доступных в повседневной клинической практике математических моделей ранней диагностики МЦН, что, на наш взгляд, может существенно оптимизировать терапию больных БА.

### *2.2.1. Мукоцилиарный клиренс и воспаление дыхательных путей*

Известно, что снижение функции мукоцилиарной системы у больных БА во многом обусловлено воздействием комплексного аллергического воспалительного процесса, который начинается с повреждения эпителия бронхов, расстройства микроциркуляции последующего взаимодействия первичных и вторичных эффекторных клеток и их медиаторов (А.Г. Чучалин, 1997; А.Л. Черняев, 1998; S.E. Wenzel, 2003; S.T. Holgate, 2000, 2008). В свою очередь, персистирующий воспалительный процесс, прогрессируя на фоне перестройки морфологических структур слизистой оболочки дыхательных путей, в значительной мере является результатом нарушения координированной деятельности механизмов очищения бронхов и обуславливает дальнейшее ухудшение их дренажной функции, участвуя в формировании «порочного круга», поддерживающего неблагоприятное течение заболевания (Б.И. Гельцер и соавт., 1990, 1991, 1994; И.К. Есипова, Ю.Г. Алексеевских, 1994; Н.Х. Хачатрян, 1999; R. Lundgren et al., 1988; J.D. Lundgren et al., 1990; W. Busse et al., 1999). Насколько выражена взаимосвязь МЦН и воспаления у больных БА и какие факторы могут оказаться клинически значимыми в оценке нарушений мукоцилиарной системы? Для ответа на эти вопросы мы постарались установить варианты взаимоотношений нарушений МЦК и выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях у больных БА. С этой целью исследуемая совокупность пациентов была распределена по группам в зависимости от выраженности проявлений МЦН. В 1-ю группу вошли 25 больных с отсутствием МЦН (0 степень); во 2-й находились 66 больных с МЦН I степени; 3-ю составили 96 больных с установленной МЦН II степени; 4-я группа состояла из 78 больных с МЦН III степени.

В оценке воспалительного процесса в дыхательных путях у больных с заболеваниями легких важное значение придается бронхологическим исследованиям (Г.И. Лукомский и соавт., 1982; В.А. Герасин и соавт., 1994; С.И. Ткачева, 1998; Г.Ф. Паламарчук, 1998; Л.И. Волкова и соавт., 2002; А.А. Овчинников, 2005; А.Н. Одиреев, 2005; R. Djukanovich et al., 1991; Lj. Trajanovic et al., 1999; R. Wood-Baker et al., 2001). У больных БА изучение состояния бронхов при помощи бронхофиброскопии (БФС) имеет существенное значение еще и для дифференциальной диагностики.

В этом отношении достаточно демонстративным является проведенный нами ретроспективный анализ результатов бронхологического обследования, выполненного у 325 пациентов, которые были направлены в эндоскопическое отделение клиники ДНЦ ФПД СО РАМН с предварительным диагнозом БА. Только у 43 (13%) обследованных не выявлено воспалительных и органических изменений в трахеобронхиальном дереве. У остальных 282 (87%) больных патологические изменения в дыхательных путях характеризовались воспалением слизистой оболочки различной степени выраженности, дискринией и наличием местных проявлений гиперреактивности бронхов, а у 36 (11%) установлена трахеобронхиальная дискинезия 2-й и 3-й степеней. Визуальная интерпретация картины воспаления позволила оптимизировать противовоспалительную терапию индивидуально у каждого пациента. Более того, не диагностированные ранее аномалии развития бронхов обнаружены у 15 (5%) больных, инородные тела и бронхолиты – у 3 (1%) пациентов, доброкачественные опухоли бронхов – у 5 (2%) человек, рак бронха – у 2 (0,7%) обследованных. Осложнения бронхоскопии, несмотря на надлежащую премедикацию, были зафиксированы у 6 пациентов (2% от общего количества исследований), в основном они были связаны с проведением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биопсии, имели легкий характер и не ухудшали течения основного заболевания. Таким образом, при правильном подходе к оценке показаний и противопоказаний к назначению исследования, наличии адекватного медикаментозного и аппаратного обеспечения, соответствующей подготовке врача-эндоскописта БФС, наряду с высокой диагностической значимостью, является достаточно безопасной для больных БА.

Бронхоскопию выполняли под местной анестезией аппаратом BF1T-20 фирмы «Olympus» (Япония). У больных тяжелой и среднетяжелой БА при необходимости применяли премедикацию бронхолитиками, вентиляционную поддержку кислородом.

Визуальную оценку степени воспаления слизистой оболочки бронхов осуществляли по известным критериям (Г.И. Лукомский и соавт., 1982), учиты-

вали индекс воспаления (ИВ). Выраженность воспалительного процесса изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ), учитывающего комплекс эндоскопических признаков воспаления в трахеобронхиальном дереве (С.И. Овчаренко и соавт., 1998).

Его рассчитывали по формуле:

$$\text{ИАЭ (\% от max значения – 27 баллов)} = (\text{Э} + \text{Г} + \text{С}) \times P / 27 \times 100\%,$$

где: Э – активность эндобронхита *ad oculus* по указанным выше критериям (в баллах: 0 степень – 0 баллов; 1, 2, 3 степени – 1, 2, 3 балла соответственно); Г – выраженность бронхиальной гиперсекреции (в баллах: нет скопления секрета – 0 баллов; небольшая, умеренная и выраженная гиперсекреция – 1, 2, 3 балла соответственно); С – характер бронхиального секрета (в баллах: слизистый – 1 балл, слизисто-гнойный – 2 балла, гнойный – 3 балла); P – распространенность воспалительного процесса *ad oculus* (в баллах: нет признаков воспаления – 0 баллов, изменения на уровне главных бронхов (ограниченные) – 1 балл, частично диффузные изменения – 2 балла, диффузные изменения – 3 балла).

Бронхоскопия была выполнена 209 (79%) пациентам из 265. У 56 (21%) больных исследование не проведено ввиду тяжести состояния, наличия в анамнезе аллергических реакций на анестетики, нежелания подвергаться инвазивному вмешательству по различным причинам.

Из 25 больных 1-й группы в исследование вошли 22 (88%) пациента с легким течением астмы. Из 66 больных 2-й группы бронхологическое обследование было выполнено 58 (88%) пациентам, в том числе 48 с легким течением болезни и 10 – с астмой средней тяжести. Из 96 больных 3-й группы в исследование было включено 80 (83%) пациентов, из них 4 с легкой БА, 2 с тяжелой астмой и 74 с БА средней степени тяжести. Из 78 больных 4-й группы БФС проведена 49 (63%) пациентам, что составило основную часть больных данной группы ( $\chi^2=10,21$ ;  $p<0,01$ ), в том числе преобладали (32) больные с тяжелой БА ( $\chi^2=9,18$ ;  $p<0,01$ ), у 17 пациентов была астма средней тяжести.

Нам удалось исследовать трахеобронхиальное дерево, цитологический и биохимический состав БАЛЖ, физические свойства секрета бронхов и у 15 практически здоровых добровольцев, у которых в анамнезе и в период обследования клинически отсутствовали симптомы астмы и хронического бронхита, а показатели лабораторных анализов указывали на отсутствие воспалительного процесса в организме. Ни у одного из здоровых лиц визуальных признаков воспаления в трахеобронхиальном дереве не обнаружено (ИАЭ=0%), а показатели МЦК колебались в пределах 47,5-40,8% за 1 час ( $43,3\pm 0,9\%$ ), что свидетельствовало об отсутствии МЦН.

Бронхоскопию пациентам проводили в фазу затихающего обострения болезни, при условии достижения частичного фармакотерапевтического контроля симптомов астмы. Однако, несмотря на снижение интенсивности клинических симптомов, а у части пациентов и полного их отсутствия, воспалительные изменения в бронхах были выявлены у 187 (90%) из включенных в исследование больных БА, что свидетельствует о значительном отставании регрессии воспаления в дыхательных путях от динамики клинических проявлений заболевания. Средние значения ИАЭ у пациентов в исследуемых группах составили  $40,1 \pm 1,9\%$ , суммарный показатель МЦК – в пределах  $24,6 \pm 1,2\%$  за 1 час.

Между больными указанных групп установлены значительные различия в активности эндобронхита, которые выражались в увеличении средних значений суммарного ИАЭ пропорционально возрастанию степени выраженности МЦН. Так, у пациентов в 4-й группе были выявлены наиболее высокие показатели ИАЭ ( $58,6 \pm 4,1\%$ ), достоверно превышавшие средние значения данного показателя у больных в 3-й ( $42,0 \pm 3,6\%$ ;  $p < 0,01$ ), 2-й ( $23,3 \pm 3,0\%$ ;  $p < 0,001$ ) и 1-й ( $12,1 \pm 1,9\%$ ;  $p < 0,001$ ) группах.

В свою очередь, внутри исследуемых групп зависимость выраженности МЦН от активности воспаления в трахеобронхиальном дереве проявлялась по-разному. Результаты сопряженности степени МЦН и активности эндобронхита у больных БА представлены в табл. 34.

Таблица 34

#### Зависимость выраженности МЦН от активности эндобронхита

Активность эндобронхита (ИАЭ, % от макс.)	Группы больных БА (n=209)				Итого
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Нет (0%)	15	5	2	-	22
Умеренная (11-33%)	6	43	18	1	68
Выраженная (44-66%)	1	10	51	28	90
Резко выраженная (77-100%)	-	-	9	20	29
Итого	22	58	80	49	209

Установлено, что в период неполного разрешения обострения заболевания у больных снижение темпов элиминации радиоактивного аэрозоля из легких достаточно высоко совпадало с визуальной оценкой выраженности воспаления в дыхательных путях. Так, у 29 пациентов с выявленной резко выраженной активностью эндобронхита в 76% определена МЦН III степени ( $\chi^2=8,34$ ;  $p < 0,01$ ); у 90 больных на фоне выраженного эндобронхита в 88% установлена II и III степени МЦН ( $\chi^2=106,5$ ;  $p < 0,001$ ); а для больных с умеренной активностью

воспаления в 62% случаев ( $\chi^2=8,34$ ;  $p<0,01$ ) была характерна I степень МЦН. Отсутствие воспалительных изменений в 68% случаев достоверно ( $\chi^2=5,81$ ;  $p<0,05$ ) сопровождалось нормальными значениями МЦК.

В данной ситуации может возникнуть вопрос: какие факторы, выявленные при эндоскопической оценке воспалительных изменений бронхов, в большей степени влияли на функциональное состояние мукоцилиарной системы у больных БА?

Бронхоскопическая симптоматика у пациентов с астмой была довольно разнообразной. В эндоскопической картине у них установлены значительные различия в степени интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов, выраженности гиперсекреции, характере трахеобронхиального секрета и распространенности эндобронхита.

Так, в доступных для исследования участках бронхов слизистая оболочка имела «нормальный» вид только у 11% больных (среди них большинство составили пациенты с нормальными показателями МЦК) и характеризовалась бледно-розовой окраской, отчетливо различимым сосудистым рисунком, типичной складчатостью и четким рельефом хрящевых полуколец (табл. 35).

Таблица 35

**Бронхоскопическая характеристика интенсивности воспаления у больных БА в группах с различной выраженностью МЦН**

Индекс воспаления (ИВ)	Группы больных БА (n=209)				$\chi^2_{1,2,3}$	P <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=22)	2-я (n=58)	3-я (n=80)	4-я (n=49)		
0 степень	15 (68,2)	5 (8,6) $\chi^2=30,17$ ; $p<0,001$	2 (2,5) $\chi^2=53,59$ ; $p<0,001$	0 $\chi^2=42,35$ ; $p<0,001$	$\chi^2_1=1,93$ $\chi^2_2=4,43$ $\chi^2_3=1,24$	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3>0,05$
1 степень	6 (27,3)	46 (79,3) $\chi^2=18,98$ ; $p<0,001$	25 (31,3) $\chi^2=7,75$ ; $p<0,01$	2 (4,1) $\chi^2=8,16$ ; $p<0,01$	$\chi^2_1=31,09$ $\chi^2_2=60,76$ $\chi^2_3=13,55$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
2 степень	1 (4,5)	7 (12,1) $\chi^2=1,00$ ; $p>0,05$	46 (57,5) $\chi^2=19,47$ ; $p<0,001$	29 (59,2) $\chi^2=18,57$ ; $p<0,001$	$\chi^2_1=29,33$ $\chi^2_2=26,40$ $\chi^2_3=0,03$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3>0,05$
3 степень	0	0	7 (8,7) $\chi^2=2,06$ ; $p>0,05$	18 (36,7) $\chi^2=10,82$ ; $p<0,001$	$\chi^2_1=5,78$ $\chi^2_2=25,61$ $\chi^2_3=15,23$	$p_1<0,05$ $p_2>0,001$ $p_3<0,001$

*Примечание:* здесь и далее  $\chi^2$ , p – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий по отношению к 1-й группе;  $\chi^2_1$ ,  $p_1$  – между 2-й и 3-й группами,  $\chi^2_2$ ,  $p_2$  – между 2-й и 4-й группами,  $\chi^2_3$ ,  $p_3$  – между 3-й и 4-й группами.

В таблице приведены абсолютные числа, значения в скобках – в процентном отношении к числу больных в группе.

При наличии катарального эндобронхита со значением ИВ 1 степени изменения характеризовались умеренным утолщением слизистой оболочки вследствие отека, несколько сглаживающего рельеф хрящевых полуколец и бронхиальных шпор, но не приводящего к сужению бронхиальных устьев. Такая картина доминировала у пациентов с МЦН I степени ( $\chi^2=58,8$ ;  $p<0,001$ ). Наиболее выраженные проявления интенсивности воспалительной реакции слизистой оболочки бронхов, соответствующие ИВ 2 и 3 степеней, установлены у больных с крайне низкими и низкими значениями МЦК. Они характеризовались выраженным отеком слизистой оболочки бронхов, который не только сглаживал рельеф хрящевых полуколец, но и приводил к сужению устьев сегментарных и субсегментарных бронхов, препятствуя продвижению бронхоскопа в дистальные отделы. Нередко у пациентов встречались эндоскопические признаки атрофического, гипертрофического и деформирующего эндобронхита, нарушение тонуса мембранозной части трахеи и крупных бронхов.

Важное значение в формировании суммарного ИАЭ имела выраженность гиперсекреции. В норме секрет локализовался пристеночно, в виде мелких капель слизи, или отсутствовал. Повышенная секреция, требующая в основном многократных повторных аспираций содержимого бронхов, наблюдалась у 88% больных БА, при этом выраженная секреция обнаружена преимущественно у пациентов в группе с тяжелой МЦН (табл. 36).

Таблица 36

**Бронхоскопическая характеристика выраженности гиперсекреции у больных БА в группах с различной степенью МЦН**

Гиперсекреция	Группы больных БА (n=209)				$\chi^2_{1,2,3}$	P <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=22)	2-я (n=58)	3-я (n=80)	4-я (n=49)		
Отсутствует	14 (63,6)	6 (10,3) $\chi^2=24,15$ ; $p<0,001$	3 (3,8) $\chi^2=39,86$ ; $p<0,001$	2 (4,1) $\chi^2=30,84$ ; $p<0,001$	$\chi^2_1=2,39$ $\chi^2_2=1,50$ $\chi^2_3=0,01$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
Небольшая	5 (22,7)	38 (65,5) $\chi^2=11,74$ ; $p<0,01$	17 (21,2) $\chi^2=0,02$ ; $p>0,05$	4 (8,2) $\chi^2=2,90$ ; $p>0,05$	$\chi^2_1=27,48$ $\chi^2_2=36,64$ $\chi^2_3=3,81$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3>0,05$
Умеренная	3 (13,6)	10 (17,2) $\chi^2=0,15$ ; $p>0,05$	49 (61,3) $\chi^2=15,65$ ; $p<0,001$	23 (46,9) $\chi^2=7,49$ ; $p<0,01$	$\chi^2_1=26,60$ $\chi^2_2=17,91$ $\chi^2_3=2,52$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3>0,05$
Выраженная	0	4 (6,9) $\chi^2=1,59$ ; $p>0,05$	11 (13,7) $\chi^2=3,39$ ; $p>0,05$	20 (40,8) $\chi^2=12,50$ ; $p<0,001$	$\chi^2_1=1,63$ $\chi^2_2=17,87$ $\chi^2_3=12,19$	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Обычно трудно аспирируемый вязкий секрет располагался в устьях сегментарных и субсегментарных бронхов, иногда полностью заполняя их просвет. При проведении санации из дистальных отделов бронхов поступали вязкие слизистые и слизисто-гнойные «слепки».

Хотя секрет бронхов у большинства больных (68%) имел слизистый характер ( $\chi^2=56,7$ ;  $p<0,001$ ), воспалительный процесс у трети пациентов, в основном с МЦН III и II степеней, сопровождался гиперсекрецией, слизисто-гнойным и гнойным содержимым (табл. 37).

Таблица 37

**Бронхоскопическая оценка характера секрета бронхов у больных БА в группах с различной выраженностью МЦН**

Характер секрета	Группы больных БА (n=209)				$\chi^2_{1,2,3}$	P <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=22)	2-я (n=58)	3-я (n=80)	4-я (n=49)		
Слизистый	20 (90,9)	48 (82,8) $\chi^2=0,83$ ; $p>0,05$	55 (68,8) $\chi^2=4,35$ ; $p<0,05$	20 (40,8) $\chi^2=15,48$ ; $p<0,001$	$\chi^2_1=3,48$ $\chi^2_2=20,17$ $\chi^2_3=9,74$	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$ $p_3<0,01$
Слизисто-гнойный	2 (9,1)	8 (13,8) $\chi^2=0,32$ ; $p>0,05$	16 (20,0) $\chi^2=1,41$ ; $p>0,05$	15 (30,6) $\chi^2=3,86$ ; $p<0,05$	$\chi^2_1=0,90$ $\chi^2_2=4,45$ $\chi^2_3=1,87$	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3>0,05$
Гнойный	0	2 (3,4) $\chi^2=0,77$ ; $p>0,05$	9 (11,2) $\chi^2=2,71$ ; $p>0,05$	14 (28,6) $\chi^2=7,82$ ; $p<0,01$	$\chi^2_1=2,78$ $\chi^2_2=10,80$ $\chi^2_3=6,22$	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,05$

При этом в большинстве случаев, характерных для пациентов с МЦН ( $\chi^2=3,93$ ;  $p<0,05$ ), воспаление было двусторонним, диффузным, распространяясь на все видимые бронхи, с отсутствием визуально определяемой границы воспаления измененной слизистой (табл. 38).

Таблица 38

**Бронхоскопическая характеристика распространенности эндобронхита у больных БА в группах с различной выраженностью МЦН**

Распространенность	Больные БА с выявленным эндобронхитом (n=187)				$\chi^2_{1,2,3}$	P <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=7)	2-я (n=53)	3-я (n=78)	4-я (n=49)		
Диффузный	5 (71,4)	45 (84,9) $\chi^2=0,80$ ; $p>0,05$	73 (91,0) $\chi^2=4,17$ ; $p<0,05$	47 (95,9) $\chi^2=5,53$ ; $p<0,05$	$\chi^2_1=2,66$ $\chi^2_2=3,49$ $\chi^2_3=0,31$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
Частично-диффузный	1 (14,3)	6 (11,3) $\chi^2=0,05$ ; $p>0,05$	5 (9,0) $\chi^2=0,60$ ; $p>0,05$	2 (4,1) $\chi^2=1,25$ ; $p>0,05$	$\chi^2_1=0,98$ $\chi^2_2=1,84$ $\chi^2_3=0,31$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
Ограниченный	1 (14,3)	2 (3,8)	0	0	-	-



Только у 9% больных установлено частично-диффузное распространение эндобронхита (отличающееся от приведенного выше описания интактностью верхнедолевых бронхов и их делений), а также ограниченный эндобронхит, характеризующийся четко видимыми границами воспаления. Такая картина в одинаковой мере ( $\chi^2=0,61$ ;  $p>0,05$ ) была характерна для больных и с наличием, и с отсутствием МЦН (табл. 38).

При анализе смывов из бронхов установлено отсутствие роста микрофлоры у 24 (12%) больных, в том числе у 10 пациентов с отсутствием МЦН, 11 больных с МЦН I степени, и 3 пациентов с МЦН II степени. У остальных 185 (88%) больных БА микрофлора бронхиального секрета имела смешанный характер. Среди них у 98 (53%) выявлялись кокковые формы бактериальных возбудителей – таких как пневмококк, стафилококк, стрептококк. Наряду с ними, ассоциации микроорганизмов были представлены в большей степени нейссериями, грамотрицательными бактериями. У 74 (40%) больных в результате анализа методом ПЦР выявлена *Haemophilus influenzae*, у 22 (12%) пациентов – *Streptococcus pneumoniae*, а у 12 (7%) – *Pseudomonas aeruginosa*. У последних преобладал гнойный и слизисто-гнойный эндобронхит 2-й и 3-й степеней, 9 пациентов находились в стационаре с диагнозом тяжелой и только 3 – среднетяжелой БА; у всех 12 больных диагностирована МЦН III степени. Данное обстоятельство указывает на важную роль *Pseudomonas aeruginosa* у этих пациентов в развитии выраженного обострения БА. Имеются сведения и об ингибирующем влиянии продуктов *Pseudomonas aeruginosa* на биение ресничек мерцательного эпителия и способности повышать вязкость секрета (А.Г. Черменский и соавт., 2001).

Таким образом, утолщение слизистой оболочки бронхов вследствие отека, циркулярное сужение устьев долевых и сегментарных бронхов и дискриния в сочетании с повышением гнойности бронхиального секрета превалировали в эндоскопической картине у больных с выраженным снижением МЦК, формируя высокие значения суммарного ИАЭ. В общей совокупности больных БА установлена обратная корреляционная взаимосвязь МЦК и ИАЭ ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ), которая выражалась уравнением регрессии:

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 41,0 - 0,36 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)}.$$

Уравнение отражает зависимость МЦК от выраженности воспалительных изменений в дыхательных путях. Регрессия объясняет 61,4% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99%.

Хорошо известно, что у больных БА воспаление и бронхиальная гиперреактивность являются тесно взаимосвязанными факторами, участвующими в

процессах ремоделирования структурных компонентов стенки бронха и обладающими угнетающим влиянием на МЦК. С другой стороны, имеется прямая патофизиологическая связь между развитием бронхиальной гиперреактивности и нарушениями в структуре эпителия бронхов. Так, результаты исследований F.L.M. Ricciardolo (2003) указывают на функциональную важность в возникновении бронхиальной гиперреактивности эпителия дыхательных путей, который служит не только физиологическим барьером между констриктором и гладкой мышцей, но и модулятором бронхомоторной реакции, настраиваемой через высвобождение эпителий-релаксирующего фактора. Выраженность гиперчувствительности бронхов коррелирует с увеличением клеток эпителия в БАЛЖ. В исследовании D.L. Smith, R.D. Deshazo (1993) при обострении БА в смыве из бронхов на фоне десквамации эпителия выявлено повышенное содержание эндотелина – белка, синтезируемого эпителием и вызывающего бронхоспазм.

Как установившееся понятие бронхиальная гиперреактивность характеризуется чрезмерным сужением бронхов на воздействие какого-либо стимула (P.D. Pare, 2003). В настоящее время широко используются стандартизованные исследования бронхиальной гиперреактивности, связанные с прямой стимуляцией гладкой мускулатуры дыхательных путей метахолином, ацетилхолином или гистамином (C. Wubbel et al. 2004; D.W. Cockcroft et al., 2005), а также косвенные бронхиальные стимулы – такие как холодный воздух, физическая нагрузка, гипервентиляция, гипо- и гиперосмолярные растворы и т.д. (H.O. Koskela et al., 2003). В своей работе мы сочли возможным охарактеризовать состояние реактивности дыхательных путей на основании бронхоскопической оценки локальной ответной реакции слизистой оболочки на стимуляцию физиологическим раствором (В.А. Герасин и соавт., 1994).

Нами (А.Н. Одиреев, В.П. Колосов) был изучен уровень взаимосвязанного влияния интенсивности воспалительной реакции и местных проявлений эндоскопически выявляемой гиперреактивности бронхов (ЭГРБ) на функцию мукоцилиарной системы у 15 здоровых и 69 больных БА с различной выраженностью недостаточности МЦК.

Эндоскопическую оценку реактивности бронхов проводили на основании изменения размеров просвета сегментарного бронха при выполнении БАЛ по методике В.А. Герасина и соавт. (1994). Обязательным условием для проведения бронхоскопии и БАЛ было отсутствие выраженной клинической симптоматики астмы (приступов удушья) у обследуемого пациента как минимум в течение двух недель до включения в исследование. Дистальный конец бронхофиброскопа устанавливали в устье сегментарного бронха средней или нижней доли

правого легкого. Затем через инструментальный канал бронхофиброскопа при помощи стерильного катетера диаметром 2,8 мм в сегментарный бронх инстиллировали 20 мл физиологического раствора, подогретого до 37°C. Поступающую из просвета бронхов жидкость, являющуюся бронхоальвеолярным смывом, с осторожностью, стараясь не травмировать слизистую оболочку стенок бронхов, аспиратором через канал бронхофиброскопа в силиконовый стаканчик. Инстилляцию и аспирацию повторяли 4-5 раз. Для исследования клеточного и биохимического состава БАЛЖ использовали вторую и последующие порции (Г.Ф. Паламарчук, 1998). Развивающееся сужение сегментарного бронха, через устье которого проводился БАЛ, отражало повышенную реакцию в ответ на инстилляцию физиологического раствора и расценивалось как эндоскопический признак гиперреактивности. В зависимости от выраженности развивавшегося сужения бронха выделяли три степени ЭГРБ: 1-я – сужение просвета бронха не более чем на 30% от исходного размера; 2-я – сужение просвета на 30-50%; 3-я – сужение просвета бронха более чем на 50% от исходного размера.

У значительной части обследованных пациентов обнаружены эндоскопические признаки повышенной реактивности бронхов. У здоровых добровольцев, с нормальными показателями МЦК и отсутствием эндобронхита, просвет бронха после инстилляции 80-100 мл физиологического раствора практически не изменялся (в пределах 0-10% от исходного размера), что считалось признаком нормальной реактивности. Вместе с тем у больных астмой признаки гиперреактивности были выявлены в подавляющем большинстве (84%) случаев ( $\chi^2=64,0$ ;  $p<0,001$ ), у остальных 16% пациентов изменений реактивности бронхов не обнаружено или они носили слабо выраженный характер (просвет бронха после инстилляции физиологического раствора уменьшался не более чем на 10% от исходного размера). Это позволило разделить больных БА на две группы – с наличием ЭГРБ и практически отсутствием таковой. Средние значения выраженности гиперреактивности у больных с наличием данного симптома составили  $35,6\pm 2,6\%$ , у пациентов с его отсутствием –  $5,0\pm 0,32\%$  ( $p<0,001$ ). Данный метод, на наш взгляд, является довольно информативным и в достаточной мере отображает состояние бронхиальной гиперреактивности при БА. Хотя при приступе астмы происходит стенозирование преимущественно мелких бронхиальных ветвей, не доступных для эндоскопии, бронхиальная гиперреактивность является состоянием, присущим всему бронхиальному дереву, включая сегментарные и более крупные бронхи, оцениваемые при бронхоскопии. Сужение просвета сегментарного бронха после инстилляции физиологического раствора,

выявляемое при БФС, обусловлено, очевидно, возникающим отеком в сочетании с бронхоспазмом (В.А. Герасин и соавт., 1994).

В результате исследований у больных БА с наличием и практически отсутствием признаков ЭГРБ были выявлены различия в интенсивности ответа на пробу с фенотеролом, отражающую как степень обратимости бронхиальной обструкции, так и наличие скрытого бронхоспазма. Средние значения параметров  $\Delta\text{ОФВ}_1$  (в % от исх.) в группе больных с наличием ЭГРБ составляли  $41,3 \pm 3,3\%$ , а у пациентов с их отсутствием – только  $9,23 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,001$ ). В общей совокупности больных БА корреляционный анализ продемонстрировал наличие достоверной ( $r=0,34$ ;  $p < 0,01$ ) взаимосвязи между  $\Delta\text{ОФВ}_1$  и ЭГРБ, которая выражалась уравнением регрессии:

*ЭГРБ (степень сужения устья сегментарного бронха после проведения БАЛ, % от исх.) =  $8,6 + 0,47 \times \Delta\text{ОФВ}_1$  (после пробы с фенотеролом, % от исх.).*

Регрессия объясняет 35,4% дисперсии показателя эндоскопически выявляемой гиперреактивности бронхов, значимость регрессии составляет 99,8%.

При детальной оценке взаимосвязи воспалительных изменений в дыхательных путях и эндоскопически выявляемых признаков бронхиальной гиперреактивности установлена довольно высокая сопряженность степени ЭГРБ и значений суммарного показателя активности эндобронхита (табл. 39).

Таблица 39

**Частота обнаружения бронхоскопических признаков ЭГРБ и воспалительных изменений бронхов у больных БА**

Больные БА (n=69)					
Выраженность ЭГРБ (степень сужения бронха после БАЛ, в % от исходного размера)	Активность эндобронхита (ИАЭ, % от макс.)				Итого
	0%	11-33%	44-66%	77-100%	
0 степень (0-10%)	10	1	-	-	11
1-я степень (не более 30%)	1	21	6	1	29
2-я степень (30-50%)	1	5	12	3	21
3-я степень (более 50%)	-	-	3	5	8
Итого	12	27	21	9	69

У больных с интервалами крайне высоких показателей ИАЭ частота выявления гиперреактивности 3-й степени была значительно выше, даже чем у пациентов с выраженной активностью эндобронхита ( $\chi^2=5,48$ ;  $p < 0,05$ ), а у больных с умеренно выраженным эндобронхитом и отсутствием признаков воспаления гиперреактивность 3-й степени не определялась. Эндоскопические проявления гиперреактивности 2-й степени в наибольшей мере были характер-

ны для больных с выраженным эндобронхитом, а у пациентов с резко выраженными значениями ИАЭ и умеренным эндобронхитом такая интенсивность реакции бронхов наблюдалась реже – в 33% ( $\chi^2=1,42$ ;  $p>0,05$ ) и в 21% ( $\chi^2=6,28$ ;  $p<0,05$ ) соответственно. Умеренные проявления гиперреактивности 1-й степени в подавляющем большинстве случаев были присущи больным с невыраженной активностью эндобронхита в пределах 11-33% ( $\chi^2=11,65$ ;  $p<0,001$ ). Отсутствие эндоскопических признаков гиперреактивности бронхов в 91% наблюдалось на фоне визуально не измененного трахеобронхиального дерева ( $\chi^2=14,7$ ;  $p<0,001$ ); но полного соответствия между эндоскопическими признаками воспалительных изменений и выраженностью гиперреактивности не было – на фоне «нормальной» картины в 2 случаях были отмечены симптомы ЭГРБ ( $\chi^2=10,7$ ;  $p<0,01$ ). Данный факт можно объяснить как ограниченными возможностями визуальной оценки воспалительных изменений дыхательных путей, так и наличием других факторов, наряду с воспалением влияющих на реактивность дыхательных путей. Тем не менее в общей совокупности больных определялась высокая корреляционная зависимость выраженности симптомов ЭГРБ и ИАЭ ( $r=0,67$ ;  $p<0,001$ ). С учетом установленной корреляции построено уравнение регрессии:

*ЭГРБ (степень сужения устья сегментарного бронха после проведения БАЛ, % от исх.) =  $-3,3 + 0,76 \times \text{ИАЭ} (\% \text{ от макс.})$ .*

Уравнение отражает степень зависимости бронхиальной гиперреактивности от выраженности воспалительных изменений в дыхательных путях. Регрессия объясняет 60,7% дисперсии гиперреактивности бронхов, значимость регрессии составляет 99,9%.

Достоверность различия по показателю ИАЭ между выборками больных с наличием и отсутствием эндоскопических признаков гиперреактивности, установленная в результате дискриминантного анализа, составила 99,4%. Это позволило использовать показатель ИАЭ для создания вероятностной модели условной бронхоскопической диагностики возможного наличия или отсутствия бронхиальной гиперреактивности у больных астмой без проведения теста для выявления ЭГРБ, иногда связанного с нежелательным введением в бронхиальные пути значительного количества лаважной жидкости. Тем самым, на наш взгляд, можно существенно повысить диагностические возможности стандартной бронхоскопии. Эндоскопическая диагностика бронхиальной гиперреактивности у больных БА достигается решением дискриминантного уравнения:

$$d = -1,652 \times \text{ИАЭ} (\% \text{ от макс.}),$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-45,32). Мы счи-

таем, что при  $d$  менее (-45,32) у больных БА можно судить о наличии бронхиальной гиперреактивности. Вероятность ошибочной классификации составляет 9,9%.

Между группами больных БА установлены достоверные различия средних значений выраженности признаков ЭГРБ. Так, у пациентов в 4-й группе были выявлены наиболее высокие показатели последней ( $56,2 \pm 3,3\%$ ), достоверно превышавшие средние значения данного признака у больных в 3-й ( $38,4 \pm 3,0\%$ ;  $p < 0,001$ ), 2-й ( $20,5 \pm 2,8\%$ ;  $p < 0,001$ ) и 1-й ( $6,9 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,001$ ) группах.

При исследовании частоты встречаемости признаков гиперреактивности в группах больных с различной выраженностью МЦН установлены следующие закономерности (табл. 40).

Таблица 40

**Частота обнаружения бронхоскопических признаков ЭГРБ  
у больных БА с различной выраженностью МЦН**

Выраженность ЭГРБ (степень сужения бронха после БАЛ, в % от исходного размера)	Группы больных БА (n=69)				Итого
	1-я	2-я	3-я	4-я	
0 степень (0-10%)	10	1	-	-	11
1-я степень (не более 30%)	2	22	5	1	30
2-я степень (30,0-50%)	-	4	14	2	20
3-я степень (более 50%)	-	-	2	6	8
Итого	12	27	21	9	69

В группе больных с отсутствием МЦН обращало на себя внимание преобладание проявлений нормальной реактивности бронхов ( $\chi^2=10,7$ ;  $p < 0,01$ ).

Во 2-й группе преобладали признаки гиперреактивности 1-й степени ( $\chi^2=21,4$ ;  $p < 0,001$ ), нормальная реактивность отмечена только у 1 пациента.

При отсутствии больных с нормальной реактивностью в 3-й группе в наибольшей мере были зафиксированы выраженные ( $\chi^2=4,67$ ;  $p < 0,05$ ), а в 4-й – выраженные и резко выраженные ( $\chi^2=10,54$ ;  $p < 0,01$ ) проявления ЭГРБ. Таким образом, среди 8 пациентов с установленной резко выраженной степенью гиперреактивности в 75% последняя была характерна для больных с МЦН III степени ( $\chi^2=2,25$ ;  $p > 0,05$ ); среди 20 пациентов с наличием выраженной степенью гиперреактивности в 70% она определялась у больных со II степенью МЦН ( $\chi^2=6,40$ ;  $p < 0,05$ ); для больных с умеренной активностью ЭГРБ в 73% случаев ( $\chi^2=13,07$ ;  $p < 0,001$ ) была характерна I степень МЦН. Отсутствие местных про-

явлений гиперреактивности бронхов в 91% случаев достоверно ( $\chi^2=15,02$ ;  $p<0,001$ ) сопровождалось нормальными значениями МЦК (табл. 40).

Обнаруженные нами взаимосвязи представляются вполне объяснимыми, учитывая, что в механизме формирования бронхиальной гиперреактивности при БА большое значение имеет «сдувание» эпителия на протяжении всего трахеобронхиального дерева. Замещение цилиндрического эпителия многослойным, обильное выделение слизи, гладкомышечная гиперплазия, гибель эозинофилов и высвобождение из них медиаторов, в свою очередь, усугубляют деструкцию эпителия, способствуя формированию МЦН (А.В. Черняк, Т.Л. Пашкова, 1997; D.C. Grootendorst, K.F. Rabe, 2004).

В общей совокупности больных БА установлена высокая обратная корреляционная зависимость МЦК и ЭГРБ ( $r=-0,52$ ;  $p<0,001$ ), что математически выражалось уравнением регрессии:

*МЦК (% за 1 час) = 36,0 - 0,34 × ЭГРБ (степень сужения устья сегментарного бронха после проведения БАЛ, % от исх.).*

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от выраженности бронхиальной гиперреактивности. Регрессия объясняет 33,6% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99,9%.

Таким образом, вклад воспаления и бронхиальной гиперреактивности в формирование МЦН у больных БА является значимым. Разделив больных на две выборки – с наличием и отсутствием МЦН, мы провели дискриминантный анализ по двум эндоскопическим признакам, отражающим степень воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, тесно связанным с недостаточностью функции МЦК. Достоверность различий по этим показателям между указанными выборками составила 99,9%. Это позволило разработать способ диагностики МЦН (А.Н. Одиреев и соавт., 2008). Предлагаемый нами способ содержит следующие приемы.

1. При БФС под местной анестезией путем визуальной оценки комплекса эндоскопических признаков воспаления рассчитывают ИАЭ по известной формуле (С.И. Овчаренко и соавт., 1998).

2. Через устье сегментарного бронха по известной методике (В.А. Герасин и соавт., 1994) выполняют БАЛ и на основании изменения размеров просвета бронха (% от исх.) устанавливают степень ЭГРБ.

3. С помощью дискриминантного уравнения определяют величину дискриминантной функции:

$$d = 0,483 \times \text{ЭГРБ} - 1,716 \times \text{ИАЭ},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет (-26,62). МЦН у больных БА диагностируют при  $d$  меньше граничного значения, а при  $d$  больше граничного значения (-26,62) диагностируют отсутствие МЦН.

Ниже приводятся два примера использования данного способа.

*Пример 1.* Больная С., 35 лет. Диагноз: БА, легкое персистирующее течение. Исходные данные составили соответственно: ЭГРБ – 30%; ИАЭ – 22%; МЦК за 1 час – 41% (в пределах нормы). С целью диагностики МЦН решено дискриминантное уравнение:

$d = 0,483 \times 30,0 - 1,716 \times 22,0 = -23,27$ . Поскольку дискриминантная функция больше граничного значения (-26,62), диагностировано отсутствие МЦН.

*Пример 2.* Больной В., 47 лет. Диагноз: БА, персистирующее течение, средней степени тяжести. Исходные данные составили соответственно: ЭГРБ – 50%; ИАЭ – 66%; МЦК за 1 час – 25,8% (ниже нормы). Для диагностики МЦН решено дискриминантное уравнение:

$d = 0,483 \times 50,0 - 1,716 \times 66,0 = -89,10$ . Так как дискриминантная функция меньше граничного значения (-26,62), диагностировано отсутствие МЦН.

Способ диагностики прошел клиническую апробацию на базе пульмонологического отделения ДНЦ ФПД СО РАМН, с его использованием проведена диагностика МЦН у 85 больных БА.

Особое внимание следует обратить на тот факт, что при проведении бронхоскопии и БАЛ ни у одного больного не возникло осложнений, которые бы привели к ухудшению течения астмы. Результаты проверки указанного способа продемонстрировали его эффективность – правильный диагноз определялся в 94,2% случаев. Таким образом, мы пришли к заключению, что данный способ может быть эффективно использован для диагностики МЦН у больных БА.

У больных БА и здоровых лиц был изучен клеточный состав БАЛЖ, дающий значительную дополнительную информацию о патологических изменениях, происходящих в дыхательных путях. Хотя вопрос о диагностической ценности БАЛЖ и безопасности метода БАЛ при обследовании пациентов с астмой до настоящего времени является предметом для дискуссии, многие исследователи отмечают его важное клиническое значение. Данный тест позволяет достаточно полно объективизировать информацию о характере патологического процесса в дыхательных путях и стадии его развития, поскольку отражает состояние клеточных популяций, расположенных на бронхиолярной и альвеолярной поверхностях нижних отделов респираторной зоны (А.Л. Черняев и соавт., 1997, 1998; Г.Ф. Паламарчук, 1998; С.И. Ткачева, 1998; Н.Х. Хачатрян, 1999; О.В. Одинцева, 2003; A. Crimfeld, 1997; W.Busse et al., 1999). Указанный



метод не травматичен, а при правильном подходе к оценке противопоказаний к его назначению достаточно безопасен (А.Л. Черняев и соавт., 1997).

Исследование БАЛЖ осуществляли на базе лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких (руководитель – академик РАМН М.Т. Луценко). В течение 10 мин. БАЛЖ центрифугировали при 1500 об/мин., в мазке подсчитывали 100 клеток не менее чем в 5-7 полях зрения, определяя процентное соотношение клеток (А.И. Карпищенко, 1999).

Диагностический БАЛ выполнен 94 больным БА и 15 здоровым добровольцам. При сравнительном анализе средних значений показателей клеточного состава в эндопульмональной цитограмме у здоровых лиц и больных астмой установлены выраженные отличия (табл. 41).

*Таблица 41*

**Сравнительная характеристика цитологического состава БАЛЖ у больных БА и здоровых лиц**

Показатели, %	Здоровые лица (n=15)	Больные БА (n=94)	p
Клетки эпителия	2,04±0,25	8,61±1,03	<0,001
Эозинофилы	0,24±0,10	2,65±0,36	<0,001
Нейтрофилы	2,07±0,39	16,79±3,21	<0,001
Макрофаги	80,22±2,15	54,0±3,61	<0,001
Лимфоциты	6,22±0,58	9,34±0,82	<0,01

Различия были обусловлены наличием воспалительной реакции слизистой оболочки бронхов у больных БА, сохраняющейся и в межприступном периоде на фоне снижения выраженности или даже отсутствия клинических симптомов болезни. Характерным для пациентов с астмой являлся высокий цитоз клеточных элементов. Известно, что при БА сдвиг в обменных межтканевых процессах на фоне дисфункции нейрогуморальных регуляторных механизмов, развития отека слизистой оболочки бронхов и нарушения десмоэпителиальных связей приводит к повышению содержания в БАЛЖ бронхиального эпителия (А.Г. Чучалин, 1997, 2001; А.Л. Черняев, 1998; М.Т. Луценко и соавт., 2002; L.A. Laitinen et al., 1993). Общим для больных в сравнении со здоровыми лицами явилось повышенное содержание в БАЛЖ эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов при значительном снижении макрофагов, что подтверждает результаты исследований других авторов (О.М. Грובה, А.Л. Черняев, 1998; М.Т. Луценко, 2000; Н.Н. Филонова, 2006; L.G. Heany et al., 1994).

Вместе с тем в выборках больных с МЦН различной степени изменения клеточного состава БАЛЖ, отражающие выраженность воспалительной реакции в дыхательных путях, также значительно различались (табл. 42).

Даже у пациентов в 1-й группе было выявлено достоверное в сравнении со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ) увеличение в БАЛЖ клеток эпителия. В основном клетки эпителиальной выстилки бронхов были не дегенеративными, а близкими к нормальному строению, хотя отрыв клеток от базальной мембраны и пребывание в воспалительном экссудате обуславливали некоторые изменения в их морфологии. Вместе с тем в эндопульмональной цитогамме у больных БА с наличием МЦН возрастало количество десквамированных эпителиальных клеток, которое увеличивалось с нарастанием тяжести нарушений МЦК (табл. 42).

Таблица 42

**Характеристика цитологического состава БАЛЖ у больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели, %	Группы больных БА (n=94)				p <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=16)	2-я (n=28)	3-я (n=31)	4-я (n=19)	
Клетки эпителия	3,16±0,40	8,33±1,0 p<0,001	11,36±1,66 p<0,001	15,91±1,82 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Эозинофилы	0,61±0,12	1,23±0,28 p<0,05	3,03±0,25 p<0,001	3,91±0,63 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
Нейтрофилы	4,79±1,06	9,61±2,0 p<0,05	14,69±3,13 p<0,01	27,68±4,09 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01
Макрофаги	76,20±2,15*	66,81±3,52 p<0,05	54,23±4,0 p<0,001	38,11 ±4,22 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01
Лимфоциты	8,12±0,21*	8,41±0,43 p>0,05	10,32±0,92 p<0,05	11,75±1,23 p<0,01	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05

*Примечание:* p – уровень значимости различий по отношению к 1-й группе; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между 2-й и 3-й группами, p<sub>2</sub> – между 2-й и 4-й группами, p<sub>3</sub> – между 3-й и 4-й группами; \* – нет различий по отношению к здоровым лицам.

Наиболее выраженные изменения клеточного состава БАЛЖ, характеризующие процесс разрушения структуры эпителия бронхов, были зафиксированы у пациентов в 4-й и 3-й группах, где на фоне снижения количества неизмененных мерцательных клеток выявлялось высокое содержание дистрофически измененного мерцательного эпителия, дифференцировались округлые и безъядерные эпителиальные клетки, а также бокаловидные клетки, что обусловлено

развитием хронического воспалительного процесса, ведущего к гиперплазии эпителия. Обнаружены камбиальные и промежуточные клетки, участвующие в процессах регенерации эпителия бронхов. Исследуя наличие корреляционных взаимосвязей между повышением содержания в БАЛЖ клеток эпителия и активностью эндобронхита, мы установили статистически достоверную прямую корреляционную зависимость этих показателей ( $r=0,44$ ;  $p<0,01$ ).

Комментируя полученные результаты следует отметить, что установленные нами у больных БА патологические изменения в клеточном составе БАЛЖ напрямую связаны с хроническим воспалительным процессом и бронхиальной гиперреактивностью и в значительной мере отражают состояние транспортной, слизиобразующей и защитной функций слизистой оболочки бронхов (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984; М.Т. Луценко и соавт., 2002). Десквамация эпителиальных клеток в просвет бронха является классическим гистопатологическим признаком БА (А.Л.Черняев, 1997). Клетки мерцательного эпителия претерпевают атрофические изменения в результате хронического воспаления и активизации секреторной деятельности бокаловидных клеток и железистого аппарата, вначале являющейся защитной реакцией, а в последующем приобретающей патологический характер в виде избыточного продуцирования вязкого секрета. Снижается число микроворсинок на их апикальной поверхности, теряется значительное количество ресничек вплоть до их полного редуцирования, в итоге страдает двигательная активность реснитчатого аппарата – важного функционального звена, обеспечивающего деятельность мукоцилиарной системы. При длительном персистировании воспаления нарастают процессы дезинтеграции межклеточных связей и явления метаплазии эпителия, клетки приобретают округлую и кубическую форму. Такие изменения клеточного состава БАЛЖ, характеризующие процесс разрушения структуры эпителия бронхов, были обнаружены у пациентов с тяжелой МЦН, у них же мы установили высокую корреляционную взаимосвязь этих показателей и МЦК.

У больных БА было обнаружено увеличенное содержание в БАЛЖ клеток воспаления. Литературные данные свидетельствуют о повышенном внимании исследователей к изучению в БАЛЖ неэпителиальных элементов, которые определяют возникновение хронического воспалительного процесса и поддержание у больных БА бронхиальной гиперреактивности (А.Л. Черняев, 1997, 1998, 2001; М.Т. Луценко, 2000; С.С. Целуйко, А.В. Прокопенко, 2001; S. Janson-Vjerklije et al., 1993). Так, А.В. Богданова и соавт. (2005) при исследовании БАЛЖ у 30 детей с тяжелой БА установили наличие эозинофильно-лимфоцитарного воспаления с увеличением числа нейтрофилов и повышением

концентрации интерлейкинов, фактора некроза опухоли, активности эластазы и ингибитора протеиназ. Т.Р. Дулиной, М.В. Самсоновой (2007) было обследовано 20 детей с бронхиальной астмой средней тяжести и обнаружено, что даже в период ремиссии заболевания в индуцированной мокроте и БАЛЖ обнаруживается высокое процентное содержание эозинофилов и нейтрофилов, являющихся маркерами персистирующего воспаления в дыхательных путях.

Считают, что в отличие от воспаления при ХОБЛ у больных БА особенно значима роль эозинофилов (M. Soth, 2004; A.A. Humbles et al., 2004; J.J. Lee et al., 2004). Исследования С.И. Овчаренко и соавт. (1992) продемонстрировали, что существует прямая зависимость между уровнем эозинофилов в БАЛЖ и тяжестью течения астмы. Э.Х. Анаев и соавт. (1996) показали, что концентрация эозинофильного катионного протеина в мокроте и периферической крови коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции. В гранулах эозинофилов содержится большой основной протеин (наряду с эозинофильным нейротоксином, эозинофильным катионным белком, эозинофильной пероксидазой), который может повреждать эпителий бронхов. Кроме того, эозинофилы выделяют другие медиаторы – такие как лейкотриен  $C_4$  и фактор активации тромбоцитов. Присутствие большого основного протеина в местах повреждения эпителия, железах и под базальной мембраной определяет особенности воспалительной реакции при БА – деструкции, десквамации эпителия бронхов и бронхиальной гиперреактивности.

В работе Л.В. Рябовой и соавт. (2009) показано, что уже на ранней стадии развития БА формируются элементы хронического воспалительного процесса, которые характеризуются повышением содержания в БАЛЖ эозинофилов, нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и моноцитов. Одновременно происходят изменения в Т- и В-лимфоцитарном и фагоцитарном звеньях системного уровня. Все это является основой для изменения характера и количества продуцируемых цитокинов.

В результате проведенного нами исследования установлено, что, несмотря на снижение выраженности клинических проявлений БА, у больных астмой достоверно увеличено количество эозинофилов в БАЛЖ на фоне нормальных значений МЦК уже в 1-й группе ( $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми лицами), а в общей выборке пациентов с наличием МЦН содержание эозинофилов в сравнении со здоровыми было еще более высоким, коррелируя с ИАЭ ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ).

Содержание в БАЛЖ у больных астмой цельных и разрушенных нейтрофильных лейкоцитов было значительно более высоким по сравнению с группой

здоровых лиц. Такая картина характерна для пациентов во всех изучаемых группах, а достоверное нарастание количества нейтрофилов в сравнении со здоровыми лицами наблюдалось даже у пациентов с отсутствием МЦН ( $p < 0,05$ ), хотя корреляция между МЦК и увеличением нейтрофилов в БАЛЖ у больных 1-й группы падала ниже уровня статистической значимости ( $r = 0,14$ ;  $p > 0,05$ ). В общей совокупности больных БА установлена достоверная обратная корреляционная зависимость между темпами МЦК и повышением содержания в БАЛЖ нейтрофильных лейкоцитов ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ ), обнаружена высокая прямая зависимость между активностью воспаления и количеством нейтрофилов ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ), а также повышением содержания нейтрофилов и ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,001$ ). При этом в 1-й и 2-й группах корреляция между ИАЭ и нейтрофилезом в БАЛЖ была статистически недостоверной ( $r = 0,03$ ;  $p > 0,05$  и  $r = 0,15$ ;  $p > 0,05$  соответственно, а в 3-й и 4-й группах коэффициент корреляции был достаточно высоким ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ , соответственно). Учитывая тот факт, что в группе больных БА с МЦН III степени в 79,8% находились пациенты с тяжелой астмой, наличие такой связи вполне объяснимо, поскольку повышенное содержание нейтрофилов в БАЛЖ в большей степени характерно именно для астмы тяжелого течения (А.Г. Чучалин, 2001; Н.Л. Шапорова и соавт., 2003). Повышенному уровню нейтрофилов соответствует более высокая активность нейтрофильной эластазы, что способствует гиперсекреции гликопротеина муцина и обуславливает повышенную продукцию слизи у больных тяжелой астмой, приводя к утяжелению МЦН (D.L. Smith, R.D. Deshazo, 1993).

Известно, что все клетки бронхов и легких в той или иной степени участвуют в устранении ингалированного чужеродного материала, выполняя при этом защитные функции. МЦК является основным способом выведения чужеродных агентов из дыхательных путей, располагающих мукоцилиарным аппаратом, а альвеолярные макрофаги – наиболее важный клеточный механизм защиты легких от ингалированных частиц (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984). Макрофаги могут быть активированы как через IgE-зависимые механизмы, так и неаллергическими раздражителями. Их стимуляция приводит к выработке медиаторов воспаления, определяющих развитие поздней фазы аллергических реакций, а выделение ими хемотаксического фактора с преимущественной активностью в отношении полиморфноядерных лейкоцитов служит одним из механизмов, обеспечивающих кооперативную деятельность макрофагов и нейтрофилов в защите легкого (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984). Установленное нами снижение содержания альвеолярных макрофагов на фоне повышения количества нейтро-

филов в БАЛЖ вполне объяснимо. Существует мнение, что при длительном воспалении и подавлении функции МЦК происходит активизация фагоцитарной защитной системы легких, но в определенный момент макрофаги не справляются с фагоцитозом ингалированных частиц и тогда в процесс очищения включаются полинуклеарные лейкоциты (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984).

У больных БА на фоне повышения количества нейтрофилов статистически достоверно в сравнении со здоровыми было зафиксировано снижение содержания альвеолярных макрофагов. В общей совокупности больных снижение количества альвеолярных макрофагов коррелировало с низкой скоростью МЦК ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ), высокими значениями ИАЭ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,01$ ) и низкими параметрами ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,51$ ;  $p<0,01$ ).

У пациентов было обнаружено и статистически достоверное в сравнении со здоровыми ( $p<0,01$ ) повышение содержания в БАЛЖ лимфоцитов, наряду с альвеолярными макрофагами и нейтрофилами принимающих участие в воспалительном процессе при БА. Лимфоциты и их субпопуляции занимают важное место как в иммунологических реакциях у больных астмой, так и в очищении бронхов и легких от ингалированных частиц, поэтому не удивительно, что эти клетки в большом количестве присутствуют в очагах воспаления слизистой оболочки бронхов, синтезируя и секретируя антитела – секреторные IgA и IgG. На фоне снижения мукоцилиарной активности, застоя слизи и колонизации бактерий секреторные Ig осуществляют антимикробное действие путем блокирования антигенных компонентов, ингибирования прикрепления микроорганизмов к слизистой оболочке, их роста и ферментативной активности (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984). Вместе с тем у больных БА достоверной корреляционной зависимости между повышением количества лимфоцитов в БАЛЖ и параметрами МЦК мы не зафиксировали ( $r=-0,09$ ;  $p>0,05$ ), активность воспалительного процесса так же не была связана с лимфоцитозом в БАЛЖ ( $r=0,23$ ;  $p>0,05$ ).

Таким образом, в формировании хронического воспаления в дыхательных путях у больных БА участвуют различные клетки, присутствие которых в БАЛЖ в той или иной мере взаимосвязано с функцией мукоцилиарной системы. Наличие в общей совокупности больных корреляционных связей между МЦК и содержанием в БАЛЖ эпителия ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ), нейтрофильных лейкоцитов ( $r=-0,41$ ;  $p<0,01$ ), эозинофилов ( $r=-0,40$ ;  $p<0,01$ ) позволило построить уравнение множественной линейной регрессии:

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 42,0 - 0,29 \times \text{эпителий (\%)} - 2,2 \times \text{эозинофилы (\%)} - 0,23 \times \text{нейтрофилы (\%)}.$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от показателей цитологи-

ческого состава БАЛЖ, характеризующих выраженность воспалительной реакции. Регрессия объясняет 39,6% дисперсии МЦК, значимость регрессии 99,5%.

Между выборками больных с наличием и отсутствием МЦН установлены отличия содержания в БАЛЖ клеток эпителия ( $9,78 \pm 2,35$  и  $3,16 \pm 0,40\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ), нейтрофилов ( $15,26 \pm 3,09$  и  $4,79 \pm 1,06$  соответственно,  $p < 0,001$ ), эозинофилов ( $3,14 \pm 0,24$  и  $0,61 \pm 0,12\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ). В результате дискриминантного анализа, проведенного у больных с наличием и отсутствием МЦН, достоверность различия выборок по указанным параметрам составила 99%, что позволило разработать дискриминантное уравнение:

$d = 2,888 \times \text{эозинофилы (\%)} - 0,919 \times \text{нейтрофилы (\%)} - 3,801 \times \text{эпителий (\%)}$ ,  
где:  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-58,36). Мы пришли к выводу, что при  $d$  менее (-58,36) у больных БА можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации составляет 17%

Вероятность ошибочной классификации снижается до 12% с учетом введения в уравнение параметров эндоскопической оценки активности воспалительного процесса в дыхательных путях:

$d = -2,019 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)} - 2,754 \times \text{эпителий (\%)} + 9,421 \times \text{эозинофилы (\%)} + 0,119 \times \text{нейтрофилы (\%)}$ ,

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-40,56). Мы пришли к заключению, что при  $d$  менее (-40,56) у больных БА можно судить о наличии МЦН.

Хорошо известно, что в патофизиологических механизмах БА участвует множество различных биологически активных веществ – медиаторов, синтезированных и вновь образующихся из провоспалительных и воспалительных клеток. Такие медиаторы как гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены и кинины вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, повышают проницаемость микрососудов, увеличивают секрецию слизи и привлекают в бронхи другие воспалительные клетки. Каждый медиатор обладает многогранным действием, принимая активное участие в формировании и поддержании воспаления, характерной чертой которого является активизация процессов перекисного окисления липидов (Е.А. Вострикова и соавт., 2006).

Содержание гистамина и серотонина в БАЛЖ определяли при помощи флюориметра фирмы «Hitachi» (Япония), концентрацию малонового диальдегида определяли методом спектрофотометрии, уровень токоферола выявляли флюорометрическим методом (А.И. Карпищенко, 1999).

Исследование у здоровых лиц и больных астмой присутствия в БАЛЖ медиаторов воспаления и показателей, характеризующих состояние системы

перекисного окисления липидов, демонстрирует отличия в их количественном содержании (табл. 43).

Таблица 43

**Содержание гистамина, серотонина, малонового диальдегида (МДА) и токоферола в БАЛЖ у больных БА и здоровых лиц**

Показатели	Здоровые лица (n=15)	Больные БА (n=86)	P
Гистамин, мкг/мл	0,12±0,031	0,23±0,024	<0,01
Серотонин, мкг/мл	0,07±0,011	0,15±0,014	<0,001
Малоновый диальдегид, ммоль/мл	0,88±0,013	1,11±0,025	<0,001
Токоферол, мкг/мл	0,79±0,014	0,66±0,016	<0,001

У больных БА повышение содержания гистамина, серотонина и малонового диальдегида в БАЛЖ было связано с активностью воспалительного процесса в дыхательных путях, нарушением бронхиальной проходимости и снижением функции МЦК. Тесная корреляционная взаимосвязь у пациентов с астмой установлена между высокими значениями ИАЭ и увеличением количества гистамина ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ), серотонина ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ), малонового диальдегида ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ), а также снижением уровня токоферола ( $r=-0,64$ ;  $p<0,001$ ).

В общей совокупности больных установлены корреляционные связи между МЦК и содержанием в БАЛЖ гистамина ( $r=-0,41$ ,  $p<0,01$ ), серотонина ( $r=-0,64$ ,  $p<0,001$ ), малонового диальдегида ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ), токоферола ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ), которые математически можно выразить следующими уравнениями регрессии:

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 48,0 - 13,0 \times \text{гистамин (мкг/мл)} - 0,12 \times \text{серотонин (мкг/мл)}.$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от концентрации биологически активных веществ в БАЛЖ. Регрессия объясняет 63% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99,9%.

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 2,5 - 16,0 \times \text{малоновый диальдегид (ммоль/мл)} + 64,0 \times \text{токоферол (мкг/мл)}.$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от активности процессов перекисного окисления липидов. Регрессия объясняет 69,2% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99,3%.

При оценке воздействия биологически активных веществ и показателей активности процессов перекисного окисления липидов на функцию МЦК оказалось, что они играют важную роль в формировании тяжести МЦН (табл. 44).



Таблица 44

**Содержание гистамина, серотонина, малонового диальдегида и токоферола в БАЛЖ у больных с различной выраженностью МЦН**

Показатели	Группы больных БА (n=86)				P <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=16)	2-я (n=20)	3-я (n=31)	4-я (n=19)	
Гистамин, мкг/мл	0,11±0,022*	0,20±0,035 p<0,05	0,27±0,026 p<0,001	0,30±0,011 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Серотонин, мкг/мл	0,09±0,020*	0,12±0,014 p>0,05	0,15±0,017 p<0,05	0,18±0,012 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
Малоновый диальдегид, ммоль/мл	0,91±0,016*	1,05±0,032 p<0,001	1,17±0,023 p<0,001	1,26±0,040 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Токоферол, мкг/мл	0,78±0,017*	0,69±0,014 p<0,001	0,63±0,018 p<0,001	0,59±0,014 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05

*Примечание:* p – уровень значимости различий по отношению к 1-й группе; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между 2-й и 3-й группами, p<sub>2</sub> – между 2-й и 4-й группами, p<sub>3</sub> – между 3-й и 4-й группами; \* – нет различий по отношению к здоровым лицам.

Так, уже у пациентов с МЦН I степени отмечалось выраженное повышение в БАЛЖ содержания гистамина, а особенно малонового диальдегида на фоне резкого снижения количества токоферола. По мере нарастания тяжести проявлений МЦН в БАЛЖ увеличивалось избыточное содержание биологически активных веществ и малонового диальдегида, достигая максимальных значений у больных БА с МЦН II и III степеней (табл. 44).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что у больных БА патологическое влияние на функцию МЦК оказывает повышенное содержание в слизистой бронхов гистамина, серотонина, дисбаланс в системе перекисного окисления липидов. В работе В.А. Доровских и соавт. (2009) показано, что при БА в собственной пластинке слизистой возрастает число различных по размеру и форме тучных клеток с частичным или полным разрушением их мембраны и выходом гранул, содержащих биологически активные вещества, в окружающую ткань. При этом в составе эпителия увеличивается количество мигрирующих тучных клеток, что сопровождается выходом биологически активных веществ в толщу эпителиального пласта, это неблагоприятный фактор, активирующий воспаление и оказывающий патологическое воздействие на МЦК. Те же авторы продемонстрировали, что у больных БА повышается интенсивность реакций перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует

повышение в БАЛЖ содержания гидроперекисей и диеновых конъюгат, снижение уровня токоферола. Исследование Е.А. Востриковой и соавт. (2006) свидетельствует, что клинично-инструментальные признаки бронхиальной обструкции сопряжены с увеличением содержания продуктов липопероксидации, снижением активности супероксиддисмутазы и увеличением интенсивности хемилюминесценции. Пациенты с бронхообструктивными заболеваниями имеют выраженные нарушения липопероксидационного статуса, характеризующиеся увеличением содержания диеновых конъюгатов и снижением антиоксидантного потенциала крови.

Мы считаем, что выполненные нами исследования дают основание для попытки несколько расширить возможности диагностики нарушений МЦК у больных БА. При разделении больных на две выборки – с наличием и отсутствием МЦН – были установлены отличия количественного содержания в БАЛЖ гистамина ( $0,26 \pm 0,028$  и  $0,11 \pm 0,022$  мкг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), серотонина ( $0,14 \pm 0,012$  и  $0,09 \pm 0,020$  мкг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), малонового диальдегида ( $1,19 \pm 0,021$  и  $0,91 \pm 0,016$  ммоль/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), токоферола ( $0,63 \pm 0,018$  и  $0,79 \pm 0,016$  мкг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ). В результате дискриминантного анализа, проведенного у больных БА с наличием и отсутствием МЦН, достоверность различия выборок по указанным выше параметрам составила 99%, что позволило разработать дискриминантные уравнения:

$$d = 4,828 \times \text{гистамин (мкг/мл)} + 38,534 \times \text{серотонин (мкг/мл)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой 5,29. Мы пришли к заключению, что при  $d$  более 5,29 у больных БА можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации составляет 16%.

$$d = -2,901 \times \text{малоновый диальдегид (ммоль/мл)} + 35,511 \times \text{токоферол (мкг/мл)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составило 22,15. Мы пришли к выводу, что при  $d$  менее 22,15 у больных БА можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации 10%.

### 2.2.2. Оценка морфологической структуры слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой

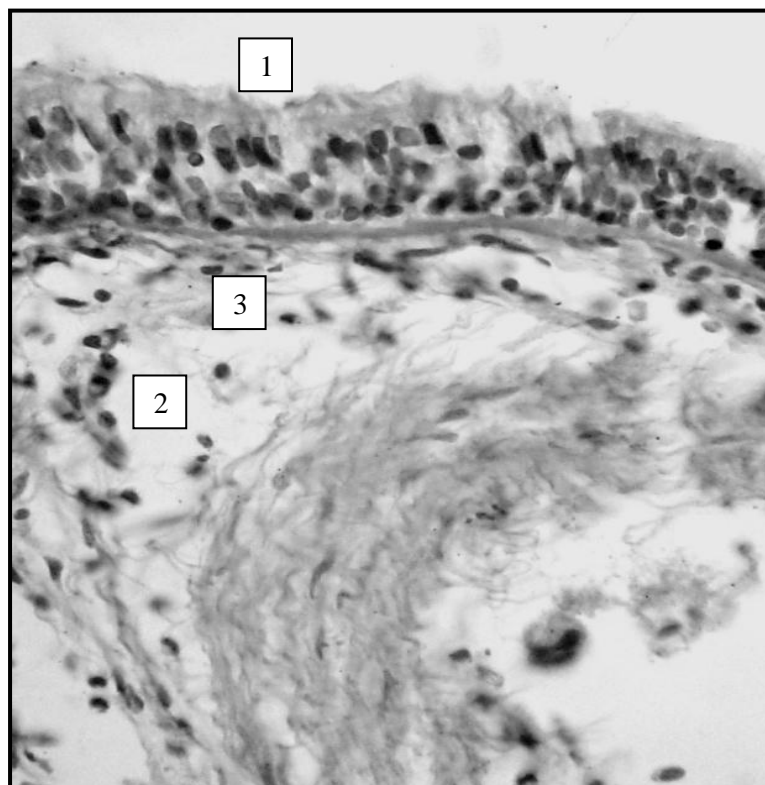
Для выяснения характера реакций морфологических структур слизистой оболочки бронхов в зависимости от тяжести клинично-функциональных проявлений БА нами были изучены бронхобиоптаты у 155 больных астмой и 10 практически здоровых лиц.

У 57 больных из 155 установлена легкая степень тяжести БА, у 73 диагностирована астма средней тяжести, у 25 течение заболевания расценивалось как тяжелое.

Биопсию слизистой оболочки на уровне среднедолевого бронха или сегментарных бронхов базальной пирамиды нижней доли правого легкого выполняли биопсийными щипцами FB 19-C фирмы «Olympus» (Япония) через инструментальный канал бронхофиброскопа (Н.Х. Хачатрян, 1999). Биоптаты для морфологического исследования фиксировали в жидкости Карнуа, после обезвоживания заливали в парафин. Срезы толщиной 4-6 мкм получали на санном микротоме, окраску проводили гематоксилином и эозином. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм готовили на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция) и окрашивали толуидиновым синим. Просмотр материала осуществляли с помощью микроскопа, оснащенного морфометрической насадкой и цифровой фотокамерой. Компьютерную морфометрическую оценку изображений биоптатов в виде микрофотографий выполняли в графическом редакторе Adobe Photo-Shop 7.0 (Л.И. Волкова и соавт., 2002), для каждого увеличения рассчитывали коэффициент соотношения пиксель/мкм. Устанавливали высоту реснитчатой каймы и эпителиального пласта, толщину базальной мембраны. Оценивали выраженность метаплазии эпителия, состояние секреторирующих структур, степень развития бронхиальных желез, состояние микроциркуляторного русла и степень гиперплазии гладкомышечных клеток, состояние соединительной ткани, наличие и распространенность воспалительной клеточной инфильтрации (Г.И. Непомнящих, 1979; Б.И. Козлов, 1995).

При морфологическом исследовании бронхобиоптатов у здоровых лиц слизистая оболочка в основном имела нормальный план строения, признаки воспалительной реакции встречались крайне редко (рис. 32).

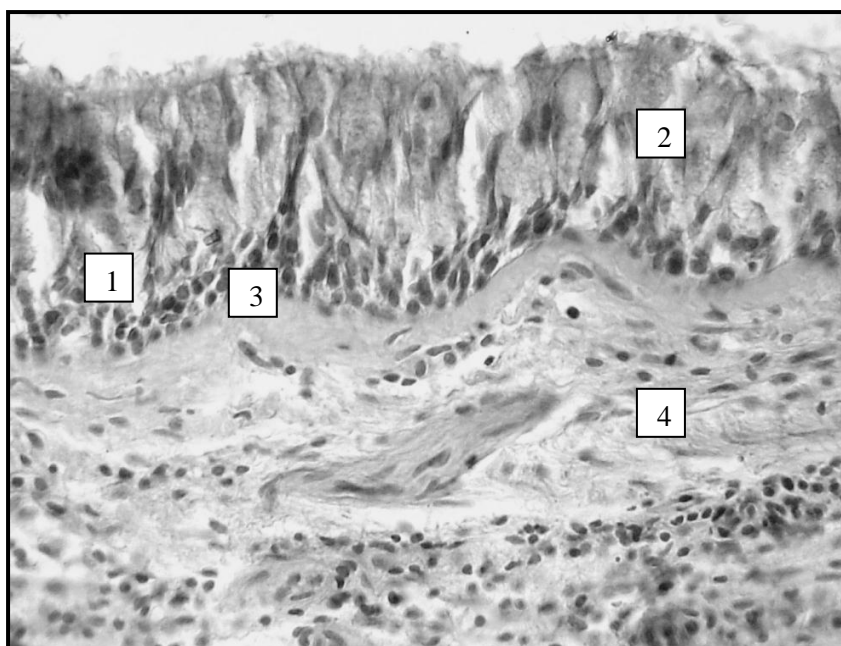
У 146 больных БА (94%) были выявлены воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхов, сочетающиеся с ее структурной перестройкой различной степени выраженности. Считается, что независимо от генеза воспалительного процесса при неспецифических заболеваниях легких в органах дыхания развивается стереотипный комплекс изменений (С.С. Целуйко и соавт., 2008; В.А. Доровских и соавт., 2009). Гистологическая картина в биоптатах бронхов позволила у всех указанных больных установить морфологический диагноз хронического бронхита. Из общей совокупности 155 больных морфологическая форма катарального бронхита была определена у 65 (42%), катарально-склерозирующего бронхита – у 62 (40%), склерозирующего бронхита – у 22 (14%).



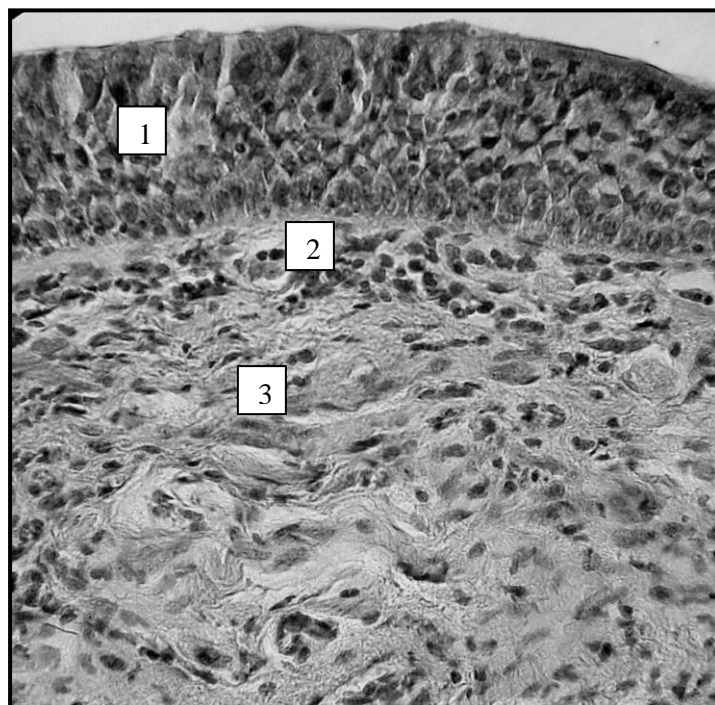
*Рис. 32.* Пациент Я., практически здоров. Слизистая оболочка среднедолового бронха. Эпителий имеет однослойный многорядный план строения (1). Толщина базальной мембраны 4 мкм. Умеренная воспалительная инфильтрация (2) и незначительный отек (3) в подслизистом слое. Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×20.

При анализе характера и выраженности указанных морфологических признаков выявлены отличия гистологической картины в бронхобиоптатах больных с различной тяжестью течения астмы и длительностью заболевания. У 77% больных с легким течением БА и у 43% пациентов с астмой средней тяжести и относительно коротким анамнезом болезни (от 2 до 5 лет) слизистая оболочка сохраняла привычный план строения: эпителий местами перестраивался, приобретал переходный характер, содержал много бокаловидных клеток, базальная мембрана была умеренно утолщена (рис. 33-36). Отмечалась гиперплазия бронхиальных желез (рис. 37). Встречались участки с метаплазией эпителия (рис. 38). Для некоторых больных уже на легкой стадии астмы была характерна гиперплазия гладких мышц (рис. 39). Отмечалось расширение кровеносных сосудов слизистой оболочки бронхов (рис. 40).

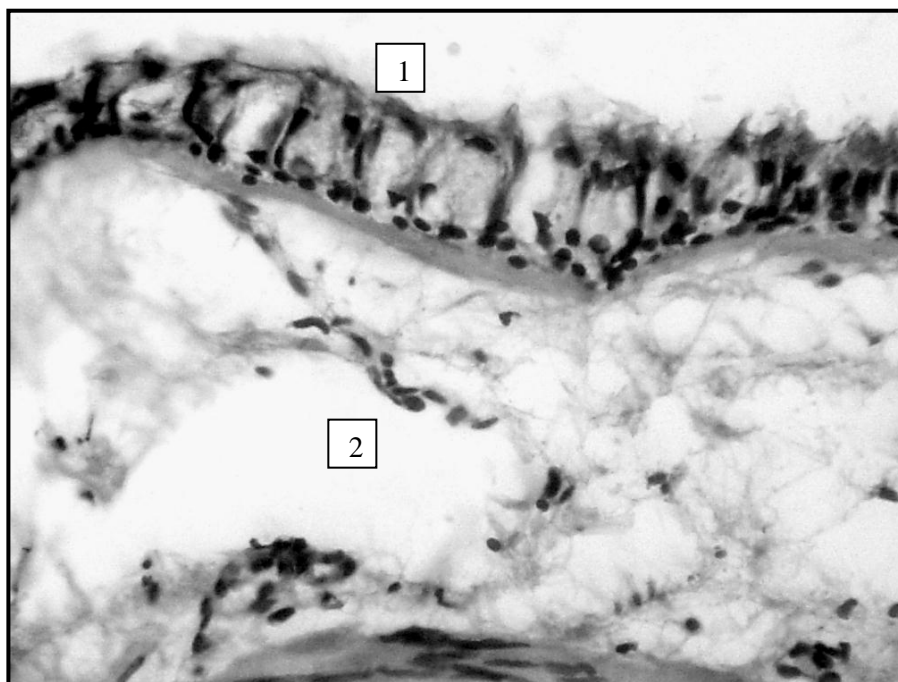
У 80% больных тяжелой астмой и 57% пациентов с БА средней тяжести с длительным течением болезни (5-10 лет и более) слизистая оболочка была резко перестроена, изменения в эпителии характеризовались метаплазией, атрофией (расположением клеток в 1-2 ряда, уменьшением количества бокаловидных клеток) или полной десквамацией до базальной мембраны.



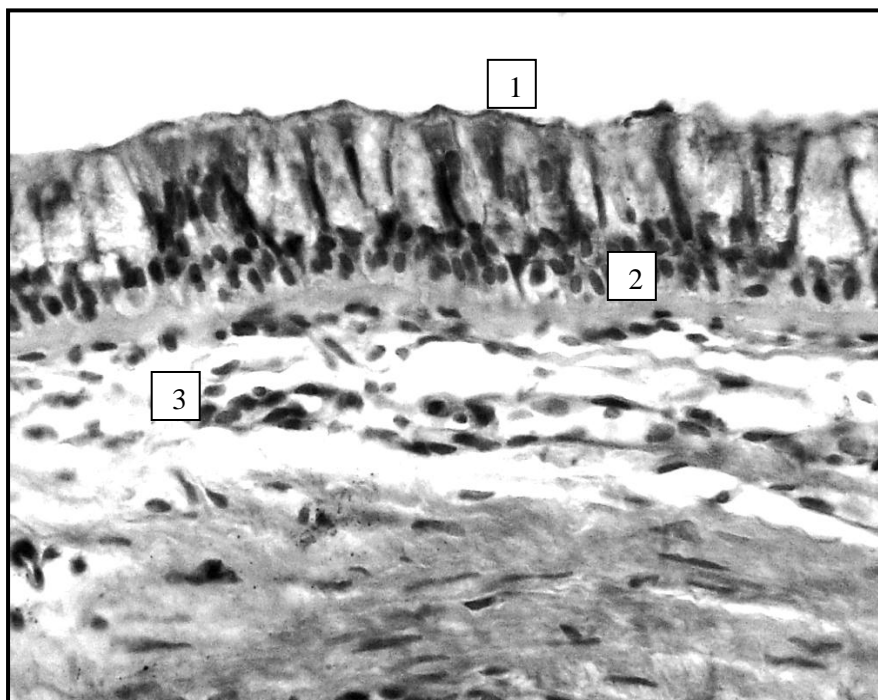
*Рис. 33.* Больная Р. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. В эпителии признаки метаплазии у базальной мембраны (1). Гиперплазия бокаловидных клеток (2). Базальная мембрана утолщена (3). Незначительный отек и умеренная инфильтрация подслизистого слоя (4). Окраска альциановым голубым. Увеличение: 15×40.



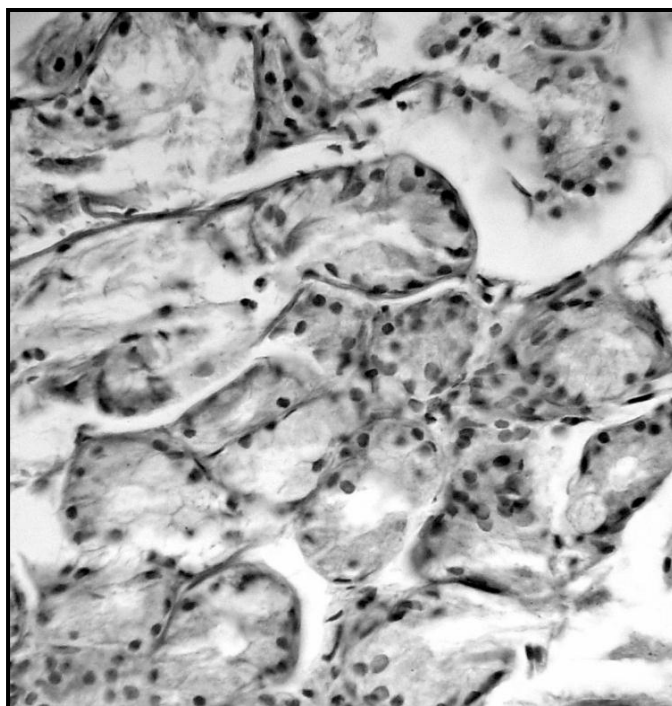
*Рис. 34.* Больная Д. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катарально-склерозирующий хронический бронхит. Метаплазия эпителия (1). Инфильтрация подслизистого слоя (2). Гиперплазия гладкомышечных клеток (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×20.



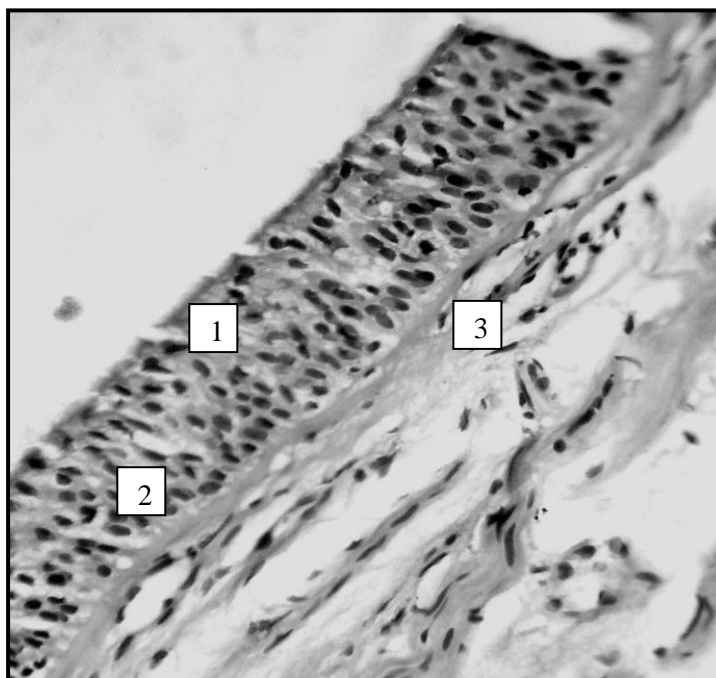
*Рис. 35.* Больной К. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. Эпителий в стадии «гиперсекреции». Гиперплазия бокаловидных клеток (1). Выраженный отек подслизистого слоя (2). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×40.



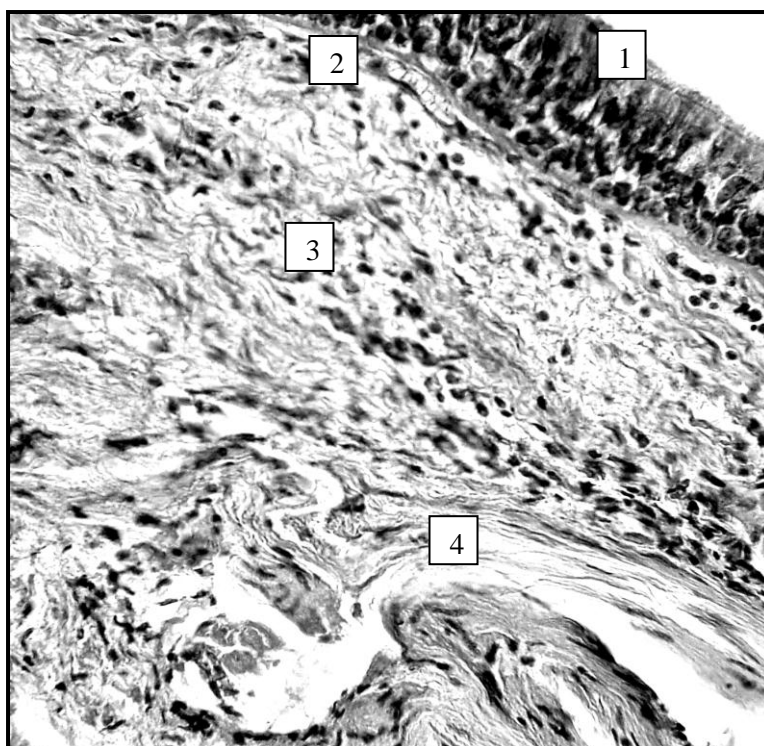
*Рис. 36.* Больная В. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. Эпителий в стадии «гиперсекреции». Гиперплазия бокаловидных клеток (1). Базальная мембрана утолщена (2). Отек подслизистого слоя (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×40.



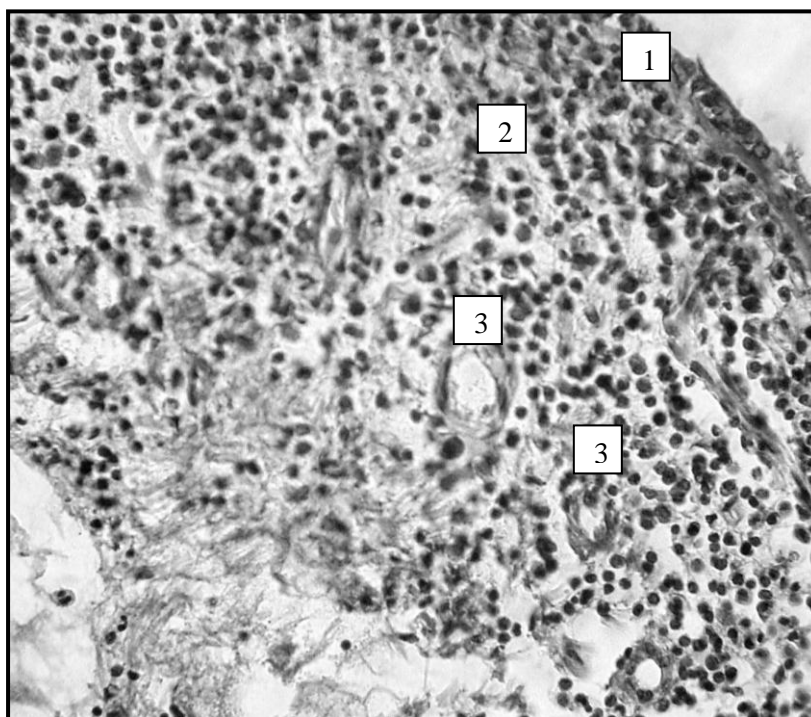
*Рис. 37.* Больная Н. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. Увеличение количества слизепродуцирующих компонентов – гиперплазия бронхиальных желез. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×40.



*Рис. 38.* Больной Б. БА, средней степени тяжести. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. Эпителий метаплазирован (1). Базальная мембрана незначительно утолщена (2). Умеренные инфильтрация и отек подслизистого слоя (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×40.



*Рис. 39.* Больной С. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. Эпителий имеет нормальный план строения (1). Толщина базальной мембраны 4 мкм (2). Клеточная инфильтрация подслизистого слоя (3). Гиперплазия гладких мышц, близкое их расположение к базальной мембране (4). Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×20.



*Рис. 40.* Больная К. БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катаральный хронический бронхит. Эпителий десквамирован (1). Выраженная клеточная инфильтрация подслизистого слоя (2). Кровеносные сосуды расширены (3). Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×20.



У больных тяжелой астмой явления метаплазии носили выраженный характер. Эпителиальные клетки были «нагромождены» друг на друга, дифференцируясь до округлых или плоских элементов (рис. 41, 42).

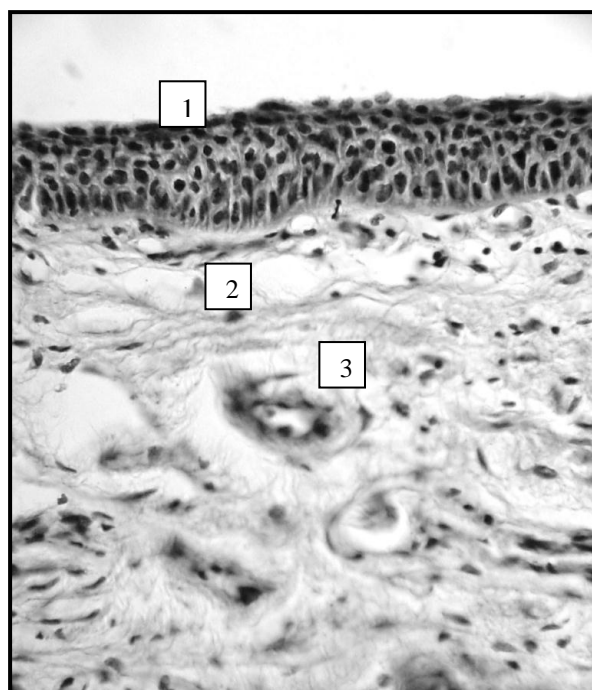


Рис. 41. Больной В. БА средней тяжести. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катарально-склерозирующий хронический бронхит в начальной стадии. Эпителий метаплазирован (1). В подслизистом слое имеются участки отека (2). Кровеносные сосуды расширены, в плотной соединительнотканной оболочке (3). Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×20.

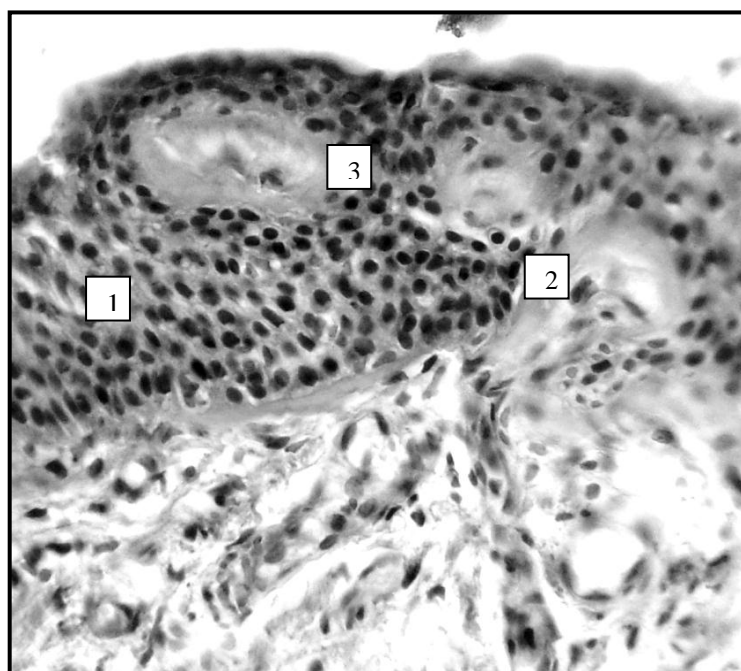
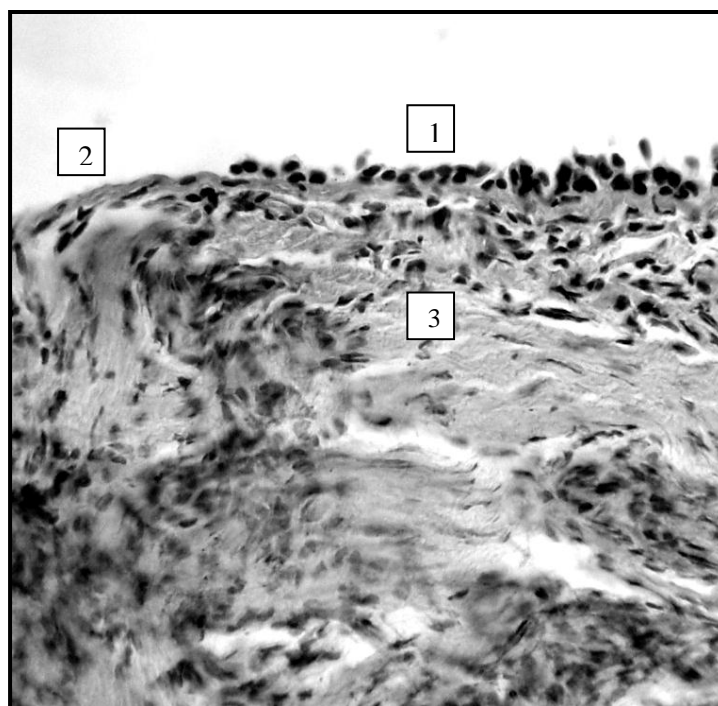
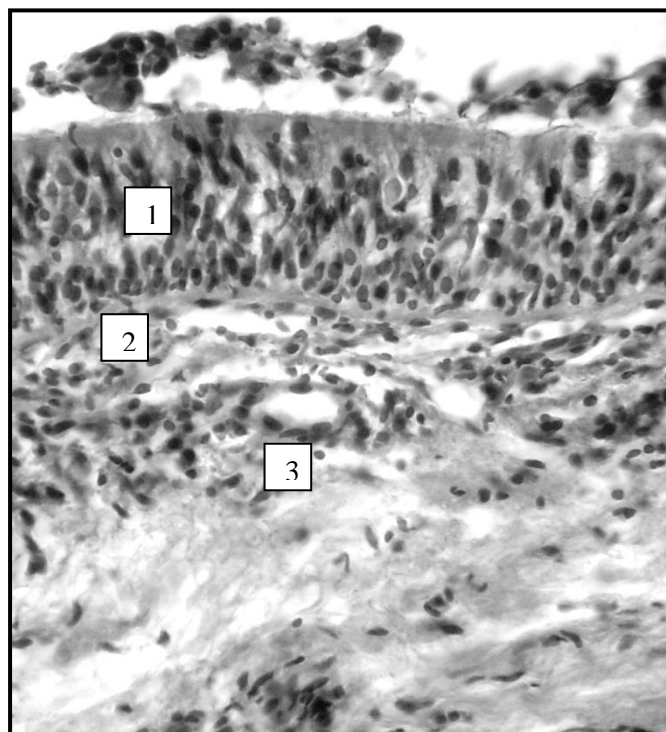


Рис. 42. Больной Г. БА, тяжелое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катарально-склерозирующий хронический бронхит. Выраженная метаплазия эпителия (1). Базальная мембрана утолщена, извитая (2), имеются участки ее «отшнуровывания» (3). Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×40.



*Рис. 43.* Больной С. БА, тяжелое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катарально-склерозирующий хронический бронхит. Эпителий десквамирован до базального слоя (1). Имеются участки с «голой» утолщенной базальной мембраной (2), под ней определяются только гиперплазированные гладкие мышцы (3). Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×20.



*Рис. 44.* Больной В. БА средней тяжести. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Катарально-склерозирующий хронический бронхит. Эпителий метаплазирован (1). В подслизистом слое имеются участки клеточной инфильтрации (2). Кровеносные сосуды окружены разрастаниями соединительной ткани (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×20.

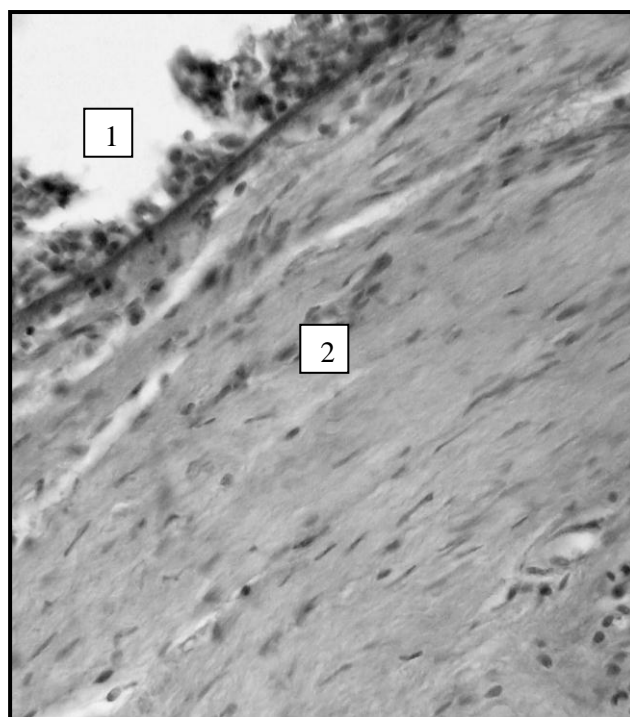


Рис. 45. Больная М. БА, тяжелое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Склерозирующий хронический бронхит. Эпителий метаплазирован, отслаивается от базальной мембраны (1). Подслизистый слой полностью склеротизирован (2). Окраска альциановым-голубым. Увеличение: 15×20.

Имелось резкое утолщение базальной мембраны, эпителий сохранялся лишь участками (рис. 43). В толще слизистой оболочки определялось увеличение количества резко гиперплазированных гладких мышечных клеток (рис. 43), склерозирование подслизистого слоя и стенок кровеносных сосудов (рис. 44, 45).

У 114 больных астмой и 10 здоровых лиц выполнена компьютерная морфометрическая оценка изображений бронхобиоптатов, результаты которой свидетельствовали о значительных отличиях морфометрических показателей у больных с различной тяжестью заболевания (табл. 45).

Таблица 45

#### Сравнительная характеристика средних значений морфометрических показателей бронхобиоптатов в группах больных БА

Показатели	Здоровые (n=10)	Легкое течение астмы (n=32)	БА средней тяжести (n=60)	Тяжелое течение астмы (n=22)
Высота реснитчатой каймы, мкм	5,81±0,15	5,52±0,24	3,29±0,21***	1,98±0,15***
Высота эпителия, мкм	26,2±1,1	29,3±1,9	38,4±2,8***	40,3±3,9***
Толщина базальной мембраны, мкм	3,09±0,12	3,61±0,19*	3,99±0,30**	7,32±0,44***

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 – достоверность различий с группой здоровых лиц.

У больных среднетяжелой и тяжелой астмой все рассматриваемые показатели статистически достоверно отличались в сравнении с параметрами здоровых лиц. Хотя достоверное увеличение толщины базальной мембраны отмечалось уже у пациентов с легкой тяжестью заболевания, выраженное утолщение (до 14 мкм) было характерно для стадии тяжелой и среднетяжелой астмы. Наиболее значимые величины параметров, отражающих степень выраженности ремоделирования эпителиальной выстилки, имели место у больных тяжелой и среднетяжелой БА. У 19 (76%) пациентов с тяжелой астмой и 42 (56%) больных БА средней степени тяжести слизистая оболочка была резко перестроена, эпителий метаплазирован, в некоторых случаях его высота достигала 80 мкм. У больных тяжелой астмой явления метаплазии имели выраженный характер, при этом в основном определялась полная редукция реснитчатого аппарата. У больных БА средней тяжести зоны метаплазии могли находиться рядом с участками переходного эпителия или обширной десквамации. В то же время у 36 (63%) пациентов с легким течением болезни слизистая оболочка сохраняла привычный план строения.

Похожие результаты получены и другими авторами. В работе Г.И. Непомнящих и соавт. (2007) показано, что в крупных бронхах при БА возникает комплекс структурных изменений паренхиматозного и стромального компартментов, характерный для первично дистрофического процесса – дистрофия бронхиального эпителия, последующая его диффузная атрофия и реактивный склероз стромы. В исследовании Е.А. Геренг и соавт. (2009) указывается, что особенностью гистологических изменений при БА, характеризующих ремоделирование, является увеличение общего числа иммунокомпетентных клеток, утолщение базальной мембраны и выраженная бокаловидноклеточная гиперплазия, в то время как при ХОБЛ происходит формирование нейтрофильного типа воспаления в дыхательных путях с развитием плоскоклеточной метаплазии и базальноклеточной пролиферации эпителиального пласта с последующим развитием фиброза собственной пластинки слизистой оболочки. При обследовании больных атопической, инфекционно-зависимой и смешанной формой астмы Л.И. Волкова и соавт. (2002) установили, что морфологическая картина слизистой бронхов при всех формах болезни в стадии обострения характеризуется десквамацией эпителия, гиперсекрецией бокаловидных клеток, утолщенной и извитой базальной мембраной, отеком и фиброзом стромы, повышенным количеством клеток воспаления.

Таким образом, наиболее общими морфологическими признаками, характеризующими воспалительный и перестроечный процессы в слизистой оболочке бронхов у больных БА, служат отек соединительной ткани подслизистого слоя, воспалительная клеточная инфильтрация, расширение кровеносных капилляров и сосредоточение их к базальной мембране, утолщение базальной мембраны, десквамация эпителия на фоне сохранившихся участков с признаками его перестройки от начальных этапов до метаплазии, повышенное слизеобразование за счет гиперсекреции железами подслизистого слоя и увеличения количества бокаловидных клеток. Такие изменения происходят чаще всего на фоне гладкомышечной гипертрофии и склероза собственной пластинки слизистой оболочки, тесно связаны с длительностью и тяжестью течения заболевания и являются основой для формирования патофизиологического феномена МЦН.

### *2.2.3. Характеристика физических свойств трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой*

Продукция мокроты является одним из основных симптомов астмы и во многом определяет снижение параметров вентиляционной функции легких. Интенсивность и характер бронхиальной секреции тесно связаны с морфологическими изменениями секреторного аппарата бронхиального эпителия. Атрофия последнего сопровождается нарушением его секреторной способности. При этом снижение секреторной функции подслизистых бронхиальных желез всегда – явление чисто патологическое, нарушающее механизм локальной защиты. Что касается гиперсекреции, то существует грань между защитной гиперсекрецией, способствующей очищению легких, и избыточной, создающей предпосылки для снижения проходимости бронхов и нарушения вентиляционной функции легких (А.Г. Чучалин, 2007).

Гиперсекреция обычно сочетается с гиперплазией секреторных клеток. У больных среднетяжелой и тяжелой астмой имеет место более выраженная бокаловидно-клеточная гиперплазия, а также большее количество секрета, содержащегося в клетках. Повышение секреции является одним из факторов риска смертельного исхода, фатальная БА ассоциирована с наличием слизистых пробок в дыхательных путях (А.Л. Черняев, 1997, 1998; А.Г. Чучалин, 2007).

В целом ряде работ можно найти сведения относительно того, что увеличение количества трахеобронхиального секрета и изменение его физико-химических свойств (повышение вязкости и адгезивности) сопровождается снижением эффективности как кашлевого, так и мукоцилиарного клиренса при раз-

личных болезнях бронхолегочной системы (Г.Б. Федосеев, и соавт., 1984, 1988, 1995, 1998; В.Н. Солопов, 1989; В.А. Добрых и соавт., 1999; М.Т. Луценко и соавт., 2002; С.В. Тришина, Н.Н. Каладзе, 2003; Б.И. Козлов, 2005; Л.И. Дворецкий, 2005; J.V. Fahy et al., 2000; D.F. Rogers, 2003; К. Coote et al., 2004; D.F. Rogers, P.J. Barnes, 2006; К. Izuhara et al., 2009). Вместе с тем конкретный вклад бронхо-секреторных нарушений в формирование функциональной недостаточности мукоцилиарной системы у больных БА еще недостаточно изучен.

Мы попытались внести свой вклад в изучение этой проблемы. Обследовано 188 больных БА с различной выраженностью МЦН и 15 здоровых лиц. Образцы стимулированного трахеобронхиального секрета были получены во время БФС в так называемом чистом виде (А.Г. Черменский и соавт., 2001). Физические свойства секрета исследовали с помощью метода изучения реологии консистентных жидкостей по динамике утончения капиллярной нити с использованием прибора «Реотестер» (В.А. Добрых и соавт., 2002).

Исследование физических свойств секрета бронхов выполнено большинству пациентов в выборках, сформированных нами по степени тяжести нарушений МЦК. Так, из 25 больных 1-й группы (с отсутствием МЦН) в исследование вошли 22 (88%) пациента с легким течением астмы. Из 66 больных 2-й группы (с МЦН I степени) исследование трахеобронхиального секрета было выполнено 52 (79%) пациентам, в том числе 46 с легким течением астмы и 6 – со средней тяжестью течения заболевания. Из 96 больных 3-й группы (с МЦН II степени) в исследование было включено 68 (71%) пациентов, из них 2 с легкой БА и 66 – с астмой средней степени тяжести. Из 78 больных 4-й группы (с МЦН III степени) изучение физических свойств секрета бронхов выполнено 46 (59%) пациентам, что составило основную часть больных данной группы ( $\chi^2=5,02$ ;  $p<0,05$ ), где преобладал 31 больной с тяжелой БА ( $\chi^2=15,9$ ;  $p<0,001$ ), а у 15 пациентов установлена астма средней тяжести.

При аспирации содержимого бронхов были выявлены статистически значимые различия средних объемов секрета бронхов у больных изучаемых групп, при этом количество содержимого находилось в явной зависимости от выраженности МЦН. У здоровых лиц объем секрета, однократно аспирированный через катетер из субсегментарного бронха нижней доли правого легкого, составил  $1,04\pm 0,19$  мл. Количество секрета у больных астмой было достоверно выше ( $p<0,001$ ), чем у здоровых лиц, и находилось в пределах  $3,03\pm 0,50$  мл. У пациентов в 4-й группе объем секрета составлял в среднем  $3,99\pm 0,43$  мл ( $p<0,001$  в сравнении с показателями в группе здоровых), в 3-й группе –  $3,51\pm 0,68$  мл

( $p < 0,001$  в сравнении с показателями у здоровых добровольцев), во 2-й группе –  $2,16 \pm 0,52$  мл ( $p < 0,05$  в сравнении с показателями в группе здоровых лиц). У больных с отсутствием МЦН количество секрета в среднем составило  $1,64 \pm 0,33$  мл ( $p < 0,05$  по отношению к здоровым).

Повышение содержания трахеобронхиального секрета в бронхах больных с наличием значительного снижения МЦК сочеталось с выраженным эндобронхитом. Была установлена прямая зависимость между повышением средних объемов аспирированного секрета и значениями ИАЭ у пациентов с МЦН III ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ) и II ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ) степеней. Связь между изучаемыми параметрами имела и у больных с МЦН I степени ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов с нормальными значениями МЦК такой зависимости не обнаружено ( $r = 0,11$ ;  $p > 0,05$ ).

Выполненные исследования образцов секрета продемонстрировали наличие существенных особенностей его физических характеристик. Характер поведения кривых при формировании времени релаксации образцов секрета не всегда соответствовал «идеальной» модели, что выражалось отклонением кривой и наличием разброса экспериментальных точек электрического сопротивления, свидетельствующих о наличии физической неоднородности секрета бронхов (рис. 46, 47, 48, 49).

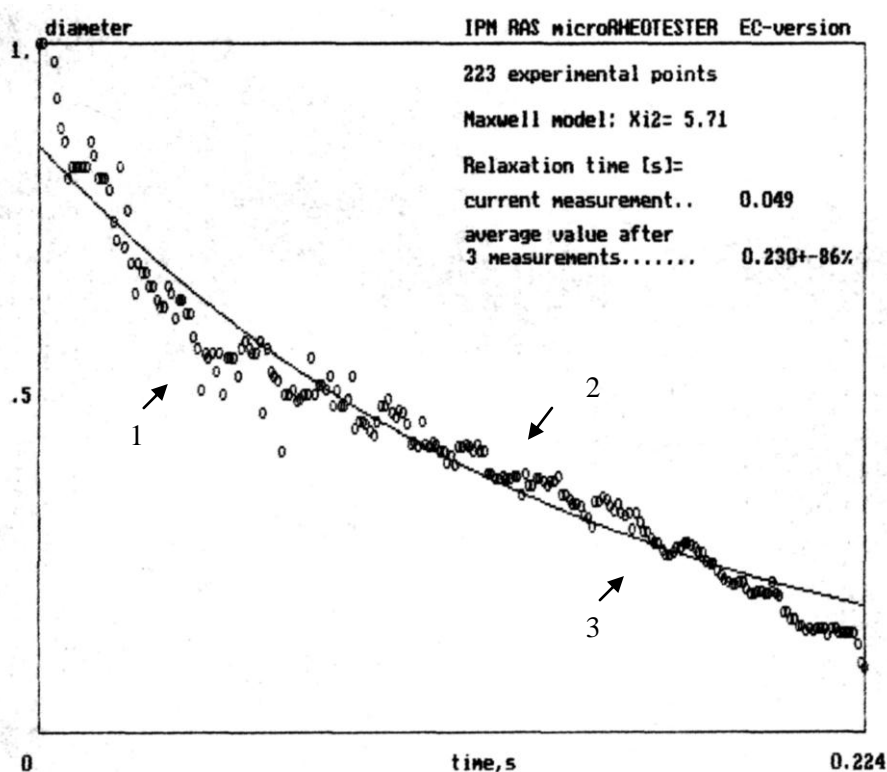


Рис. 46. Больной Л. БА средней тяжести, МЦН II степени. Время релаксации нити секрета 0,049 с. Разброс экспериментальных точек (1), наличие отрицательной кривизны (2) и «ступенек» (3).

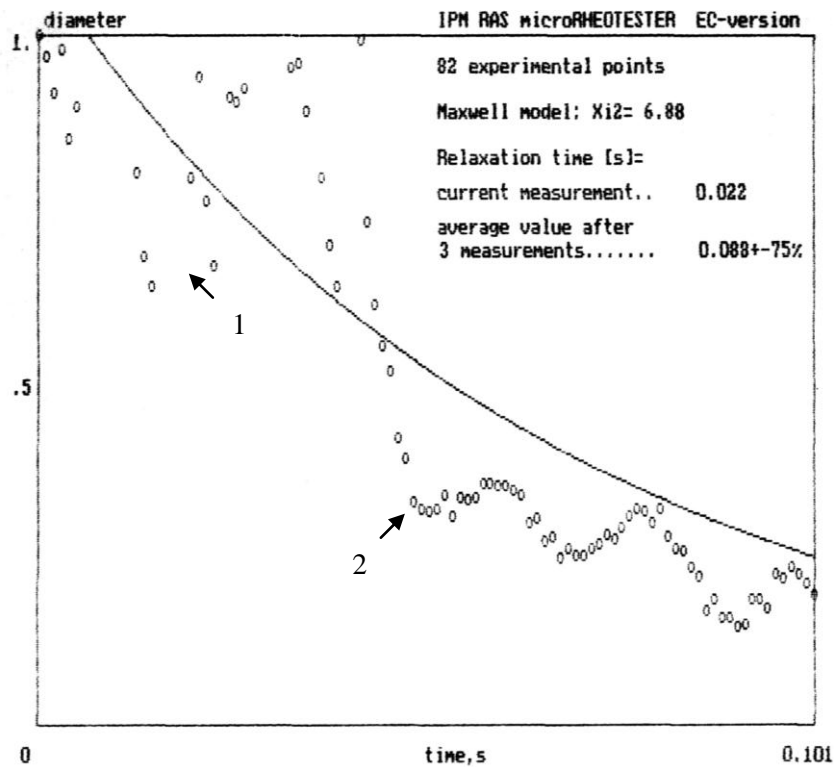


Рис. 47. Большой С. БА, легкое течение, МЦН I степени. Время релаксации нити секрета 0,022 с. Отмечается неоднородность секрета ( $\chi^2=6,88$ ), выраженный разброс экспериментальных точек (1) и наличие «ступенек» (2).

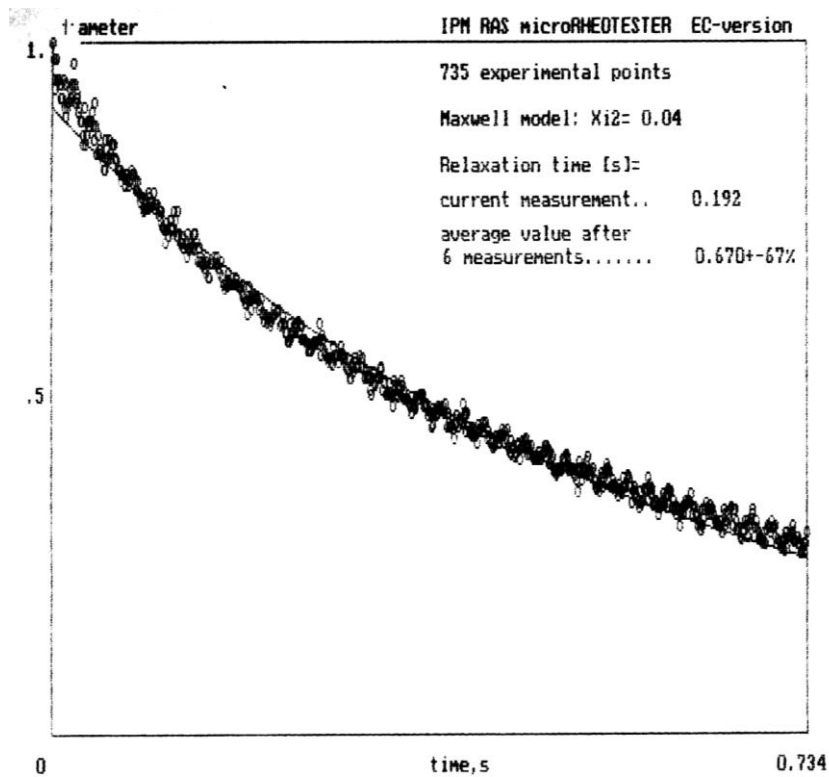


Рис. 48. Большой Т. БА, среднетяжелое течение, МЦН II степени. Вязкий секрет, время релаксации нити секрета 0,192 с. Секрет физически однороден ( $\chi^2=0,04$ ).



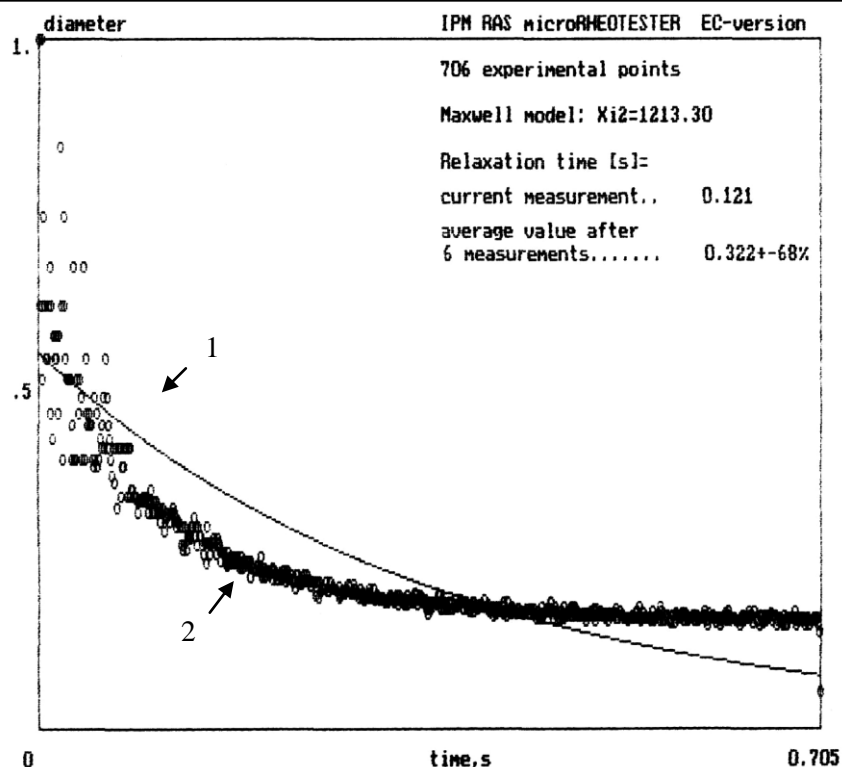


Рис. 49. Большой Б. БА, тяжелое течение, МЦН III степени. Время релаксации нити секрета 0,121 с. Отмечается неоднородность секрета, разброс экспериментальных точек (1) и выраженное отклонение от «идеальной» кривизны (2).

У здоровых лиц и больных БА выявлены значительные различия в характере поведения кривых и показателях вязкоэластичности секрета бронхов. Между представленными выборками установлены выраженные отличия по всем параметрам, характеризующим состояние вязкоэластических свойств бронхиального секрета (табл. 46).

Таблица 46

**Различия в поведении кривых и параметрах вязкоэластических свойств секрета бронхов у здоровых лиц и больных БА**

Показатели	Здоровые (n=15)	Больные БА (n=188)	p
Время релаксации, с	0,029±0,0025	0,059±0,0081	<0,001
Относительная частота встречаемости физически неоднородных образцов, %	18,2±1,1	34,3±2,8	<0,001
Наличие отрицательной кривизны, %	12,7±1,3	25,2±3,1	<0,001
Наличие «ступенек», %	8,5±0,8	16,3±2,9	<0,01

Общим для больных являлось статистически достоверное ухудшение физических характеристик секрета в сравнении с показателями у здоровых лиц, что вполне закономерно, учитывая наличие корреляционной связи времени релаксации нити секрета бронхов с активностью воспалительного процесса в дыхательных путях ( $r=0,20$ ;  $p<0,05$ ). Возрастание физической «аномальности» и времени релаксации секрета у больных астмой отражает наличие неоднородно-

сти его внутренней структуры, обусловленной повышенной секреторной активностью бокаловидных клеток и бронхиальных желез в сочетании с дисбалансом его биохимических компонентов (И.В. Хелимская, 1998).

Известно, что от адгезивности и вязкоэластичности секрета бронхов во многом зависит состояние бронхиальной проходимости. В общей совокупности больных установлена обратная взаимосвязь между параметрами  $ОФВ_1$  и временем релаксации секрета ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ). У здоровых лиц такая корреляционная связь не достигала уровня статистической значимости ( $r=-0,15$ ;  $p>0,05$ ).

Нарушения оптимальных физических характеристик секрета бронхов значительно влияли на показатели интегрального МЦК. В общей совокупности больных была установлена достоверная обратная корреляционная зависимость между МЦК и временем релаксации нити секрета ( $r=-0,30$ ;  $p<0,01$ ), МЦК и относительной встречаемостью образцов физически неоднородного секрета ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ). Выраженность такой взаимосвязи по-разному проявлялась в группах больных астмой с различной степенью МЦН, хотя средние значения показателей вязкоэластичности в целом отражали достоверную тенденцию увеличения вязкости трахеобронхиального секрета пропорционально тяжести МЦН (табл. 47).

Таблица 47

### Характер поведения кривых и показателей вязкоэластических свойств секрета бронхов в группах больных с различной выраженностью МЦН

Показатели	Группы больных БА (n=188)				P <sub>1, 2, 3</sub>
	1-я (n=22)	2-я (n=52)	3-я (n=68)	4-я (n=46)	
Время релаксации, с	0,038±0,004*	0,050±0,004 p<0,05	0,063±0,009 p<0,05	0,082±0,012 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Относительная частота встречаемости физически неоднородных образцов, %	20,8±2,5*	26,2±2,9 p>0,05	38,6±2,4 p<0,001	49,4±3,6 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
Наличие отрицательной кривизны, %	15,2±2,1*	19,9±2,5 p>0,05	31,1±3,0 p<0,001	33,4±4,1 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
Наличие «ступенек», %	11,2±1,6	13,9±3,0 p>0,05	16,2±3,2 p>0,05	26,9±3,0 p<0,001	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05

*Примечание:* p – уровень значимости различий по отношению к 1-й группе; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий между 2-й и 3-й группами, p<sub>2</sub> – между 2-й и 4-й группами; p<sub>3</sub> – между 3-й и 4-й группами; \* – нет различий по отношению к здоровым лицам.

У пациентов с нормальными показателями МЦК средние значения времени релаксации полученных образцов трахеобронхиального секрета превышали показатели в группе здоровых лиц, но статистически достоверных отличий между ними мы не зафиксировали ( $p > 0,05$ ).

Вместе с тем у больных с наличием МЦН суммарные значения времени релаксации нити секрета находились в пределах  $0,066 \pm 0,009$  с, достоверно превышая показатели пациентов с отсутствием МЦН ( $p < 0,01$ ) и здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокие показатели времени релаксации были зарегистрированы у пациентов в 4-й группе. Установленные значения достоверно отличались от показателей в 1-й ( $p < 0,001$ ) и 2-й группах ( $p < 0,05$ ).

У больных БА была выполнено более детальное исследование по выявлению частоты снижения активности мукоцилиарной системы в зависимости от времени релаксации секрета бронхов – основного контролируемого параметра, отражающего интегральные вязкоэластические свойства бронхиального секрета. Учитывая результаты обследования здоровых лиц, за диапазон «нормальных» значений времени релаксации были взяты изменения, находящиеся в пределах  $M - 1,65\sigma$  ( $\sigma = 0,0096$ ). При отклонении параметра на величину, превышающую установленную границу, диагностировали повышение вязкоэластичности (увеличение времени релаксации секрета). Были получены следующие данные, характеризующие зависимость МЦН от степени нарушения вязкоэластических свойств секрета бронхов (табл. 48).

Таблица 48

**Зависимость тяжести МЦН от степени повышения вязкоэластичности трахеобронхиального секрета у больных БА**

Степень повышения вязкоэластичности секрета (время релаксации, с)	Степень МЦН				Итого
	0	I	II	III	
Нет $< 0,044$ ( $1,65\sigma$ )	15	11	2	3	31
Умеренная $0,044-0,058$ ( $1,65-3,0\sigma$ )	7	33	9	6	55
Значительная $0,059-0,077$ ( $3,0-5,0\sigma$ )	-	8	49	16	73
Выраженная $> 0,077$ ( $> 5,0\sigma$ )	-	-	8	21	29
Итого	22	52	68	46	188

Установлено, что из 46 пациентов с МЦН III степени только у 3 (6%) зафиксированы нормальные значения времени релаксации.

У 46% обследованных повышение вязкоэластичности секрета бронхов характеризовалось как выраженное, у 35% пациентов – как значительно

( $\chi^2=1,13$ ;  $p>0,05$ ), а у остальных больных с МЦН III степени в 13% определены умеренные нарушения вязкоэластических свойств секрета бронхов.

Из 68 больных со II степенью МЦН только в 3% случаев установлены нормальные значения времени релаксации, у 13% больных степень нарушения вязкоэластических свойств секрета была умеренной, а у остальных пациентов в 72% случаев отмечалось значительное, в 12% – выраженное повышение времени релаксации нити секрета. Из 52 больных с МЦН I степени в 63,5% случаев преобладала умеренная степень нарушения вязкоэластических свойств секрета ( $\chi^2=7,53$ ;  $p<0,01$ ), у 15% больных обнаружена значительная степень, у 21% пациентов значения времени релаксации находились в «нормальных» интервалах. Из 22 больных с отсутствием МЦН у 68% пациентов значения времени релаксации секрета не были изменены, а у остальных 32% нарушения характеризовались как умеренные.

При изучении других параметров, отражающих связь с вязкоэластическими свойствами секрета бронхов и характеризующих физическую однородность секрета, было установлено следующее. Анализ параметров кривых показал, что частота их отклонений от «идеальных» значений была наибольшей в группах больных с тяжелыми и значительными проявлениями МЦН, при этом резкие колебания кривой или «ступеньки» чаще встречались у пациентов в 4-й группе. Данный факт свидетельствует о возрастающем влиянии качественных изменений физических свойств секрета на параметры МЦК в период обострения заболевания.

Таким образом, у больных БА в отличие от здоровых лиц происходят как количественные, так и качественные изменения свойств трахеобронхиального секрета. При этом прослеживается их отчетливая взаимосвязь с выраженностью воспалительного процесса и бронхообструктивных нарушений в дыхательных путях. Снижение параметров МЦК находится в обратной зависимости от нарушений физических свойств трахеобронхиального секрета. Динамика дискринических нарушений у больных с нарушениями МЦК характеризуется ростом количества и вязкости трахеобронхиального секрета параллельно с увеличением его физической неоднородности. Максимальные значения времени релаксации и относительной встречаемости образцов физически неоднородного бронхиального секрета отмечаются у больных с тяжелыми и значительно выраженными проявлениями недостаточности мукоцилиарной системы.

2.2.4. Структурно-функциональные особенности мерцательного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой

Длительное хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях у лиц с практически любой бронхолегочной патологией, в том числе и у больных БА, приводит к развитию склеротически-атрофических изменений ряда функционально важных структур и перестройке покровного эпителия (Г.И. Непомнящих и соавт., 2007). Последний подвергается гиперплазии, атрофии, пройдя ряд переходных форм – метаплазии в многослойный плоский эпителий. Каждая структура бронхиальной стенки имеет определенную функцию, но у больных БА состояние эпителия можно считать одним из наиболее важных факторов, определяющих формирование и тяжесть бронхиальной гиперреактивности и участвующих в деятельности мукоцилиарной системы (В.К. Rubin et al., 2002; R. Beasley et al., 2002). В нашем исследовании был использован общепризнанный принцип выделения основных форм структурных изменений покровного эпителия (Г.И. Непомнящих, 1979; М.Т. Луценко, 2002), а именно: нормальный план строения, стадия «гиперсекреции» при практически сохраненном плане строения эпителия, начальная стадия метаплазии, метаплазия, атрофия эпителия.

При сравнительной характеристике частоты встречаемости выделенных форм структурных изменений покровного эпителия у 155 больных БА и 10 здоровых лиц мы получили следующие результаты. Если у здоровых лиц мы не обнаружили выраженных нарушений в строении эпителиального пласта, то у больных астмой морфологическая картина в 47% случаев характеризовалась необратимыми изменениями морфологической структуры в виде метаплазии и атрофии эпителия (табл. 49).

Таблица 49

**Частота встречаемости структурных изменений покровного эпителия у больных БА и здоровых лиц**

Показатели	Здоровые (n=10)	Больные БА (n=155)
Нормальный план строения	7 (70,0)	16 (10,3)
Стадия «гиперсекреции»	2 (20,0)	35 (22,6)
Начальная стадия метаплазии	1 (10,0)	31 (20,0)
Стадия метаплазии эпителия	-	49 (31,6)
Стадия атрофии эпителия	-	24 (15,5)

*Примечание:* здесь и в следующей таблице значения в скобках – в процентном отношении к числу больных в группе.

Наиболее выраженные процессы перестройки эпителиальной выстилки бронхов были характерны для больных тяжелой и среднетяжелой астмой (табл. 50).

Таблица 50

**Частота встречаемости структурных изменений покровного эпителия у больных БА в зависимости от тяжести течения болезни**

Показатели	Больные БА (n=155)		
	Легкое течение (n=57)	Средней тяжести (n=73)	Тяжелое течение (n=25)
Нормальный план строения	10 (17,5)	6 (8,2)	-
Стадия «гиперсекреции»	24 (42,1)	9 (12,3)	2 (8,0)
Начальная стадия метаплазии	12 (21,5)	16 (21,9)	3 (12,0)
Стадия метаплазии эпителия	9 (15,8)	29 (39,7)	11 (44,0)
Стадия атрофии эпителия	2 (3,5)	13 (17,8)	9 (36,0)

Так, в группе больных тяжелой БА у 80% пациентов эпителий находился в стадии метаплазии или атрофии и только у 20% ( $\chi^2=9,73$ ;  $p<0,01$ ) изменения эпителия были на начальных стадиях перестройки, при этом ни у одного больного нормального плана строения эпителиальной выстилки не обнаружено. У больных астмой средней тяжести в 57,5% случаев ( $\chi^2=3,31$ ;  $p>0,05$ ) установлены изменения в виде метаплазии или атрофии эпителия, у 22% – начальные признаки метаплазии, а неизмененный эпителий или эпителий в стадии гиперсекреции определялся лишь у 20,5% больных. Противоположная гистологическая картина была характерна для пациентов с легким течением астмы. У них в 60% случаев ( $\chi^2=4,24$ ;  $p<0,05$ ) преобладали невыраженные нарушения в эпителии или определялся его нормальный план строения. Грубые изменения эпителиальной выстилки обнаружены только у 19% обследованных в этой группе.

Снижение цилиарной активности мерцательного эпителия играет важную роль в формировании МЦН и является довольно точным функциональным показателем, характеризующим недостаточность эскалаторной функции мукоцилиарной системы. Вместе с тем исследований собственно биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, особенно у больных БА, немного (Б.И. Гельцер и соавт., 1990, 1991; Б.И. Гельцер, 1994; В.Б. Приходько, 1996; М.Т. Луценко и соавт., 1999; А.Л. Раков и соавт., 2000; А.Г. Черменский и соавт., 2001; А.Н. Одириев, 2004; Е.А. Ружицкая и соавт., 2005).

Для выяснения степени влияния цилиарной дискинезии на параметры МЦК была изучена поверхность биоптатов слизистой оболочки на уровне среднедолевого бронха у 155 больных БА и 10 практически здоровых лиц. Из

25 больных БА 1-й группы (с отсутствием МЦН) в исследование вошли 19 (76%) пациентов с легким течением астмы. Из 66 больных 2-й группы (с МЦН I степени) исследование двигательной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов было выполнено 39 (59%) пациентам, в том числе 36 больным с легким течением астмы и 3 – со средней тяжестью течения заболевания. Из 96 больных 3-й группы (с МЦН II степени) в исследование было включено 55 (57%) пациентов, что составило основную часть больных данной группы ( $\chi^2=4,08$ ;  $p<0,05$ ), среди них находились 2 больных с легким течением заболевания и 53 пациента с астмой средней степени тяжести. Из 78 больных 4-й группы (с МЦН III степени) цилиарной функция мерцательного эпителия бронхов исследована у 42 (54%) пациентов ( $\chi^2=0,92$ ;  $p>0,05$ ), в их числе преобладали больные с тяжелой астмой – 25 ( $\chi^2=3,04$ ;  $p<0,05$ ), а у 17 пациентов установлена среднетяжелая БА.

Для электронной микроскопии биопсийный материал фиксировали в 2,5% глютаровом альдегиде на 0,1 М какодилатном буфере при pH раствора 7,4 в течение 1 часа, промывали в буфере и проводили постфиксацию в 1% забуференном растворе  $\text{OsO}_4$ . Обезвоживание осуществляли в спиртах нарастающей концентрации и ацетоне, заливка материала проводилась в эпон-аралдит. Срезы толщиной 20-70 нм готовили на ультрамикротоме и переносили на медные сетки с формваровой подложкой. Контрастирование срезов выполняли насыщенным раствором цитрата свинца по Рейнольдсу. Для обеспечения электропроводимости проводили напыление золотом в ионном напылителе JB-3 фирмы «Hitachi» (Япония). Просмотр и фотографирование объекта осуществляли на электронном микроскопе Tesla BS-540 фирмы «Hitachi» (Япония) при ускоряющем напряжении 25 кВ и при увеличении от 200 до 30000 раз.

Для исследования функциональной способности ресничек мерцательного эпителия *in vitro* биоптат помещали в камеру с питательной средой Хенкса при температуре 37°C (В.Б. Приходько, 1996). Регистрацию двигательной активности ресничек проводили с помощью компьютерной системы, включающей микроскоп Micros MC-10 (Австрия), телевизионную камеру SK-2134 AIP фирмы «Sony» (Япония), телемонитор, прибор регистрации движения биологических объектов и компьютер.

У всех здоровых лиц на поверхности биоптатов были обнаружены обширные зоны функционально активного мерцательного эпителия. Средняя частота биения ресничек мерцательного эпителия у здоровых добровольцев колебалась от 8 до 12 Гц и составила  $9,86\pm 0,45$  Гц, что не противоречит результа-

там, полученным другими авторами. Как свидетельствуют исследования литературных данных, проведенные А.Г. Черменским и соавт. (2001), результаты изучения биения ресничек мерцательного эпителия в зависимости от методов регистрации и анализа частоты биения ресничек находятся в довольно широких пределах. Частота биения ресничек назального эпителия у здоровых людей, измеренная фотометрическим методом, при световой микроскопии составила 11,2-12,8 Гц, при телевизионной интерферентной контрастной микроскопии – 9,5 Гц, при компьютерной фотометрии – 7,0-8,1 Гц. При записи фотоэлектрического сигнала с последующим преобразованием Фурье частота биения ресничек составляла 7,8 Гц. В крупных бронхах частота биения ресничек была равна 7,1 Гц и не зависела от возраста.

Известно, что для обеспечения полноценной функции МЦК необходим ряд условий: нормальная длина ресничек, нормальная структура их аксонем и базальных телец, обеспечивающих двигательную активность, а также состав и толщина перилимфарной жидкости (Г.Б. Федосеев и соавт., 1984; E. Escudier, 2009). Однако у больных БА даже в период клинической ремиссии встретить такую морфологическую картину чрезвычайно сложно (Т.Р. Дулина, М.В. Самсонова, 2007; C. Ward, H. Walters, 2005).

В представленном исследовании у больных БА значительные отличия функционального состояния цилиарного аппарата мерцательного эпителия бронхов как от здоровых лиц, так между группами пациентов с различной степенью МЦН (табл. 51).

Таблица 51

### Функциональное состояние цилиарного аппарата мерцательного эпителия бронхов у больных с различной степенью МЦН

Изучаемые показатели	Группы больных БА (n=155)				$\chi^2_{1,2,3}$	P <sub>1,2,3</sub>
	1-я (n=19)	2-я (n=39)	3-я (n=55)	4-я (n=42)		
Пациенты с функционально активным мерцательным эпителием, % в группе	89,4*	76,9* p>0,05	54,5 p<0,05	30,9 p<0,01	$\chi^2_1=4,94$ $\chi^2_2=7,15$ $\chi^2_3=5,37$	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
Частота биения ресничек мерцательного эпителия, Гц	6,91±0,72	5,32±0,25 p<0,05	3,40±0,41 p<0,001	2,21±0,20 p<0,001	-	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05

*Примечание:* p – уровень значимости различий по отношению к 1-й группе;  $\chi^2_1$ ; p<sub>1</sub> – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 2-й и 3-й группами;  $\chi^2_2$ , p<sub>2</sub> – между 2-й и 4-й группами;  $\chi^2_3$ , p<sub>3</sub> – между 3-й и 4-й группами; \* – нет различий в сравнении со здоровыми лицами.



В общей совокупности больных биение ресничек мерцательного эпителия на поверхности биоптатов было зафиксировано только в 50% случаев ( $\chi^2=9,54$ ;  $p<0,01$  в сравнении со здоровыми лицами). При этом у пациентов в 3-й группе функционально активный мерцательный эпителий на поверхности биоптатов встречался лишь у половины обследованных, а в 4-й группе – только у трети (табл. 51).

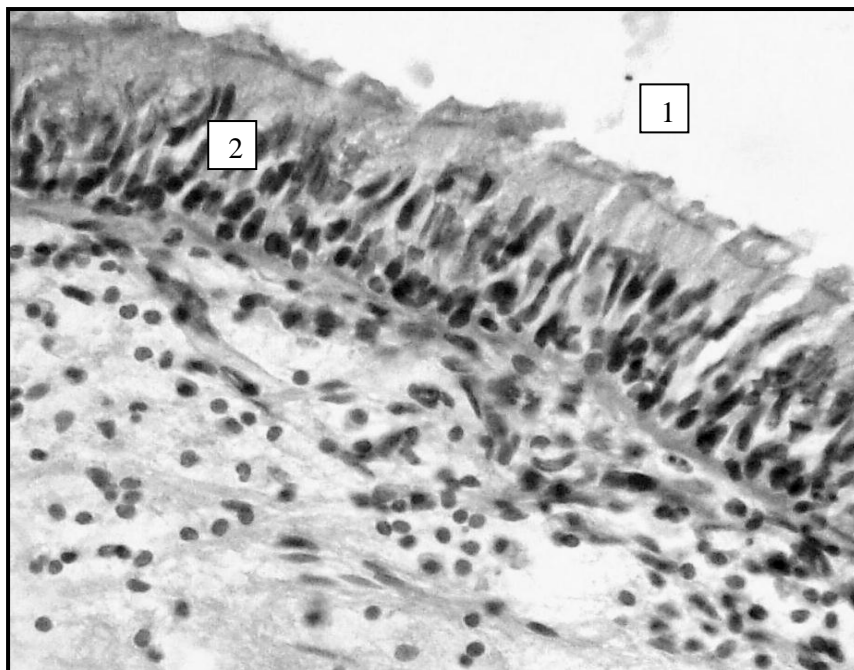
Отсутствие функционально активных зон мерцательного эпителия лишь у немногих больных в 4-й и 3-й группах было обусловлено только тотальной акинезией ресничек при относительно сохраненной структуре эпителия (рис. 50, 51).

В основном же при сканировании поверхности биоптатов отсутствие зон функциональной активности ресничек мерцательного эпителия сочеталось с изменением покровного эпителия вследствие его метаплазии или десквамации (рис. 52, 53, 54, 55).

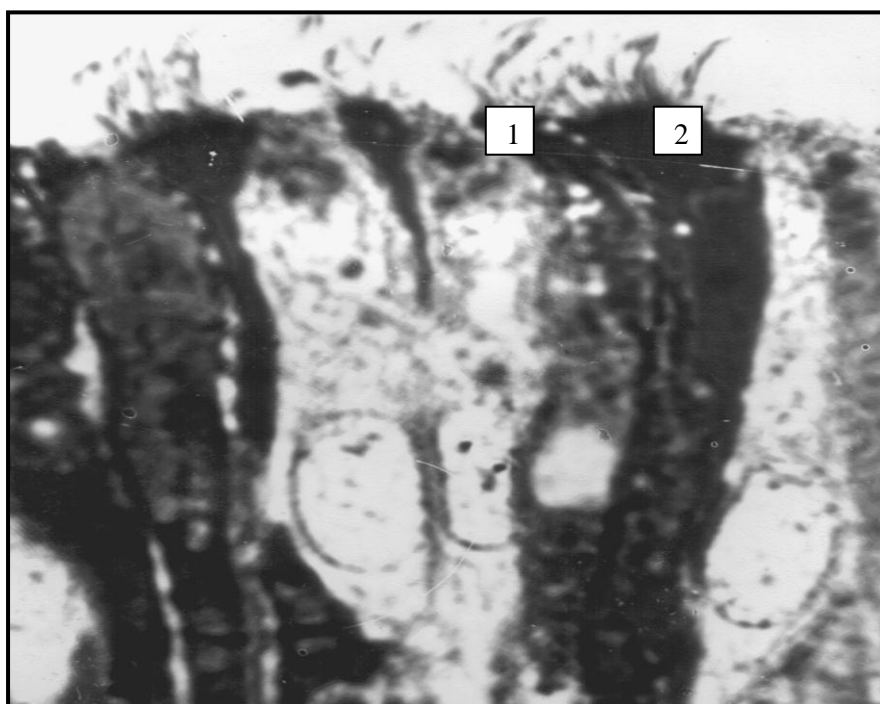
Вместе с тем в 1-й и даже во 2-й группе было установлено значительное преобладание числа пациентов с наличием в биоптатах функционально активных зон мерцательного эпителия (рис. 56), что достоверно не отличалось от значения такого показателя у здоровых лиц ( $\chi^2=1,13$ ;  $p>0,05$ ;  $\chi^2=2,82$ ;  $p>0,05$ , соответственно). У остальных пациентов в этих группах отсутствие функциональной активности мерцательного эпителия было обусловлено в основном «слипанием» или редукцией ресничек при относительно сохранившейся поверхности эпителия на фоне усиления секреции (рис. 57).

У большинства пациентов с сохранившейся двигательной активностью ресничек мерцательного эпителия бронхов выявлялись ее различные нарушения. Одним из наиболее общих признаков, характеризующих цилиарную дисфункцию, являлось снижение частоты колебания ресничек до 3-6 Гц, а у некоторых больных – до 1-2 Гц.

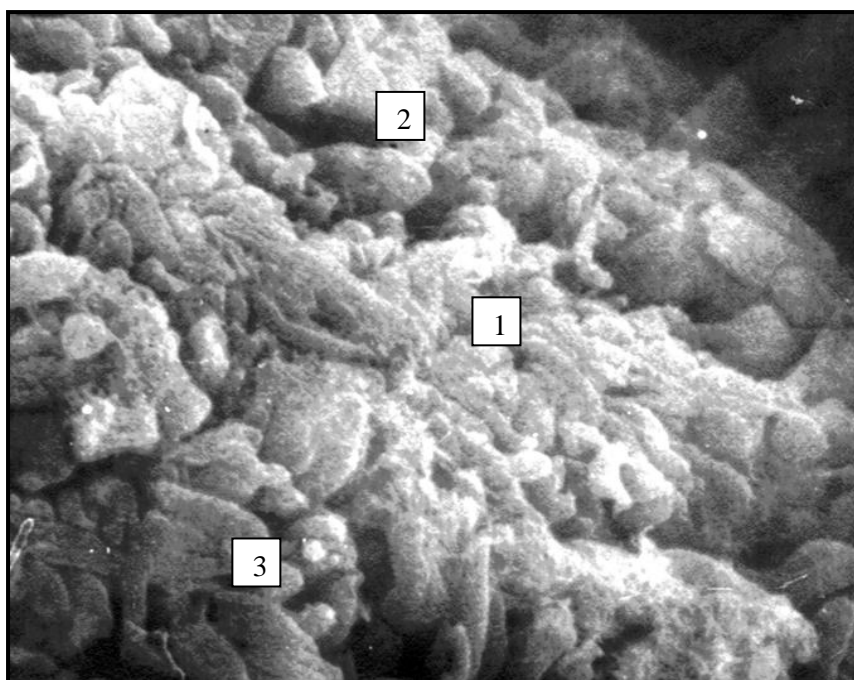
У больных БА в отличие от здоровых лиц ( $p<0,001$ ) в среднем частота колебания ресничек составляла только  $4,39\pm 0,42$  Гц и статистически достоверно ухудшалась с возрастанием выраженности МЦН (табл. 51). Среди больных БА наиболее высокая средняя частота колебания ресничек мерцательного эпителия зарегистрирована в 1-й группе, вместе с тем, несмотря на наличие на поверхности биоптатов обширных участков с сохранившейся цилиарной активностью мерцательного эпителия, биение ресничек у них осуществлялось с гораздо меньшей частотой, чем у здоровых лиц ( $p<0,01$ ). В наибольшей мере цилиарная дисфункция мерцательного эпителия отражалась на снижении показателя МЦК у больных в 4-й и 3-й группах (табл. 51).



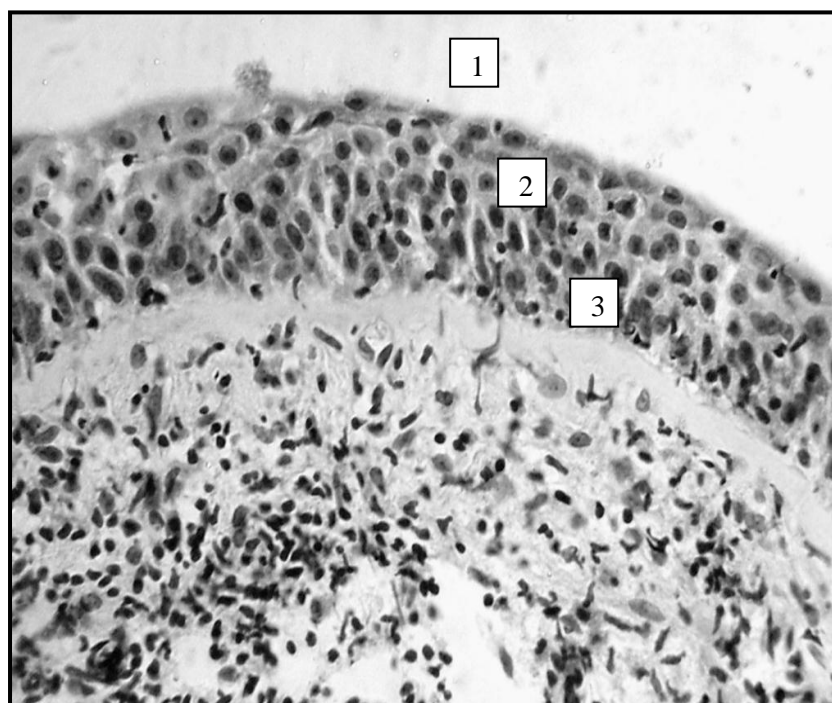
*Рис. 50.* Больной Б. БА, средней степени тяжести. МЦК 15,3% за 1 час (МЦН III степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Реснитчатый аппарат сохранен (1). Эпителй с признаками метаплазии у базальной мембраны (2).  
Окраска альциановым голубым. Увеличение: 15×40.



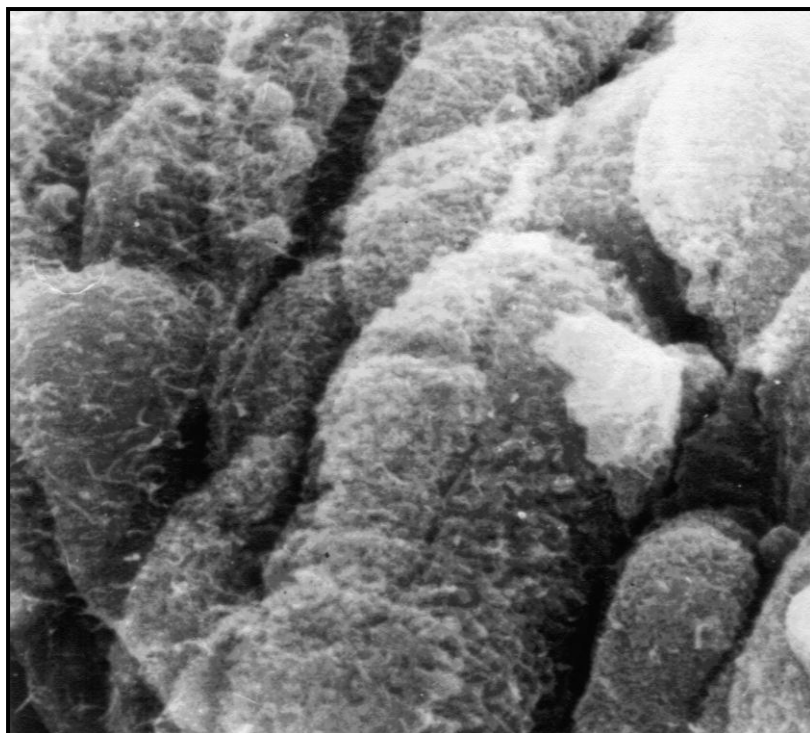
*Рис. 51.* Больная С. БА, средней степени тяжести. МЦК 17% за 1 час (МЦН III степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. На апикальном полюсе мерцательных клеток определяется «разрежение» реснитчатого аппарата, сохранившиеся реснички деформированы (1), имеются участки их полного редуцирования (2). Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим.  
Увеличение: 10×90.



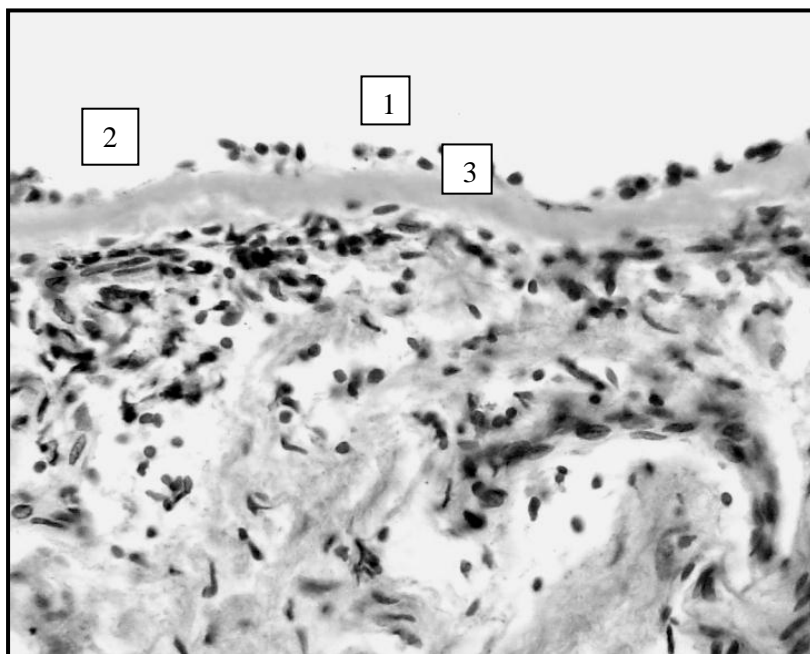
*Рис. 52.* Больная Ш. БА, тяжелое течение. МЦК 12,1% за 1 час (МЦН III степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Поверхность покрыта слизью (1), практически все клетки лишены ресничек (2), встречаются единичные клетки со «слипшимися» ресничками (3). Растровая электронная микроскопия. Увеличение: 1000.



*Рис. 53.* Больной Н. БА, тяжелое течение. МЦК 10,3% за 1 час (МЦН III степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Реснитчатый аппарат отсутствует (1). Эпителий метаплазирован (2), базальная мембрана утолщена (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×40.



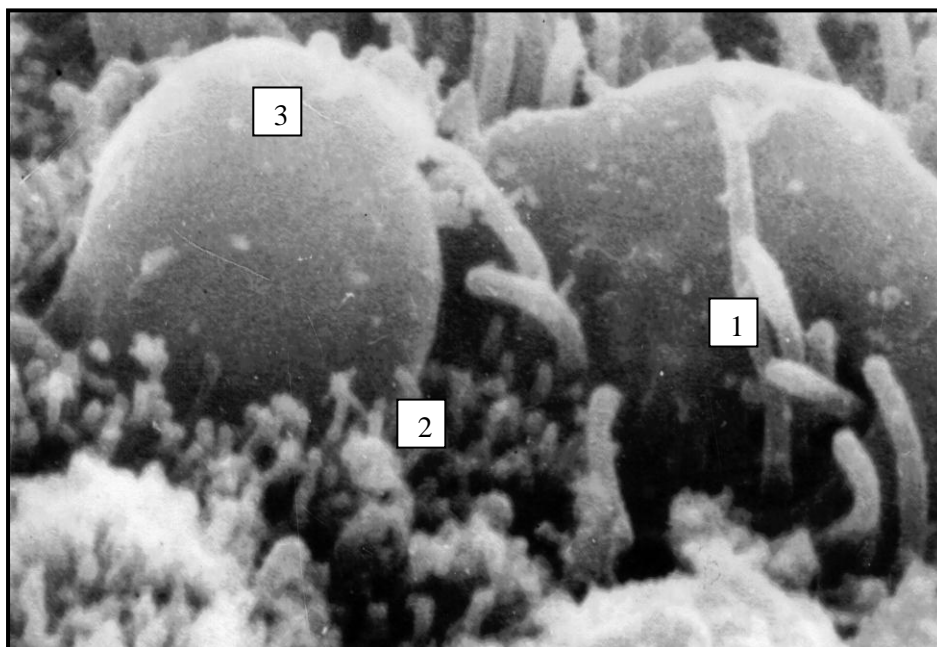
*Рис. 54.* Больная Т. БА, тяжелое течение. МЦК 10,6% за 1 час (МЦН III степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Апикальная поверхность эпителиальных клеток лишена ресничек и микроворсинок, эпителий «облысевший». Растровая электронная микроскопия. Увеличение: 3000.



*Рис. 55.* Больной К. БА, тяжелое течение. МЦК 10,3% за 1 час (МЦН III степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Реснитчатый аппарат отсутствует, эпителий десквамирован до базальных клеток (1) и базальной мембраны (2), базальная мембрана утолщена (3). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 15×40.



*Рис. 56.* Больной Р. БА, легкое течение. МЦК 42,2% за 1 час (МЦН отсутствует). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. На поверхности слизистой отмечаются обширные участки клеток мерцательного эпителия с неизмененными ресничками. Растровая электронная микроскопия. Увеличение: 1000.



*Рис. 57.* Больная Н. БА, средней степени тяжести. МЦК 33,1% за 1 час (МЦН I степени). Слизистая оболочка среднедолевого бронха. На поверхности слизистой наряду с клетками мерцательного эпителия с сохранившимися ресничками (1) и микроворсинками (2) определяются слизистые клетки (3). Растровая электронная микроскопия. Увеличение: 12000.

Однако выраженность зависимости тяжести МЦН от степени цилиарной дискинезии у больных БА проявлялась по-разному. Учитывая результаты обследования здоровых лиц, за диапазон «нормальных» значений частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов были взяты изменения, находящиеся в пределах  $M-1,65\sigma$  ( $\sigma=1,42$ ). При отклонении параметра на величину, превышающую установленную границу, диагностировали снижение частоты биения ресничек. Обнаружена зависимость МЦН от степени нарушения двигательной активности ресничек мерцательного эпителия (табл. 52).

Таблица 52

**Зависимость МЦН от степени нарушения цилиарной активности мерцательного эпителия**

Степень снижения частоты биения ресничек мерцательного эпителия, Гц	Степень МЦН				Итого
	0	I	II	III	
Нет > 7,5 (1,65 $\sigma$ )	13	6	-	-	18
Умеренная 7,5-5,6 (1,65-3,0 $\sigma$ )	3	20	6	2	31
Значительная 5,7-2,8 (3,0-5,0 $\sigma$ )	1	4	22	6	33
Выраженная <2,8 (<5,0 $\sigma$ )	2	9	27	34	72
Итого	19	39	55	42	155

Установлено, что из 42 пациентов с МЦН III степени у 34 (81%) нарушения двигательной активности ресничек мерцательного эпителия характеризовались как выраженные, в том числе у 5 (12%) – за счет снижения их частоты биения, у 29 (69%) – вследствие тотальной акинезии или полной редукции ресничек. У 14% пациентов с МЦН III степени установлена значительная цилиарная дисфункция, и только у 5% зафиксирована умеренная степень снижения частоты колебания ресничек.

Из 55 больных с II степенью МЦН только в 11% случаев снижение частоты биения ресничек мерцательного эпителия было умеренным, у 40% пациентов отмечалась значительная, в 49% – выраженная степень снижения частоты биения ресничек. У 25 (45%) больных с выраженным нарушением двигательной функции мерцательного эпителия наблюдалось полное отсутствие цилиарной активности, вместе с тем среди больных с МЦН II степени количество случаев с такой морфофункциональной картиной было достоверно ниже, чем у пациентов с МЦН III степени ( $\chi^2_3=5,37$ ;  $p<0,05$ ).

Среди 39 больных с МЦН I степени в 51% установлена умеренная степень снижения частоты биения ресничек мерцательного эпителия, в 10% обнаружена значительная степень цилиарной дисфункции, а в 15% биения ресничек

мерцательного эпителия были в пределах «нормы». У 9 (23%) больных было обнаружено выраженное снижение частоты колебания ресничек, среди них у 4 (10%) – за счет полной акинезии.

Наиболее благоприятная морфофункциональная картина наблюдалась у больных БА с нормальной функцией МЦК. Среди последних в 68% преобладали пациенты с относительно высокой частотой биения ресничек мерцательного эпителия ( $\chi^2=5,15$ ;  $p<0,05$ ). У 3 (15,8%) больных выявлено умеренное снижение частоты биения ресничек, у 1 (5,2%) – значительная цилиарная дискинезия, у 2 (10,5%) – тотальная акинезия ресничек.

При исследовании корреляционных взаимосвязей между интегральным показателем МЦК и частотой биения ресничек мерцательного эпителия была установлена прямая зависимость ( $r=0,37$ ;  $p<0,01$ ). Достоверная взаимосвязь МЦК и частоты биения ресничек мерцательного эпителия определена у пациентов с отсутствием МЦН ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ).

Наряду с определением частоты биения ресничек мерцательного эпителия, мы выполняли оценку других типичных нарушений цилиарной функции: определяли зоны с различной частотой биения ресничек близлежащих клеток (динамическая гетерогенность); часто обнаруживали неритмичные и нестабильные по силе (или высоте замаха) колебания ресничек; нередко отмечали биение ресничек одной клетки с различной частотой, вплоть до полной кратковременной остановки (рис. 58, 59, 60, 61).

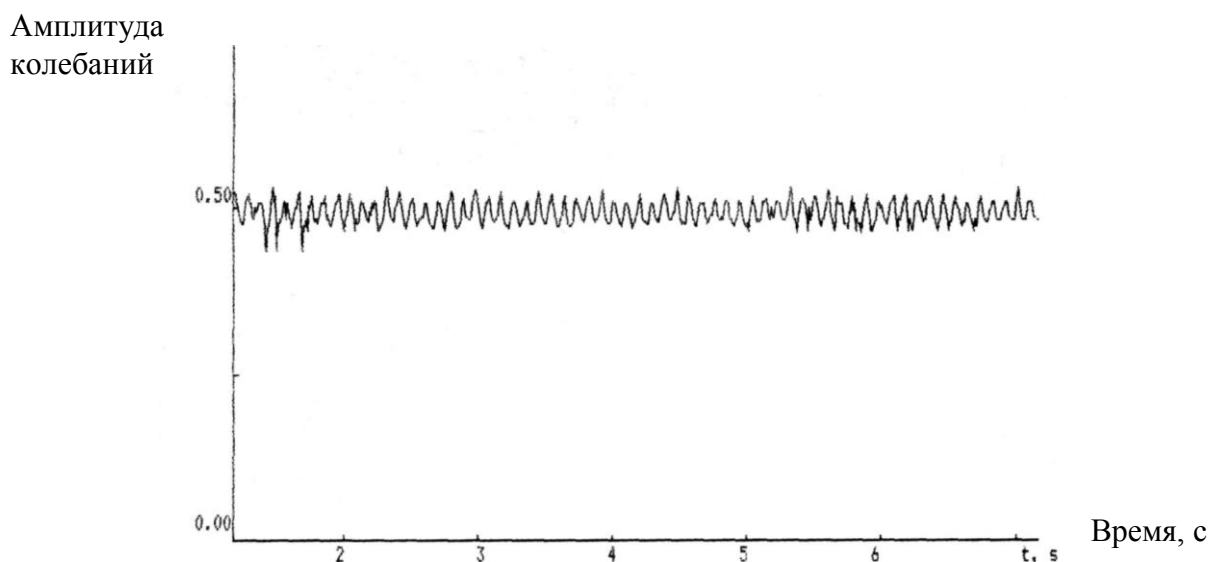


Рис. 58. Пациентка Т. Практически здорова. Биопсия со шпоры среднедолевого бронха. Запись двигательной активности мерцательного эпителия. Высокая стабильная частота колебания ресничек 10,4 Гц.

Амплитуда колебаний

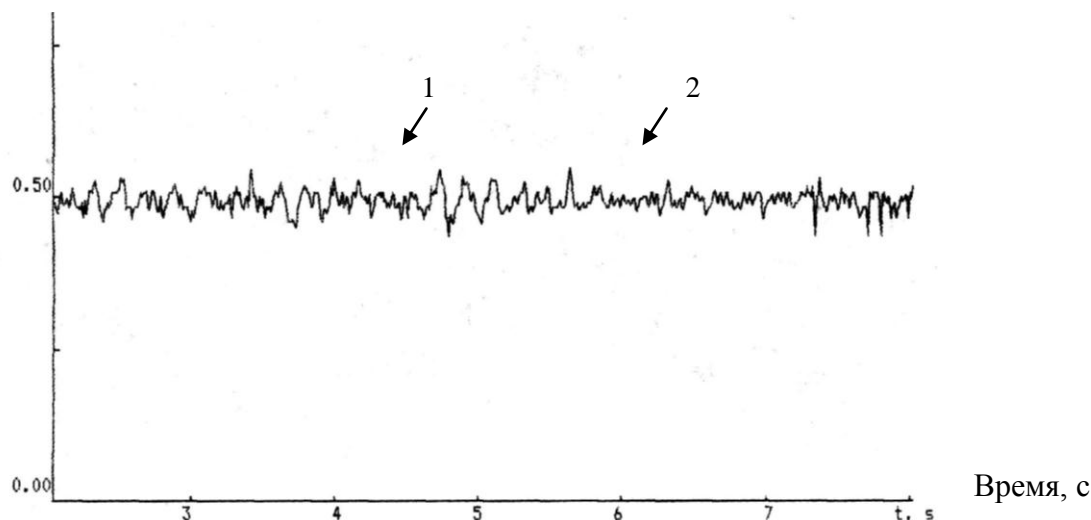


Рис. 59. Больная М. БА, легкое течение. Биопсия со шпору среднедолевого бронха. Запись двигательной активности мерцательного эпителия. Снижение средней частоты биения ресничек до 5,1 Гц. Хаотичное чередование высоких (1) и низких (2) пиков.

Амплитуда колебаний

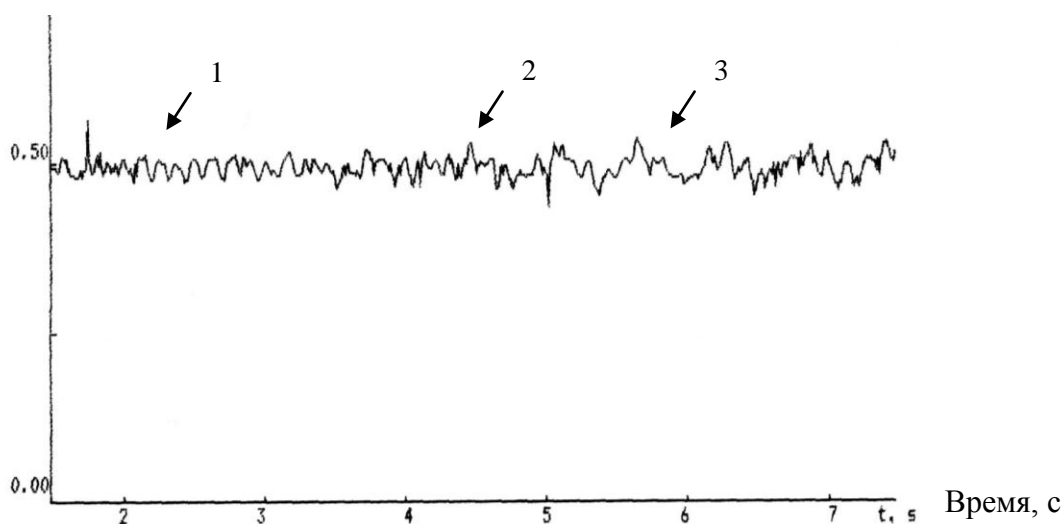


Рис. 60. Больной В. БА, средней тяжести. Биопсия со шпору среднедолевого бронха. Запись двигательной активности мерцательного эпителия. Снижение амплитуды колебаний (1). Хаотичное чередование высоких и низких пиков (2), наличие «провалов» – отсутствие биения на протяжении нескольких «зубцов» по времени (3). Средняя частота биения ресничек 4,2 Гц.



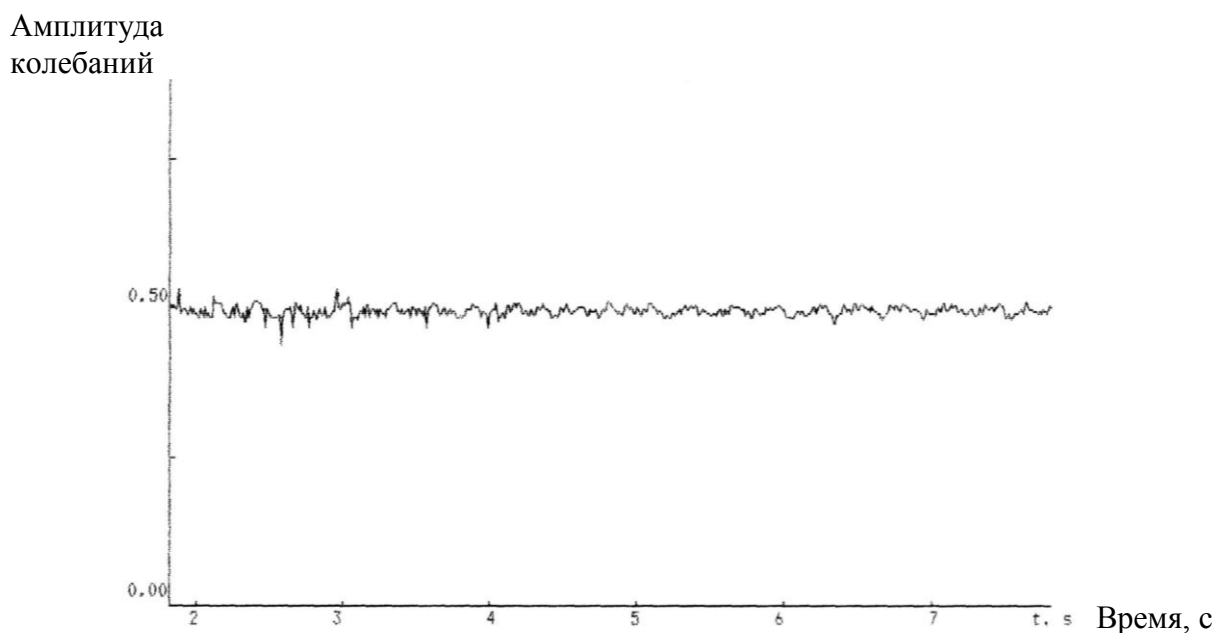


Рис. 61. Больной У. БА, тяжелое течение. Биопсия со шпоры среднедолевого бронха. Запись двигательной активности мерцательного эпителия. Крайне низкая амплитуда, снижение частоты биения ресничек до 3,2 Гц.

У здоровых, как правило, таких нарушений мы не обнаруживали. В выборках больных БА с различной степенью МЦН установлены существенные различия по еще одному критерию оценки двигательной активности мерцательного эпителия – дисметахронии (нарушение пространственной упорядоченности колебательных движений ресничек). У больных БА с отсутствием МЦН эти изменения в основном были локальными, в то время как у пациентов с нарушениями МЦК, особенно в 4-й группе, отмечалось преимущественно тотальное нарушение упорядоченности движений ресничек.

Тяжесть дисфункциональных нарушений в цилиарном аппарате мерцательного эпителия у больных астмой была связана с активностью воспаления слизистой оболочки бронхов. В общей совокупности пациентов между частотой биения ресничек мерцательного эпителия и значениями ИАЭ установлены тесные взаимоотношения ( $r=-0,51$ ;  $p<0,001$ ).

Известно, что эффективная деятельность МЦК возможна лишь при согласованном функционировании двух компонентов – реснитчатого аппарата мерцательного эпителия бронхов и секреторной системы дыхательных путей. В исследовании W.D. Bennett et al. (2001) у больных хроническим бронхитом установлено выраженное, статистически достоверное улучшение интегрального МЦК при пульмоноскintiграфии с  $^{99m}\text{Tc-Fe}_2\text{O}_3$  после ингаляции уридин 5'-трифосфата, оказывающего стимулирующее влияние на биение ресничек мерцательного эпителия и гидратацию слизи. В связи с этим можно допустить,

что у больных БА между этими функциональными системами имеется коррелятивная зависимость.

Установленные нами межфункциональные взаимосвязи, характеризующие зависимость цилиарной дисфункции мерцательного эпителия от повышения вязкости секрета бронхов, представляются вполне закономерными (табл. 53).

Таблица 53

**Зависимость цилиарной дисфункции от нарушений вязкоэластических свойств секрета бронхов**

Больные БА (n=118)					
Степень снижения частоты биения ресничек мерцательного эпителия	Степень повышения вязкоэластичности секрета				Итого
	Нет	Умеренная	Значительная	Выраженная	
Нет	12	4	2	-	18
Умеренная	5	18	7	2	32
Значительная	1	7	20	9	37
Выраженная	1	4	8	18	31
Итого	19	33	37	29	118

Среди больных БА установлена корреляционная взаимосвязь между частотой биения ресничек мерцательного эпителия и значениями времени релаксации секрета бронхов ( $r=-0,32$ ;  $p<0,01$ ).

Таким образом, формирование МЦН у больных БА тесно сопряжено с нарушением деятельности реснитчатого аппарата слизистой оболочки бронхов. Для большинства больных характерны снижение частоты биения ресничек мерцательного эпителия, акинезия, дисметахрония, динамическая гетерогенность. Степень выраженности цилиарной дискинезии зависит от нарушений физических свойств трахеобронхиального секрета и активности воспаления в дыхательных путях.

В общей совокупности 155 больных БА корреляционный анализ продемонстрировал наличие высокой достоверной зависимости МЦК от цилиарной активности мерцательного эпителия ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ), вязкоэластичности секрета бронхов ( $r=-0,30$ ;  $p<0,01$ ), активности воспалительного процесса в дыхательных путях ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ), которую математически можно выразить уравнениями регрессии:

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 23,0 - 85,0 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} + 1,8 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)}.$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от вязкоэластических свойств секрета и цилиарной активности реснитчатого аппарата мерцательного

эпителия. Регрессия объясняет 72% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99,9%.

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 24,0 - 0,15 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)} - 46,0 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} + 1,7 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)}.$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от активности воспалительного процесса в дыхательных путях и взаимодействия основных параметров, принимающих участие в реализации мукоцилиарной функции. Регрессия объясняет 78% дисперсии МЦК, значимость регрессии составляет 99,9%.

Для расширения возможности диагностики МЦН у больных БА предлагается вероятностная математическая модель, основанная на использовании дискриминантного анализа. Разделив больных БА на две группы – с наличием и отсутствием МЦН, мы провели дискриминантный анализ в указанных группах по исследованным выше параметрам. Достоверность различий выборок в двух группах по показателям частоты биения ресничек мерцательного эпителия, времени релаксации нити секрета и ИАЭ составила 100%. Разработаны дискриминантные уравнения:

$$d = 0,630 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} - 1,770 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-12,82). Мы пришли к заключению, что при  $d$  более (-12,82) у больных БА можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации составляет 8%.

$$d = 0,044 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)} + 0,60 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} - 1,641 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-11,09). Мы считаем, что при  $d$  более (-11,09) у больных БА можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации составляет 6%.

#### 2.2.5. Мукоцилиарный клиренс и функциональная активность

##### $\beta_2$ -адренергических рецепторов\*

Известно, что функция реснитчатого аппарата клеток находится под двойным контролем. Прямой – нейрогуморальный контроль, ответственный за частоту колебаний ресничек, – осуществляется путем  $\beta$ -адренергического механизма, реализуемого через цАМФ аксоном ресничек (Т.А. Wyatt et al., 2005). Опосредованный контроль основан на чувствительности мерцательного эпите-

\* В соавторстве с канд. мед. наук А.Б. Пироговым.

лия к механическим раздражителям, которые способствуют повышению концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и тем самым увеличивают содержание ионов  $Ca^{2+}$  в аксонеме ресничек (P. Satir, S.T. Christensen, 2007). В литературе имеются доказательства участия  $\beta$ -адренергических рецепторов в модулировании активности мукоцилиарной транспортной системы путем контроля на уровне дыхательных путей натрия и воды, секреции слизи, цилиарной активности мерцательного эпителия (T.J. Torphy, 1994; W. Busse et al., 1999; P.J. Barnes, 2001; D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005; P. Satir, S.T. Christensen, 2007).

У больных БА в формировании снижения эффективности эскалаторной функции сложной системы мукоцилиарного аппарата, кроме механизма индуцирования воспаления, бронхиальной гиперреактивности и нарушения проходимости дыхательных путей, существенная роль принадлежит проявлениям другого феномена – адренергического дисбаланса (Г.Б. Федосеев, 1995; Б.И. Шмушкович, 1997; F. Qing et al., 1997; E.R. Sutherland, R.J. Martin, 2003). Последний, с современных позиций, рассматривается в виде снижения  $\beta$ - и повышения  $\alpha$ -адренореактивности не только эффекторных клеток дыхательных путей, но и клеточных элементов периферической крови, как следствие воспаления или частого приема  $\beta_2$ -агонистов (T. Oguma et al., 2006).

Мы посчитали целесообразным дополнить результаты пульмоносцинтиграфического исследования мукоцилиарной системы информацией о характере и степени выраженности адаптивных реакций  $\beta$ -адренергических рецепторов у больных БА, что позволило, на наш взгляд, дать оценку межфункциональным корреляционным взаимоотношениям между показателями МЦК и  $\beta$ -адренергической рецепции. В исследование были включены 19 здоровых лиц и 92 больных БА, в том числе 24 пациента с легким течением астмы, 41 – среднетяжелой БА и 27 – с тяжелой астмой.

Для изучения функциональной активности  $\beta$ -адренергических рецепторов была использована модель  $\beta_2$ -адренорецепторного аденилатциклазного комплекса лимфоцитов периферической крови (Б.И. Шмушкович, 1997), поскольку прямое биохимическое изучение функции рецепторов в тканях бронхов в техническом и в методическом плане выполнить чрезвычайно затруднительно. Оценка функциональной способности  $\beta$ -адренергических рецепторов осуществлялась по уровню увеличения цАМФ в лимфоцитах периферической крови после стимуляции адреналином (совместно с канд. мед. наук А.Б. Пироговым). Забор крови проводили из локтевой вены. После инкубации в течение 10 мин. лимфоцитов с  $\beta$ -агонистом (адреналин  $10^{-6}$ М) с последующей остановкой

реакции нагреванием до 100°C в течение 3 мин., количество стимулированного цАМФ определяли радиоиммунологическим методом (пмоль/10<sup>6</sup> клеток) с использованием наборов фирмы «Амершам» (Великобритания) и жидкостного β-сцинтиллярного счетчика Rack-β 1217 (В.Н. Славнов, 1988). Показатели рассматривали на 3-4-е сутки в течение вводного периода, исследование повторяли через 12 и 48 недель от начала лечения. У здоровых лиц исследование проводили однократно.

В целом прирост цАМФ в лимфоцитах периферической крови после стимуляции адреналином у большинства больных БА в стадии обострения болезни оказался значительно более низким (48,7±2,1 пмоль/10<sup>6</sup> клеток), чем у здоровых лиц (72,1±3,6 пмоль/10<sup>6</sup> клеток). Десенситизация β-адренергических рецепторов выявлена преимущественно у больных тяжелой – 28,7±4,6 пмоль/10<sup>6</sup> клеток и среднетяжелой – 49,1±4,2 пмоль/10<sup>6</sup> клеток астмой (p<0,001 по сравнению с показателями в группе здоровых). При легком течении болезни средняя величина цАМФ оказалась сниженной в наименьшей степени (60,5±2,7 пмоль/10<sup>6</sup> клеток), хотя и отличалась от показателя в группе здоровых (p<0,05).

Функциональная способность β-адренергических рецепторов зависела от выраженности воспаления в дыхательных путях. В общей совокупности больных БА была установлена обратная взаимосвязь между показателями цАМФ и ИАЭ (r=-0,65; p<0,001). В значительной мере прослеживалась обратная зависимость содержания цАМФ от активности воспалительного процесса (ИАЭ) в группах больных с тяжелой (r=-0,56; p<0,01), среднетяжелой (r=-0,37; p<0,05) астмой, БА легкого течения (r=-0,43; p<0,05).

У больных БА от функциональной активности β-адренергических рецепторов во многом зависит состояние бронхиальной проходимости. В общей совокупности больных БА была установлена прямая связь между снижением уровня цАМФ и ОФВ<sub>1</sub> (r=0,44; p<0,01). Наиболее выраженной такая взаимосвязь была представлена в группе больных тяжелой астмой (r=0,64; p<0,001). В значительной мере прослеживалась связь ОФВ<sub>1</sub> и β-адренергической рецепции и в группе больных среднетяжелой БА (r=0,42; p<0,05). У пациентов с астмой легкого течения достоверной зависимости мы не обнаружили (r=0,12; p>0,05).

При корреляционно-регрессионном анализе функционирования МЦК и β-адренергической рецепции у обследованных больных был выявлен ряд закономерностей. Так, обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между выраженностью изменений показателей МЦК и цАМФ при средней степени тяжести заболевания (r=0,35; p<0,05) и тяжелой БА (r=0,60; p<0,01). Легкое течение

астмы не сопровождалось взаимосвязанными сочетаниями отклонений от «нормы» функционирования рассмотренных систем ( $r=0,09$ ;  $p>0,05$ ).

Нами был изучен характер влияния функционального состояния  $\beta$ -адренергических рецепторов на выраженность проявлений МЦН у больных БА. Обследовано 16 пациентов с нормальными показателями МЦК (1-я группа), 22 пациента с МЦН I степени (2-я группа), 31 с наличием МЦН II степени (3-я группа) и 23 больных астмой с МЦН III степени (4-я группа).

Таблица 54

**Средние значения содержания цАМФ в лимфоцитах периферической крови в группах больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели	Группы больных БА (n=92)				P <sub>1, 2, 3</sub>
	1-я (n=16)	2-я (n=22)	3-я (n=31)	4-я (n=23)	
цАМФ, пмоль/10 <sup>6</sup> кл	66,3±3,1*	56,4±2,9 p<0,05	43,6±4,0 p<0,001	26,1±3,2 p<0,001	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01

*Примечание:* p – уровень значимости различий показателей по отношению к 1-й группе; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий показателей между 2-й и 3-й группами, p<sub>2</sub> – между 2-й и 4-й группами, p<sub>3</sub> – между 3-й и 4-й группами; \* – нет различий по отношению к здоровым лицам.

Как следует из данных табл. 54, у пациентов с нормальными показателями МЦК средние значения цАМФ статистически достоверно не отличались от параметров цАМФ у здоровых лиц ( $p>0,05$ ). У больных БА с наличием МЦН суммарные значения показателей цАМФ в лимфоцитах периферической крови составили  $41,2\pm 3,8$  пмоль/10<sup>6</sup> клеток и были значительно ниже, чем у больных с отсутствием МЦН и здоровых лиц ( $p<0,001$ ). Между тем уже у больных с умеренным снижением МЦК имелась достоверная ( $p<0,05$ ) тенденция к снижению функциональной способности  $\beta$ -адренергических рецепторов. При наличии МЦН наиболее низкие показатели цАМФ зарегистрированы у пациентов в 4-й и 3-й группах. У больных с МЦН III степени установлена наиболее выраженная взаимосвязь МЦК и  $\beta$ -адренергической рецепции ( $r=0,79$ ;  $p<0,001$ ), тесная зависимость зафиксирована у пациентов в 3-й группе ( $r=0,47$ ;  $p<0,01$ ). Менее выраженная корреляционная зависимость между МЦК и  $\beta$ -адренергической рецепцией установлена у больных с МЦН I степени ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ). У пациентов с отсутствием МЦН такая корреляционная взаимосвязь была значительно ниже уровня статистической значимости ( $r=0,06$ ;  $p>0,05$ ).

Учитывая важную роль  $\beta$ -адренергических рецепторов в регуляции работы мукоцилиарного транспорта, мы провели оценку корреляционной зависи-

мости между цилиарной функцией мерцательного эпителия бронхов, вязкоэластическими свойствами секрета и  $\beta$ -адренергической рецепцией. При анализе корреляционной взаимосвязи между снижением частоты биения ресничек мерцательного эпителия и  $\beta$ -адренергической рецепцией установлена высокая прямая корреляция этих показателей у больных в 4-й ( $r=0,53$ ;  $p<0,01$ ) и 3-й ( $r=0,51$ ;  $p<0,01$ ) группах, у пациентов с нарушением МЦК I степени достоверной взаимосвязи не выявлено ( $r=0,22$ ;  $p>0,05$ ). Ниже уровня статистической значимости такая корреляционная взаимосвязь была и у пациентов с нормальными значениями МЦК ( $r=0,28$ ;  $p>0,05$ ). В общей совокупности пациентов с БА корреляция между изучаемыми показателями была достоверной ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ )

При исследовании степени выраженности корреляционных взаимосвязей между  $\beta$ -адренергической рецепцией и вязкоэластическими свойствами секрета бронхов установлена обратная зависимость повышения времени релаксации нити секрета и снижения цАМФ в группах больных с МЦН III ( $r=-0,42$ ;  $p<0,01$ ) и II ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ) степеней, а среди пациентов с МЦН I степени такие взаимоотношения не были достоверными ( $r=-0,25$ ;  $p>0,05$ ). У пациентов с нормальными значениями МЦК подобная корреляционная взаимосвязь была также ниже уровня статистической значимости ( $r=0,07$ ;  $p>0,05$ ). Тем не менее в общей совокупности больных БА корреляция  $\beta$ -адренергической рецепции и вязкоэластических свойств секрета бронхов оказалась высокой ( $r=-0,35$ ;  $p<0,01$ ).

Таким образом, наши исследования подтверждают наличие известной при БА зависимости состояния бронхиальной проходимости от функциональной способности  $\beta$ -адренергических рецепторов. В свою очередь дисфункциональные нарушения  $\beta$ -адренергических рецепторов тесно связаны с выраженностью воспалительного процесса в дыхательных путях и тяжестью течения астмы. Результаты исследования особенностей взаимодействия МЦК и  $\beta$ -адренергической рецепции указывают на существенную роль данных индукторов бронхиальной проходимости в формировании глубины и степени тяжести заболевания. Наиболее демонстративными являются взаимосвязанные отклонения от «нормы» показателей клиренса бронхиального секрета и функциональной активности аденилатциклазной системы лимфоцитов периферической крови при тяжелой и среднетяжелой БА. Формирование МЦН у больных БА тесно связано с десенситизацией  $\beta$ -адренергических рецепторов, которая является участником процессов нарушения регуляции деятельности различных клеток эпителия и бронхиальных желез, что в определенной мере приводит к угнетению работы реснитчатого аппарата слизистой оболочки бронхов и изменению физических свойств трахеобронхиального секрета.

### 2.3. Обоснование комплексного подхода к диагностике мукоцилиарной недостаточности в клинической практике

Для изучения роли структурных морфологических нарушений в тяжести МЦН была создана модель из 92 больных БА, которым выполнен полный комплекс радионуклидной, эндоскопической и морфофункциональной диагностики. Группы больных были сформированы в зависимости от выраженности функциональных проявлений недостаточности МЦК. В 1-ю группу вошли 14 (15,2%) больных с отсутствием МЦН, во 2-ю – 20 (21,7%) пациентов с наличием МЦН I степени; 3-ю составили 38 (41,3%) больных с МЦН II степени, 4-я группа состояла из 20 (21,7%) пациентов с МЦН III степени.

В общей совокупности больных показатели интегрального МЦК были более низкими по сравнению с параметрами здоровых лиц ( $25,7 \pm 2,4$  и  $45,9 \pm 1,1$  за 1 час соответственно,  $p < 0,001$ ). Снижение МЦК носило прогрессирующий характер в зависимости от тяжести течения астмы. Так, крайне низкие значения МЦК у больных тяжелой БА достоверно отличались от показателей как у пациентов с легким течением астмы ( $17,6 \pm 3,8$  и  $37,2 \pm 2,9\%$  за 1 час соответственно;  $p < 0,001$ ), так и у больных БА средней тяжести ( $30,4 \pm 1,6\%$  за 1 час;  $p < 0,001$ ). При тяжелой астме из 20 пациентов у 14 (70%) установлена МЦН III степени, у 5 (25%) больных – II степени ( $\chi^2 = 8,52$ ;  $p < 0,01$ ) и лишь у 1 (5%) – МЦН I степени. Среди 48 больных среднетяжелой БА III степень МЦН наблюдалась у 6 (12,5%) пациентов, у 31 (65%) – МЦН II степени ( $\chi^2 = 33,78$ ;  $p < 0,001$ ), I степень МЦН установлена у 11 (23%) больных. Из 24 пациентов с легким течением астмы III степень МЦН не выявлена ни у одного больного, МЦН II степени определялась у 2 (8%) пациентов, в 8 (33%) случаях зарегистрирована МЦН I степени, а у 14 (58%) больных МЦН отсутствовала.

Выраженность нарушений МЦК у больных БА в значительной мере отражала тяжесть морфофункциональной перестройки дыхательных путей.

Нарастание тяжести МЦН было обусловлено снижением функциональной способности ресничек мерцательного эпителия, наряду с избыточной вязкостью секрета бронхов, при этом у пациентов с выраженным угнетением скорости МЦК установлены максимальные проявления такого дисбаланса (табл. 55).

Так, среди пациентов 4-й группы у 14 (70%) снижение цилиарной активности мерцательного эпителия было расценено нами как выраженное (менее 2,8 Гц), у остальных 6 (30%) – как значительное (в интервале 5,7-2,8 Гц). В этой же группе у 8 (40%) обследованных установлено выраженное повышение вязкоэластических свойств секрета бронхов (время релаксации более 0,077 с) и у



12 (60%) – значительное (время релаксации в пределах от 0,059 до 0,077 с). У больных 3-й группы только в 4 (10,5%) случаях снижение частоты колебания ресничек мерцательного эпителия было умеренным (в интервале от 7,5 до 5,6 Гц), у 25 (65%) отмечалась значительная, в 9 (24%) случаях – выраженная цилиарная дискинезия. При этом умеренное повышение вязкоэластических свойств секрета (время релаксации в интервале от 0,044 до 0,058 с) было установлено в 5 (13%) случаях, значительное – у 27 (71%) пациентов и выраженное – у 6 (16%) больных. Противоположная картина наблюдалась во 2-й группе, где у 12 (60%) преобладало умеренное снижение частоты биения ресничек мерцательного эпителия, в 3 (15%) случаях обнаружена значительная цилиарная дискинезия, а у 5 (25%) пациентов реснички мерцательного эпителия функционировали с нормальной частотой (более 8,0 Гц). Здесь же у 6 (30%) больных значения времени релаксации секрета были в нормальных интервалах (от 0,015 до 0,043 с), у 11 (55%) установлено умеренное, а у 3 (15%) – значительное повышение вязкоэластических свойств секрета. У больных 1-й группы в 6 (43%) случаях определялась нормальная частота колебания ресничек мерцательного эпителия, у 8 (57%) была установлена умеренная цилиарная дисфункция, у 9 (64%) установлены нормальные значения времени релаксации нити секрета, у 5 (36%) повышение вязкоэластических свойств секрета было умеренным.

Таблица 55

**Сравнительная характеристика средних значений показателей МЦК, частоты биения ресничек мерцательного эпителия, времени релаксации секрета бронхов и ИАЭ в группах больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=38)	4-я группа (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 мерцательного эпителия, Гц	7,19±0,25	5,31±0,74*	4,46±0,60**	2,33±0,21***
Время релаксации нити 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	24,8±4,7*	44,2±4,5***	55,2±3,4***

*Примечание:* здесь и далее \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – уровень значимости различий показателей с больными 1-й группы.

Степень МЦН была сопряжена с активностью воспаления в дыхательных путях. Гиперемия, отечность слизистой оболочки, гиперсекреция (ИАЭ более 55% от макс.) превалировали в эндоскопической картине у 18 (90%) больных

4-й группы и у 25 (66%) пациентов 3-й группы. У больных 2-й группы такая интенсивность воспаления отмечена только в 4 (20%) случаях, у 14 (70%) пациентов воспаление имело умеренный характер (ИАЭ в пределах 22,0-44,0% от макс.), а у 2 (10%) больных отсутствовало. У 10 (71%) пациентов 1-й группы воспаления не обнаружено, у 4 (29%) определена его умеренная интенсивность.

Установлена зависимость МЦН от тяжести структурных морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов (табл. 56).

Таблица 56

**Сравнительная характеристика средних значений некоторых морфометрических показателей бронхобиоптатов в группах больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=38)	4-я группа (n=20)
Высота реснитчатой каймы мерцательного эпителия, мкм	6,15±0,22	4,97±0,18*	3,47±0,32**	2,16±0,35***
Высота эпителия, мкм	26,6±1,8	31,9±1,2*	37,2±2,7**	36,6±4,1*
Толщина базальной мембраны, мкм	3,25±0,19	3,38±0,13	4,09±0,34*	8,03±0,51***

Так, более или менее нормальный план строения слизистая оболочка имела у 11 (79%) пациентов 1-й группы и у 10 (50%) 2-й группы: эпителий местами приобретал переходный характер, содержал большое количество бокаловидных клеток, базальная мембрана была утолщена, встречались участки с многослойным эпителием. У 12 (86%) больных 1-й группы реснитчатая кайма сохранялась полностью, а у 2 (14%) обнаружены участки ее разрежения. Среди больных 2-й группы наличие разреженной каймы наблюдалось у 17 (85%) обследованных, у остальных 3 (15%) отмечалось полное отсутствие мерцательного эпителия на фоне плоскоклеточной метаплазии. Последняя была характерна для 20 (53%) больных 3-й группы, при этом участки метаплазии чередовались с зонами полной десквамации эпителия или областями с относительно нормальным его строением. У 11 (29%) пациентов 3-й группы наблюдалась полная десквамация эпителия. Только у 7 (18%) больных в указанной группе эпителий находился в стадии гиперсекреции при практически сохраненном плане строения. В 4-й группе в 3 (15%) случаях отмечена полная десквамация эпителия, у 12 (60%) больных эпителий был метаплазирован, реснитчатая кайма отсутствовала. В стадии метаплазии реснички обнаружены в единичных случаях на фоне полного разрежения реснитчатой каймы. У 5 (25%) больных 4-й группы выявлены участки с сохранившимся мерцательным эпителием.

Несмотря на такую разнообразную морфологическую картину, в общей совокупности больных БА выявлена достоверная взаимосвязь между МЦК и высотой реснитчатой каймы ( $r=0,24$ ;  $p<0,05$ ), толщиной базальной мембраны ( $r=-0,33$ ;  $p<0,01$ ), высотой эпителиального пласта ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие высокой достоверной зависимости МЦК от активности воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов ( $r=-0,45$ ;  $p<0,001$ ), выраженности цилиарной дискинезии ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ) и повышения вязкоэластических свойств секрета бронхов ( $r=-0,29$ ;  $p<0,01$ ). На наш взгляд, установленные корреляции в полной мере отражают характер взаимоотношений состояния функции МЦК и тяжести воспалительных и перестроечных процессов в дыхательных путях у больных БА, что не противоречит результатам исследований других авторов (N.H.T. Ten Hacken et al., 2003; H. Nagai, 2005; A. James, 2005). Мы считаем, что МЦН – чувствительный функциональный «индикатор неблагополучия» состояния дыхательных путей у больных БА, поскольку тяжесть МЦН тесно связана с выраженностью воспаления и ремоделирования бронхов. На наш взгляд, своевременная диагностика МЦН может быть существенным дополнительным критерием оценки характера течения астмы.

С учетом указанных корреляций построено уравнение регрессии:

$$\text{МЦК (\% за 1 час)} = 23,0 - 84,0 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} + 1,80 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)} + 0,64 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)}.$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от вязкоэластических свойств секрета и морфофункционального состояния реснитчатого аппарата бронхов. Полученная регрессия объясняет 83,4% дисперсии МЦК. Значимость регрессии составляет 99%.

Таблица 57

### Различия средних значений показателей в выборках больных БА с наличием и отсутствием МЦН

Показатели	Наличие МЦН	Отсутствие МЦН	p
МЦК, % за 1 час	28,4±2,0	40,7±1,4	<0,001
Время релаксации нити секрета, с	0,063±0,009	0,027±0,008	<0,01
Частота биения ресничек эпителия, Гц	4,05 ±0,43	7,19±0,25	<0,001
ИАЭ, % от макс.	42,8 ±4,9	13,3±1,6	<0,001
Высота реснитчатой каймы, мкм	3,48 ±0,35	6,15 ±0,22	<0,001
Высота эпителия, мкм	36,1 ±2,7	26,6 ±1,8	<0,01
Толщина базальной мембраны, мкм	5,22 ±0,30	3,25 ±0,19	<0,001

При разделении общей совокупности больных БА на две выборки – с наличием и отсутствием МЦН – между ними были установлены статистически достоверные различия по параметрам скорости МЦК, активности эндобронхита, частоте биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, вязкоэластических свойств секрета бронхов, высоте реснитчатой каймы, высоте эпителиального пласта, толщине базальной мембраны (табл. 57).

В результате дискриминантного анализа, проведенного в выборках больных БА с наличием и отсутствием МЦН, достоверность различия по указанным выше параметрам составила 99,9%, что позволило разработать способ диагностики МЦН. Применяя данную вероятностную модель диагностики, можно условно установить наличие или отсутствие МЦН, не используя радиоаэрозольный метод определения МЦК. Диагностика осуществляется решением дискриминантного уравнения:

$$d = 0,075 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)} + 11,870 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} - 2,167 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)} + 0,447 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} + 0,094 \times \text{высота эпителия (мкм)} - 0,381 \times \text{толщина базальной мембраны (мкм)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-10,17). Мы пришли к выводу, что при  $d$  менее (-10,17) можно судить об отсутствии МЦН, при  $d$  более (-10,17) у больных БА предполагается наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации составляет 4,7%.

Для повседневной клинической практики можно использовать более доступное с методической точки зрения уравнение следующего вида:

$$d = -0,62 \times \text{высота эпителия (мкм)} + 11,095 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} - 2,637 \times \text{толщина базальной мембраны (мкм)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой 12,40. Мы пришли к выводу, что при значении  $d$  более 12,40 можно диагностировать отсутствие МЦН, при значении  $d$  менее 12,40 у больных БА предполагается наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации составляет 14,6%.

**Глава 3. Клинико-морфункциональная характеристика эффективности базисной терапии у больных бронхиальной астмой с позиции нарушений функционирования мукоцилиарной системы**

**3.1. Механизмы формирования терапевтической резистентности у больных бронхиальной астмой**

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, разработке методов диагностики и лечения БА, это заболевание остается одной из важнейших проблем пульмонологии как в России, так и во всем мире вследствие широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни больных (Г.Б. Федосеев, 1988, 2003; А.Г. Чучалин, 2001, 2004, 2005, 2007; Н.П. Княжеская, 2002; J. Bousquet et al., 2000; G.V. Marks, 2005; E.D. Bateman et al., 2007, 2008; GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009).

В качестве первостепенных причин смерти у большинства больных следует назвать недостаточную базисную противовоспалительную терапию и несвоевременно оказанную неотложную помощь при фатальном обострении астмы (И.А. Демко и соавт., 2008; M. Masoli et al., 2004). Важность достижения полного или частичного контроля астмы неоднократно обсуждалась во многих отечественных и зарубежных публикациях (А.Н. Цой, В.В. Архипов, 2004; Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, 2006; Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова, 2008; Б.А. Черняк, И.И. Воржева, 2008; E.D. Bateman et al., 2004, 2007; S. Pedersen et al., 2007). Принято считать, что основными составляющими контроля над БА являются своевременная диагностика астмы и сопутствующих заболеваний, подбор и назначение адекватной терапии для достижения и длительного поддержания контроля над симптомами БА, элиминационные мероприятия и меры по сокращению контакта с аллергенами и другими триггерами, приверженность лечению и правильная техника ингаляционной терапии, отказ от курения, сотрудничество между пациентом и врачом, обучение пациента (А.Н. Цой, В.В. Архипов, 2004; С.Н. Авдеев, 2005; Н.М. Ненашева, 2008; R. Aalbers et al., 2004; J.H. Lee et al., 2007; L. Vjermer, 2007).

Вместе с тем результаты широкомасштабных международных популяционных исследований свидетельствуют, что хороший контроль над основными симптомами БА достигается лишь у 5% больных (K.F. Rabe et al., 2000; M.J. Zitt, 2005). Международные и отечественные исследования последних лет демонстрируют, что число больных с полным или частичным контролем заболева-

ния не превышает 50%, остальные пациенты имеют неконтролируемое течение астмы (Л.М. Огородова и соавт., 2006; О.С. Кобякова и соавт., 2006; В.В. Архипов и соавт., 2007; А.Ф. Иванов, Б.А. Черняк, 2007; Н.М. Ненашева, 2008; E.D. Bateman et al., 2004, 2007, 2008; K.F. Rabe et al., 2006; G. Johansson et al., 2006; P.L. McCormack, K.A. Lyseng-Williamson, 2007).

Термин «неконтролируемая астма» подразумевает отсутствие контроля над симптомами болезни по любым причинам. С клинических позиций неудовлетворительный контроль БА обусловлен многими факторами, которые могут зависеть как от пациента, так и от врача. К факторам, препятствующим достижению контроля астмы и зависящим от больного, относят низкий уровень знаний пациента о своем заболевании, методах и способах его лечения; неадекватную оценку контроля БА; низкий уровень ожиданий от лечения; недостаточную ответственность к назначенной терапии; неправильную технику ингаляции; несоблюдение элиминационных мероприятий; нежелание постоянно поддерживать фармакотерапию; страх перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарств. К факторам, препятствующим достижению контроля астмы и зависящим от врача, относят неадекватную оценку контроля заболевания; назначение неадекватной противовоспалительной фармакотерапии; низкий уровень ожиданий от лечения; несоблюдение Национальных и Международных рекомендаций по фармакотерапии БА; частую замену одного препарата другим (Л.М. Огородова и соавт., 2001, 2002; Н.М. Ненашева, 2008; S. Pedersen et al., 2007; R.A. Rojas et al., 2007; N.C. Barnes et al., 2007). Отсутствие контроля над воспалением ведет к прогрессированию болезни, инвалидизации и вероятности перехода к следующей необратимой стадии процесса – ХОБЛ (Е.И. Шмелев, 2008; Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова, 2008; F.C. Sciurba, 2004).

Следует обратить внимание на то, что неконтролируемая БА – понятие неоднородное, включающее ряд клинически гетерогенных синдромов, единственным объединяющим признаком которых служит отсутствие контроля над симптомами болезни. Хотя у подавляющего большинства пациентов отсутствие контроля обусловлено неадекватной терапией астмы, некоторые фенотипы неконтролируемой БА, возникающие при, казалось бы, хорошо спланированной терапии, имеют в документах GINA специальные наименования вследствие особенностей механизмов их формирования. Так, существует понятие «сложная, или терапевтически резистентная астма», которая может быть определена как неконтролируемая БА, не отвечающая на оптимальную терапию, несмотря на применение высоких доз (2000 мкг/сут по беклометазона дипропионату)

ИГКС. Такая астма диагностируется у 10-20% пациентов (S.E. Wenzel, 2003; ENFUMOSA Study Group, 2003; C.M. Dolan et al., 2004). В свою очередь, выделяют несколько разновидностей «сложной» астмы, обладающих значительной клинической гетерогенностью (J. Kiley et al., 2007). Под «фатальной БА» подразумевают фатальные или близкие к фатальным обострения астмы, требующие реанимационных мероприятий из-за развития гиперкапнии, респираторного ацидоза или пневмоторакса. «Хрупкая», или «нестабильная» БА (*brittle asthma*) характеризуется двумя вариантами: со значительной вариабельностью ПСВ (более 40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за 6-месячный период) на фоне применения высоких доз ИГКС; или проявлениями интермиттирующей тяжелой БА в виде внезапных острых приступов, развившихся в течение менее трех часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции легких или хорошо контролируемой БА. Понятие «хроническая сложная астма» характеризуется постоянной бронхиальной обструкцией, значительно влияющей на качество жизни больного и требующей системной терапии кортикостероидами, при этом острые тяжелые обострения наблюдаются относительно редко. Термин «хроническая тяжелая астма» включает несколько вариантов тяжелого течения БА – такие как «рефрактерная» астма, «стероидозависимая» астма, «трудноконтролируемая» астма (*difficult-to-control*), «нестабильная» астма и «бронхиальная астма с необратимой обструкцией» (ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma, 1999; J.H. Lee et al., 2007). Пациенты с атопической тяжелой астмой и IgE-опосредованным ответом, в том числе и принимающие СГКС, представляют собой тот фенотип, для которого была показана эффективность применения анти-IgE-моноклональных антител в отношении снижения доз ИГКС или СГКС, необходимых для контроля заболевания (А.Г. Чучалин, 2007).

Кроме того, отдельно выделяют «стероидозависимую», «стероидорезистентную» формы неконтролируемой БА и ряд других, обусловленных эндогенными причинами снижения контроля астмы и находящихся вне социально-экономической сферы и комплаентности (Л.М. Огородова и соавт., 2001; ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma, 1999; P.J. Barnes, 2004). Так, к доказанным в настоящее время эндогенным механизмам формирования отсутствия контроля над симптомами болезни относят наличие сниженной чувствительности к кортикостероидам (как промежуточный этап вторичной кортико-стероидной резистентности) и собственно кортико-стероидную резистентность, генетически детерминированные индивидуально высокие темпы развития вос-

паления, неуправляемую бронхиальную гиперреактивность. В настоящее время кортикостероидная резистентность делится на два типа: относительно редко встречающаяся первичная резистентность (тип II), обусловленная генетическим дефектом (мутация последовательности, кодирующей гормон-связывающий домен кортикостероидного рецептора) и вторичная (тип I), приобретенная в процессе лечения и в большинстве случаев обратимая (В.И. Трофимов и соавт., 2008; E. Irusen et al., 2002; P.J. Bray, R.G. Cotton, 2003). Исследования S. Peder- sen et al. (2007) продемонстрировали, что у женщин и пациентов, прежде не принимавших ИГКС, на 65 и 55% соответственно была выше возможность достичь как минимум хорошо контролируемой БА, нежели у мужчин и у больных, получавших ИГКС ранее.

Причиной снижения контроля над симптомами астмы может служить и частое регулярное применение ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов, в результате чего развивается толерантность к ним за счет чрезмерного накопления цАМФ и инактивации  $\beta$ -адренергических рецепторов. Излишне интенсивная стимуляция  $\beta$ -адренергических рецепторов способствует развитию десенситизации (снижению чувствительности рецепторов в результате их разобщения с G-протеином и аденилатциклазой), а при сохранении избыточной стимуляции происходит уменьшение числа  $\beta$ -адренергических рецепторов на поверхности клетки (А.С. Соколов и соавт., 1997). Регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов в высоких дозах может маскировать развивающееся обострение, в том числе и фатальное, тем самым задерживая начало или усиление противовоспалительной терапии (С.Р. Van Shayck et al., 2002).

Кроме того, десенситизация  $\beta$ -адренергических рецепторов тесно связана с воспалением в дыхательных путях и тяжестью ремоделирования бронхов. В экспериментальных опытах показано уменьшение количества  $\beta$ -адренергических рецепторов и концентрации базального и стимулированного  $\beta_2$ -агонистом уровней цАМФ при воздействии на них провоспалительных медиаторов – фактора активации тромбоцитов и цистеиновых лейкотриенов (Т. Oguma et al., 2006).

Индивидуальную вариабельность ответа на  $\beta_2$ -агонисты и развития толерантности к бронходилатации связывают с генетическим полиморфизмом генов  $\beta$ -адренергических рецепторов, в частности гена  $ADRB_2$ . Изменение аминокислотной последовательности  $\beta$ -адренергических рецепторов (перемещение аминокислот в 16-й и 27-й позициях генов) оказывает негативное влияние на течение БА и эффективность лечения (Н.В. Васьковский и соавт., 2006; В.И. Трофимов и соавт., 2008; В. J. Lipworth et al., 2002; D.W. McGraw, S.B. Liggett, 2005).



В клинической практике механизмы, за счет которых происходит снижение уровня фармакотерапевтического контроля астмы, часто являются взаимодополняющими (Л.М. Огородова и соавт., 2001, 2004). Так, в идеале полный контроль должен означать не только устранение симптомов и нормализацию функции легких, но и отсутствие воспаления в дыхательных путях, которое может приводить к бронхиальной гиперреактивности и без явных клинических симптомов (L.P. Boulet, 2003). Однако воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и ремоделирование бронхов наблюдаются не только у больных с тяжелой и среднетяжелой астмой, но и у пациентов с легкой формой болезни, у которых они характеризуются лишь меньшей выраженностью и нередко отсутствием клинических проявлений (R.M. Pascual, S.P. Peters, 2005). Вместе с тем известно, что на долю пациентов с легкой БА приходится около 40% госпитализаций по поводу обострения, причиной чего является переоценка больными контроля над своим заболеванием и использование только симптоматического лечения (Н.М. Ненашева, 2008).

Другим примером сочетанного воздействия различных факторов на течение БА является исследование S. Pedersen et al. (2007), в котором установлено, что у курильщиков или бывших курильщиков с неконтролируемым течением БА был значительно ослаблен ответ на лечение ИГКС. Доказано, что у курильщиков происходит повреждение фенотипов воспалительных клеток дыхательных путей, изменения в соотношении  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкокортикоидных рецепторов, снижение активности деацетилазы гистонов, уменьшение количества рецепторов к кортикостероидам, отмечается сниженный аффинитет лигандов к кортикостероидам, ослабевает способность кортикостероидов связываться с ДНК или повышается экспрессия воспалительных факторов транскрипции, взаимодействующих с комплексом кортикостероид-ДНК (G.W. Chalmers et al., 2002; D.S. Postma, H.M. Voezen, 2004). Кроме того, у курильщиков наблюдаются выраженное ремоделирование и обструкция дыхательных путей. Так, J.H. Lee et al. (2007) в проспективном обсервационном трехлетнем исследовании пациентов с тяжелой и трудно поддающейся лечению БА (TENOR) связывают развитие персистирующей обструкции дыхательных путей с активным курением или курением в прошлом, при этом риск возникновения персистирующей обструкции у этих пациентов был в четыре раза выше, чем у некурящих больных БА.

Дискуссия в мировой литературе, касающаяся различных факторов, predisposing к неконтролируемому течению астмы и способных приводить к тяжелому обострению заболевания, не прекращается до настоящего времени

R.M. Pascual, S.P. Peters (2005) рассматривают воспаление, бронхиальную обструкцию и гиперреактивность в качестве характерных фенотипических особенностей астмы, которые при длительном течении болезни и неадекватной терапии приводят к прогрессирующей потере функции легких. Воспаление, опосредованное эффекторными клетками, особенно эозинофилами, модулирует функцию фибробластов и миофибробластов, и изменяет композицию матрикса стенки дыхательных путей. По мнению авторов, понятие о ремоделировании бронхов, включающее в себя нарушение структуры и функции гладких мышц, эпителия, кровеносных сосудов, подслизистых желез, могло бы частично объяснить прогрессивную потерю функции легких.

В основе неконтролируемой астмы многие авторы рассматривают феномен бронхиальной гиперреактивности, являющийся узловым звеном патогенеза БА (Ю.С. Ландышев, 2006; А.Ф. Иванов, Б.А. Черняк, 2007; K. Mitsuta et al., 2001; С. Ward et al., 2002; Р.К. Jeffery, 2004; J.K. Bentley, M.B. Hershenson, 2008). Считается, что выраженность бронхиальной гиперреактивности коррелирует с тяжестью заболевания, частотой проявления симптомов и потребностью в терапии. Так, А.Ф. Иванов и Б.А. Черняк (2007) установили, что при неконтролируемой БА у 57% больных бронхиальная гиперреактивность, оцениваемая в ингаляционном тесте по провокационной дозе метахолина, соответствовала высокому уровню, у пациентов с хорошим контролем выраженная бронхиальная гиперреактивность определялась только в 9% случаев.

Механизмы, ответственные за формирование бронхиальной гиперреактивности, связывают в основном с индивидуальной повышенной чувствительностью и провоспалительным действием факторов внешней среды, способствующих возникновению бронхиальной гиперреактивности даже у здоровых людей (A.S. Jang et al., 2003). В последнее время полагают, что бронхиальная гиперреактивность и курение являются общими факторами риска БА и ХОБЛ (D.S. Postma, H.M. Voezen, 2004). Показано, что систематическое курение у больных с неаллергической формой астмы приводит к снижению легочной функции, возникновению необратимой обструкции дыхательных путей, быстрой хронизации процесса и возникновению эмфиземы, т.е. формированию ХОБЛ (J.M. Vonk et al., 2003). Дополнительным фактором, способным влиять на усиление реактивности дыхательных путей как при БА, так и при ХОБЛ, может являться персистирующая бактериальная или вирусная инфекция (Н.Ф. Туманова-Пономарева, Е.И. Шмелев, 2006; N.G. Papadopoulos et al., 2002; T.F. Murphy, 2006). Как считают L.G. Wood et al. (2007), у 25% больных БА

бронхиальная обструкция, частые обострения и отсутствие контроля над симптомами связаны с постоянными вирусными атаками. По мнению R.C. Gualano et al. (2006), вирусная инфекция дыхательных путей является важным фактором, способствующим развитию ремоделирования.

Внутренними пусковыми механизмами, способными непосредственно повлиять на формирование бронхиальной гиперреактивности при БА, могут быть изменения в геометрии дыхательных путей вследствие всевозможных причин, атопия и отягощенная наследственность (D.R. Taylor et al., 2005). Считается, что некоторые области гена, кодирующего  $\beta$ -адренергические рецепторы, могут быть связаны с различными фенотипами астмы и влиять на формирование гиперреактивности дыхательных путей (A.A. Litonjua, 2006). Имеются сведения, что полиморфизм T-Vet гена, ответственного за эозинофильное и лимфоцитарное воспаление, способен вносить вклад в формирование бронхиальной гиперреактивности при БА (B.A. Raby et al., 2006).

Повышенная чувствительность и реактивность дыхательных путей тесно связана с воспалением в бронхах. Как считают E.J. Morcillo, J. Cortijo (2006), деструкция и десквамация эпителия, гипертрофия железистых клеток, гиперплазия желез, гиперпродукция слизи, нарушение МЦК вносят значительный вклад в формирование и прогрессирование бронхиальной гиперреактивности. В исследовании Л.В. Капилевич и соавт. (2005) показано, что при сенсibilизации морских свинок овальбумином эпителий утрачивает способность модулировать ответные реакции гладких мышц дыхательных путей на гистаминергические воздействия.

Установлена тесная связь гиперреактивности с выраженностью бронхиальной обструкции (D.C. Grootendorst, K.F. Rabe, 2004) и ремоделирования бронхов (B.E. McParland et al., 2003; A.L. Lazaar, R.A. Panettieri, 2005). Вместе с тем до конца не ясно, почему возникает бронхиальная гиперреактивность – из-за воспаления, ремоделирования или комбинации того и другого? Считается, что в основе бронхообструктивных нарушений при БА лежит увеличение массы гладкомышечных клеток независимо от того, первичны ли эти изменения или связаны с воспалительным процессом (C. Terzano et al., 2003; P.G. Woodruff et al., 2004). Как было показано в экспериментальной работе C. Terzano et al. (2003), бронхоспастическая реакция прямо пропорциональна толщине мышечного слоя, а увеличение гладкомышечного слоя при астме может быть следствием гиперплазии и гипертрофии клеток. A.L. James et al. (2002), оценивая эндобронхиальную биопсию у умерших от фатальной БА пациентов, установили, что толщина

ретикулярной базальной мембраны крупных бронхов в большей степени коррелировала с ремоделированием в хрящевой ткани, но не с размерами стенки мембранозной части дыхательных путей. В то же время K. Shiba et al. (2002) показали, что толщина последней увеличивается уже при легком течении астмы и коррелирует с тяжестью обструкции дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивности. A. Niimi et al. (2003) оценивали диаметр крупных бронхов как меру ремоделирования и отношение установленных размеров к степени реактивности дыхательных путей. Они показали, что размеры апикального сегментарного бронха коррелируют с тяжестью хронической астмы.

Не подлежит сомнению, что наличие хронического персистирующего воспаления в дыхательных путях во многом определяет тяжесть течения и уровень фармакотерапевтического контроля астмы. Так, в работе Л.М. Огородовой и соавт. (2002) показано, что цитокиновый дисбаланс является одной из причин формирования вторичной резистентности к стандартной базисной терапии у больных среднетяжелой атопической астмой, которая сформировалась в результате неадекватного и нерегулярного лечения. Несмотря на предпринятую терапию ИГКС и пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами в течение 24 недель, у этих пациентов отсутствовала положительная динамика клинико-функциональных показателей и уровней провоспалительных цитокинов. Исследованиями Y. Oosterhoff et al. (1995) доказано, что учащение ночных симптомов происходит у больных БА с повышенной клеточной активностью, сопровождающейся повышением уровня гистамина, простагландина D<sub>2</sub>, эозинофильного нейротоксина и эозинофильного катионного белка в периферической крови и БАЛЖ не только в ночное время, но и в течение дня. В.К. Butland et al. (2008) указывают на повышенную циркуляцию С-реактивного белка, обусловленную хроническим персистирующим воспалением дыхательных путей у больных неаллергической астмой, связанную к тому же с курением и повышенной массой тела. G.P. Anderson (2006) отмечает, что повышение уровня С-реактивного белка характерно даже при стабильном течении ХОБЛ и БА, указывая на наличие персистирующего воспаления в бронхах у этих больных даже в периоды клинической ремиссии. Исследование О.С. Кобяковой и соавт. (2006) демонстрирует, что у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА в отличие от больных с тяжелой терапевтически чувствительной астмой в мокроте определяется более высокое содержание эозинофилов, нейтрофилов и уровня интерлейкина-5. Авторы обосновывают центральную роль персистирующего воспаления как фактора риска формирования вторичной терапевтически резистентной БА. В работе I.H. van

Veen et al. (2008) при исследовании уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (маркера активности воспалительного процесса в дыхательных путях) у 136 некурящих больных терапевтически резистентной БА установлено, что его содержание повышено даже при еще неизменном показателе  $ОФВ_1$ .

На протяжении многих лет не ослабевает интерес исследователей к ремоделированию бронхов, возникающему при длительном течении астмы и обусловливающему нарушения функциональных и морфологических свойств множества элементов стенки дыхательных путей (В.П. Фисенко, Н.В. Чичкова, 2006), что приводит к нарушению их нормальной деятельности и ослаблению эффективности препаратов для базисной терапии (С. Ward, Н. Walters, 2005; Н. Kanazawa, 2006). У значительной части больных длительное отсутствие адекватной контролирующей терапии при БА ведет к усилению тяжести ремоделирования бронхов и формированию состояния, подобного ХОБЛ. У этих лиц формируется гиперинфляция с феноменом воздушных ловушек, а в дыхательных путях увеличивается содержание нейтрофилов. На важность изучения особенностей воспаления и ремоделирования у больных БА указывает исследование S. Guerra (2005), который считает, что пациентов, страдающих астмой, риск приобретения ХОБЛ в 12 раз выше, чем у лиц без симптомов БА. Симптомы распознавания больных БА, предрасположенных к развитию ХОБЛ, могут присутствовать на ранних стадиях болезни, их установление может быть потенциально результативным для профилактики ХОБЛ. В дополнение к спирометрии и другим функциональным тестам оценка типа и степени ремоделинга бронхов и определение воспалительных маркеров могут оказаться полезными в будущем, чтобы охарактеризовать фенотип больных с сочетанием астмы и ХОБЛ.

Следует подчеркнуть, что неконтролируемое течение астмы – существенная проблема и для клиницистов Дальневосточного региона РФ, поскольку характеризуется нарастанием необратимой бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности и эмфиземы легких. Такое течение болезни во многом обусловлено особенностями этиопатогенеза БА на территории Дальнего Востока, учитывая экстремальные климатические и экологические условия в сочетании с техногенными факторами различных его зон (Ю.С. Ландышев и соавт., 1994; М.Т. Луценко, 1999, 2002, 2004, 2006; С.С. Целуйко, 2001, 2006). Исследованиями М.Т. Луценко установлено, что на территории Дальнего Востока регистрируется в основном среднетяжелая и тяжелая астма, со сниженной чувствительностью к базисной терапии за счет раннего развития процессов ремо-

делирования в виде субэпителиального фиброза слизистой оболочки бронхов. Авторы считают, что риск формирования и прогрессирования ремоделирования бронхов и развития рефрактерной неконтролируемой астмы очень высок при наличии стойкой бронхиальной обструкции в дистальных отделах дыхательных путей, особенно в сочетании с МЦН и мукостазом.

### ***3.2. Возможности фармакологического воздействия на воспаление и ремоделирование, основные пути коррекции мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой***

В настоящее время развернулась дискуссия вокруг проблемы выбора базисных средств для лечения терапевтически резистентной астмы. Один из ключевых моментов в достижении контроля БА – адекватная противовоспалительная фармакотерапия. Среди препаратов приоритет имеют ИГКС, применение которых показано для лечения персистирующей БА любой степени тяжести (С.Н. Авдеев, 2005). Эффективность ИГКС подтверждается уменьшением симптомов и обострений БА, улучшением показателей вентиляционной функции легких, уменьшением выраженности гиперреактивности бронхов, снижением потребности в приеме бронхолитиков короткого действия, улучшением качества жизни больных (А. Рарі et al., 2007). Получены доказательства, что использование ИГКС ассоциировано со снижением риска смерти от БА (S. Suissa et al., 2000). По мнению В.И. Маколкина и соавт. (1997), долгосрочная терапия ИГКС благоприятно влияет на течение БА и улучшает ее отдаленные исходы независимо от предшествовавшей тяжести болезни, поэтому длительное лечение ИГКС показано всем больным.

Многообразие причин ремоделирования создает значительные трудности для терапии астмы, поскольку существующие на сегодняшний день фармакологические средства не обладают избирательным влиянием на клетки, биологически активные вещества и рецепторы, вовлеченные в процесс структурной перестройки бронхов. Вместе с тем установлено, что ИГКС обладают выраженным противовоспалительным эффектом, уменьшают гиперсекрецию, снижают бронхиальную гиперреактивность и в определенной мере предупреждают развитие ремоделирования бронхов (Ю.С. Ландышев и соавт., 2001; А.Н. Цой, В.В. Архипов, 2004; А.Г. Чучалин, 2007; А. Niimi et al., 2004; С. Ward, Н. Walters, 2005; М. J. Zitt, 2005).

Контроль воспаления в дыхательных путях осуществляется ИГКС за счет уменьшения проницаемости сосудов и разрешения отека, стабилизации клеточ-

ных мембран, снижения бронхиальной гиперреактивности, уменьшения секреции гликопротеинов подслизистыми железами и регуляции образования секрета, улучшения функции  $\beta$ -адренорецепторов путем синтеза новых рецепторов или повышения их чувствительности, нормализации деятельности эпителиальных клеток и улучшения работы мукоцилиарной системы (В.П. Фисенко, Н.В. Чичкова, 2006). Проведенные исследования доказали способность ИГКС не только подавлять воспалительный процесс в дыхательных путях, но и предотвращать развитие структурных изменений, являющихся следствием хронического воспаления (P.A. Beckett, P.H. Howarth, 2003; E.R. McFadden, 2003). Установлено, что ИГКС способны уменьшать пролиферацию гладкомышечных элементов, экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta$ , генов коллагена в фибробластах, изменять пролиферацию фибробластов, ослаблять экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и молекул адгезии, восстанавливать структуру и увеличивать устойчивость эпителиальных клеток к апоптозу, уменьшать синтез цитокинов в гладких мышцах, образование слизи, экспрессию цитокинов и хемокинов разными клеточными популяциями, вовлеченными в процесс ремоделирования (В.П. Фисенко, 2007; J. Elias et al., 1999; J. Bousquet et al., 2000; P.A. Beckett, P.H. Howarth, 2003; A.M. Vignola et al., 2005; R.J. Homer, J.A. Elias, 2005; G. Horvarth, A. Wanner, 2006).

Достоинством ИГКС является быстрое создание их высокой концентрации в дыхательных путях, что позволяет избежать развития системных побочных эффектов. Вместе с тем в литературе обращается внимание и на тот факт, что даже при ингаляционном введении определенное количество кортикостероидов поступает в системный кровоток за счет всасывания в бронхах и абсорбирования в кишечнике вследствие проглатывания, тем самым оказывая умеренное системное воздействие (О.А. Суточникова, 1997). К настоящему времени известно, что ИГКС имеют короткий период полувыведения, быстро трансформируются в печени после системной абсорбции, что значительно снижает период их биологического действия. Однако при использовании высоких доз ИГКС или их комбинации с СГКС, возникает риск развития системных побочных эффектов (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессии, остеопороза, замедленного роста и образования катаракты), а также местных осложнений, проявляющихся чаще всего кандидозом и дисфонией (А.Г. Чучалин, 1997). Имеются результаты клинических испытаний, свидетельствующие, что при использовании различных ИГКС положительного эффекта удается достичь не у всех, а лишь у 70-80% больных (E.R. McFadden, 2003). Остается не ясным, с

чем это связано в большей степени: с несоблюдением больными предписанной схемы лечения, истинной неэффективностью кортикостероидов (развитием устойчивости к ним, экспрессией генов чувствительности), недостаточным поступлением препарата в дыхательные пути или сочетанием этих факторов. Кроме того, высказывается предположение, что в организме человека кортикостероиды не подавляют синтез лейкотриенов так, как это было продемонстрировано в экспериментальных условиях (С.А. Riddick et al., 1997; S.T. Holgate, 2001). Имеются сведения о том, что у больных БА терапия ИГКС не приводила к снижению уровней основного фактора роста фибробластов и коллагена III типа (Н. Kanazawa, J. Yoshikawa, 2005). В работе Jr.W.R. Henderson et al. (2006) продемонстрировано, что ИГКС не оказывают влияния на процессы гипертрофии гладкомышечных клеток и субэпителиального фиброза. Однако недавние экспериментальные исследования показали, что комбинации ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов обладают способностью подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток (J.V. Bonacci, A.G. Stewart, 2006). Существенным является и тот факт, что значительные воспалительные и структурные изменения происходят преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей и являются главным источником обструкции и бронхиальной гиперреактивности, в то время как депонирование большинства фреоновых ИГКС осуществляется в проксимальных отделах дыхательных путей. Обсуждается новая технология производства дозированных ингаляторов на основе пропеллента гидрофтороалкана, позволяющая ИГКС избирательно накапливаться в мелких бронхах, при этом доза ИГКС значительно снижается (С. Bergeron et al., 2005; Н. Hauberg et al., 2006).

В качестве одного из возможных путей к достижению полного контроля астмы предусматривается использование комбинированных схем лечения и препаратов, действующих на различные патогенетические механизмы развития заболевания. В тех ситуациях, когда течение заболевания не контролируется стандартными дозами ИГКС, рекомендовано добавление к ИГКС-терапии  $\beta_2$ -агонистов длительного действия – сальметерола или формотерола. Крупные рандомизированные исследования доказали, что комбинация  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и ИГКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести – более эффективная схема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС (S. Shrewsbury et al., 2000; P.M. O'Byrne et al., 2001; P. Kuna et al., 2007), такая комбинация с недавнего времени считается новым «золотым стандартом» терапии БА. Научное обоснование этого сочетания вытекает из комплементарных эффектов ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия. Установлено, что



стероиды повышают экспрессию гена  $\beta_2$ -рецептора и уменьшают потенциал для развития десенситизации  $\beta$ -рецепторов, в то время как  $\beta_2$ -агонисты стимулируют неактивные глюкокортикоидные рецепторы, активируя аденилатциклазную систему, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости, а также обеспечивают высокую депозицию ИГКС в дыхательных путях вследствие их расширения после ингаляции  $\beta_2$ -агонистов (R.A. Pauwels et al., 1997). Важными эффектами  $\beta_2$ -агонистов является стимуляция мукоцилиарного транспорта за счет увеличения частоты биения ресничек мерцательного эпителия, повышение глобальной силы и выносливости дыхательной мускулатуры, уменьшение проявления утомления диафрагмы (P.A. Beckett, P.H. Howarth, 2003; R.J. Homer, J.A. Elias, 2005).

Предметом дискуссии остается влияние  $\beta_2$ -агонистов на процессы ремоделирования. Не исключается, что они оказывают тормозящее влияние на пролиферацию гладких мышц и фибробластов в дыхательных путях. Исследования J.V. Bonacci, A.G. Stewart (2006) свидетельствуют, что  $\beta_2$ -агонисты, активируя  $\beta$ -рецепторы, способны увеличивать внутриклеточное содержание цАМФ, который стимулирует протеинкиназу А, обеспечивающую фосфорилирование протеина, связывающего ядерный фактор транскрипции. Он способен взаимодействовать с ДНК и изменять транскрипцию генов разных биологически активных веществ. Результаты работы P.A. Beckett, P.H. Howarth (2003) демонстрируют способность  $\beta_2$ -агонистов активировать рецепторы кортикостероидов, что приводит к транслокации рецепторов из цитозольного пространства к ядерному аппарату клетки.

Высокая эффективность комбинированной терапии послужила предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов, которые удобны для длительного пользования, позволяют контролировать симптомы БА при приеме относительно небольших доз ИГКС, выгодны с позиции «стоимость – эффективность». В России в настоящее время для комбинированной терапии БА используются два препарата – «Серетид» (сальметерол/флутиказона пропионат) и «Симбикорт» (формотерол/будесонид), свойства которых определяют терапевтические стратегии их применения: длительного стабильного (*GOAL*) или гибкого (*SMART*) дозирования (А.Г. Чучалин и соавт., 2007; С.Н. Авдеев, 2005; Р.С. Фассахов и соавт., 2005; Н.П. Княжеская, 2005, 2007; Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, 2006; Б.А. Черняк, 2006; А.Н. Цой и соавт., 2006, 2007; В.В. Архипов и соавт., 2007). Стратегия длительного стабильного дозирования

(*Gaining Optimal Asthma Control* – концепция тотального контроля за течением астмы) подразумевает использование комбинированного препарата для базисной терапии в фиксированной дозе, а ингалятор с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия применяется для купирования симптомов. Оценка эффективности проводится через 12 недель после назначения очередной дозы препарата; доза повышается до тех пор, пока не будет достигнут хороший или тотальный контроль за течением БА.

Применение комбинации формотерол/будесонид для базисной и симптоматической терапии (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) основано на том, что, используя комбинированный препарат для купирования симптомов, пациент увеличивает его суммарную суточную дозу. В случае развития обострения повышение потребности в ингаляциях препарата происходит за 5-7 дней до их максимальной выраженности. Таким образом, повышение объема противовоспалительной терапии за счет применения препарата по требованию происходит как раз в то время, когда существует возможность предотвратить обострение (купировать его дальнейшее развитие).

Несмотря на дискуссию в научной литературе о том, какой из вариантов терапии наиболее перспективен, обе стратегии отличаются высокой и во многом сопоставимой эффективностью и позволяют контролировать течение БА у большинства пациентов, что было продемонстрировано в ряде исследований в популяциях больных легкой и среднетяжелой БА (E.D. Bateman et al., 2004, 2007, 2008; J. Vousquet et al., 2007; P. Kuna et al., 2007).

Понятие о ремоделировании, в котором преобладают процессы фиброгенеза в периферических отделах дыхательных путей, не подвергающиеся обратному развитию под действием ИГКС, привело к созданию новых схем и средств для базисной терапии БА. Среди перспективных химических соединений – антилейкотриеновые препараты. Имеется большое количество обзоров, подробно характеризующих этот новый класс лекарственных средств, большей частью подтверждающих дополнительное противовоспалительное действие антагонистов лейкотриеновых рецепторов, а также их влияние на улучшение контроля над течением БА (П.М. О'Бирне и соавт., 1999; Н.Д. Новикова, И.В. Лещенко, 2003; Н.П. Княжеская, 2007; И.В. Лещенко, Н.Д. Пономарева, 2008; Н.П. Княжеская, 2007; W.J. Calhoun, 1998; N.C. Barnes, C.J. Miller, 2000; F.M. Ducharme, 2003; N. Ringdal et al., 2003).

Антилейкотриеновые препараты используются в первую очередь при «аспириновой астме» и астме «физического усилия». Они являются высокосе-

лективными конкурентными и обратимыми блокаторами рецепторов лейкотриенов, под их влиянием уменьшается концентрация медиаторов воспаления в зоне развития воспалительного процесса, блокируются лейкотриены  $D_4$  и  $E_4$ , вызывающие спазм гладкой мускулатуры, предупреждается развитие ранней и поздней астматической реакции на воздействие антигенов, холода, аспирина и поллютантов, усиливается активность  $\beta_2$ -агонистов. Более того, добавление к схеме лечения антилейкотриеновых препаратов и  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия при комбинированной терапии с ИГКС позволяет снизить поддерживающую дозу последних вдвое или даже отменить их (И.В. Лещенко, Н.Д. Пономарева, 2008). Существует мнение, что при монотерапии ИГКС недостаточно эффективно воздействуют на воспаление в мелких дыхательных путях, поэтому в лечении важно использовать препараты, способные оказывать максимально выраженное действие на уровне дистальных бронхов (L. Vjerner, 2007). Альтернативой могут являться антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые, как показано на моделях астмы у животных, могут способствовать предотвращению ремоделирования дыхательных путей. Хотя сведений для уверенного утверждения относительно эффективности антагонистов цитеиновых лейкотриенов в отношении их влияния на процессы ремоделирования недостаточно, доказана их способность ослаблять проницаемость сосудов дыхательных путей и пролиферацию гладких мышц, являющихся компонентами формирования ремоделирования при БА (P.A. Beckett, P.H. Howarth, 2003).

В последнее время наметилась перспектива использования избирательно действующих м-холиноблокаторов для профилактики ремоделирования при БА, особенно у больных астмой в сочетании с ХОБЛ (H. Magnussen et al., 2008; H. Iwamoto et al., 2008). Одним из таких средств является тиотропия бромид, применяемый ингаляционно. Этот препарат обладает более длительным блокирующим эффектом в отношении  $m_3$ -холинергических рецепторов. Показано, что тиотропия бромид предотвращает возрастание массы гладких мышц дыхательных путей, экспрессию миозина и сократимость гладкомышечных элементов (J. Elias, 2000). Е.И. Шмелев (2008), суммируя литературные экспериментальные и клинические данные о лечебном потенциале препарата у больных БА, подчеркивает некоторые аспекты его действия: профилактика ремоделирования; потенцирование бронходилатационного эффекта при сочетании с  $\beta_2$ -агонистами; предполагаемая высокая эффективность у лиц с плохим ответом на  $\beta_2$ -агонисты, связанным с генетическим полиморфизмом  $\beta$ -рецепторов; мень-

шее, чем у  $\beta_2$ -агонистов, число нежелательных эффектов (отсутствие кардиотоксичности).

Таким образом, фармакологическое воздействие на воспаление и ремоделирование при БА может осуществляться препаратами, принадлежащими к разным группам. Наибольшим спектром влияния на факторы, определяющие формирование ремоделирования, обладают кортикостероиды. Однако и другие средства, применяемые как для купирования, так и для профилактики симптомов астмы способны проявлять эффективность в отношении ремоделирования. Недостаточная изученность патофизиологических закономерностей, определяющих развитие ремоделирование при БА, затрудняет исследование путей лекарственного воздействия на этот процесс. На наш взгляд, лечение, направленное на коррекцию воспаления и ремоделирования при БА, в значительной мере дополнила бы и своевременная корригирующая терапия нарушений деятельности мукоцилиарной системы, предрасполагающих к хронизации воспалительного процесса и развитию необратимой бронхиальной обструкции в мелких бронхах.

Применение препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного бронхиального секрета, стимулирующих функцию МЦК и предотвращающих мукостаз, является важной составляющей терапии болезней органов дыхания. Общепризнанной классификации средств, действующих на МЦК, не существует. Имеется несколько построенных по различным принципам классификаций мукоактивных фармакологических препаратов. В соответствии с одним из подходов их подразделяют по механизму действия на муколитические (изменяющие физические свойства секрета путем уменьшения его вязкости), секретомоторные (усиливающие двигательную активность мерцательного эпителия) и секретолитические (улучшающие эвакуацию слизи путем изменения характера секреции). По другой классификации, основанной на рекомендациях, разработанных в США, мукоактивные средства подразделяют по их фармакодинамике на основании способности к прямому или непрямому воздействию на секрет бронхов (Л.И. Дворецкий, 2005; В.И. Кобылянский, 2008; D.F. Rogers, 2002; В.К. Rubin, 2002; E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006).

Вместе с тем муколитики не входят в перечень рекомендуемых препаратов для базисной терапии астмы или симптоматических средств для лечения обострений заболевания. Более того, в отношении целесообразности их назначения в качестве дополнительной медикаментозной терапии в Международных согласительных документах по диагностике и лечению БА указывается бук-

важно следующее: «пользы от назначения ингаляционных муколитиков для лечения БА, в том числе при обострении, выявлено не было, а при тяжелых обострениях они могут усиливать кашель и обструкцию бронхов». Данное утверждение основано на анализе многочисленных клинических исследований, обладающих высоким уровнем доказательности. Действительно, применение производных N-ацетилцистеина, доставленных в дыхательные пути с помощью ингалятора-дозатора, несмотря на выраженный муколитический эффект, зачастую не способствует улучшению клинического состояния больных и показателей функции легких. Ацетилцистеин, характеризующийся прямым действием на молекулярную структуру слизи, обладает побочным действием, связанным с развитием бронхоспазма, что ограничивает возможности его использования у больных БА, особенно с «аспириновой» астмой. Наряду с этим, длительное применение препаратов ацетилцистеина нецелесообразно, так как в этом случае они могут подавлять мукоцилиарный транспорт и продукцию секреторного IgA. В отдельных случаях выраженный муколитический эффект ацетилцистеина может оказаться нежелательным, потому что на работу мукоцилиарного транспорта отрицательно влияет как увеличение, так и чрезмерное снижение вязкости секрета. Ацетилцистеин способен оказывать избыточный разжижающий эффект, что может вызывать синдром «затопления» легких (В.К. Rubin, 2002).

В группу муколитических препаратов входит карбоцистеин, обладающий одновременно как муколитическим (изменяет вязкость бронхиального секрета), так и мукорегулирующим (усиливает синтез сиаломуцинов) эффектами. Механизм действия карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, формирующих состав бронхиального секрета. Вместе с тем под действием карбоцистеина происходит регенерация покровного эпителия, уменьшение количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, а значит, и снижение количества слизи. Помимо того, восстанавливается секреция активного IgA, потенцируется деятельность мерцательного эпителия, улучшается МЦК. Вместе с тем карбоцистеин способен усиливать бронхоспазм, в связи с чем его не следует принимать в острый период БА, нельзя также одновременно с ним применять подавляющие секреторную функцию препараты, средства от кашля (D.F. Rogers, P.J. Barnes, 2006).

Наиболее широко при БА используются лекарственные средства, содержащие амброксол. Препарат способствует разжижению бронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, активирует движение ресничек мерцательного эпителия, оказывая сек-

ретомоторное действие. Выявлены его противовоспалительные и антиоксидантные свойства, обусловленные ингибированием свободнорадикальных процессов, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, гистамина и серотонина. Амброксол способен увеличивать количество сурфактанта, за счет чего он опосредованно усиливает мукоцилиарный транспорт. Есть данные о том, что амброксол нормализует функцию серозных и мукозных желез бронхов и активирует продукцию серозного компонента. Амброксол отличается от производных ацетилцистеина и тем, что он не провоцирует бронхоспазм. Применение препарата в течение 14 дней продемонстрировало достоверное улучшение показателей вентиляционной функции легких у 20 больных астмой детей (И.К. Волков, 2004). Вместе с тем исследования В.А. Добрых и соавт. (2002) указывают на отсутствие достоверных изменений вязкоупругих свойств образцов секрета бронхов и реального прироста ОФВ<sub>1</sub> при применении амброксола в течение двух недель терапии в период обострения заболевания у больных среднетяжелой и тяжелой БА. По всей видимости, для достижения значимого клинического эффекта у больных тяжелой БА необходимо более длительное применение муколитиков.

В связи с неоднозначным отношением клиницистов к симптоматической муколитической терапии при БА возникает целесообразность в более детальном изучении влияния на мукоцилиарную систему препаратов, не предназначенных для коррекции МЦН, но применяемых для патогенетической терапии астмы и потенциально способных улучшать функцию МЦК. К их числу относятся многие фармакологические средств для базисной терапии астмы – ИГКС, бронхолитики, антилейкотриеновые препараты.

Так, ИГКС не оказывают побочного эффекта на МЦК, а длительное лечение ими способствует бронхиальному цилиогенезу и регенерации эпителия, увеличению количества клеток мерцательного эпителия, снижению секреции и вязкости мокроты, исчезновению эозинофилов в БАЛЖ (О.А. Суточникова, 1997; И.В. Хелимская, 1998; R. Lundgren et al., 1988; J.D. Lundgren et al., 1990; S. Janson-Vjerklie et al., 1993; P.A. Beckett, P.H. Howarth, 2003).

Бронхолитические препараты можно отнести к обладающим секретомоторным и секретолитическим влиянием на слизистую оболочку бронхов и секрет путем различных механизмов непрямого воздействия. Такими свойствами в определенной степени обладают  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты короткого и длительного действия, которые стимулируют работу цилиарного аппарата за счет увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ и, как следствие этого, возрастания частоты биения ресничек и эвакуации слизи

(Н.П. Княжеская, 2005; V. Brusasco et al., 2003; P.J. Barnes, 2001; A. Hasani et al., 2004). В работе E. Daviskas (2000) с помощью радиоаэрозольного метода было показано, что применение тербуталина положительно влияет на МЦК за счет увеличения двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, – возможно, за счет стабилизирующего воздействия на мембрану тучных клеток или ингибирования высвобождения гистамина, лейкотриенов и простагландинов.

Роль холинергических агонистов как стимуляторов МЦК рассматривается в целом ряде исследований. Высказывается мнение, что они, наряду с повышением двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, инициируют секрецию слизи (N. Wolkove et al., 2002). Клинические исследования, проведенные у больных с сочетанием БА и ХОБЛ, продемонстрировали эффективность тиотропия бромида для лечения данной патологии (S. Kesten et al., 2006; H. Magnussen et al., 2008; H. Iwamoto et al., 2008), однако характер влияния препарата на функцию МЦК и структурные изменения дыхательных путей у таких пациентов полностью не выяснен.

До конца не установлены возможные патогенетические механизмы реализации терапевтического эффекта антилейкотриеновых препаратов в отношении нарушений деятельности мукоцилиарной системы. М.Т. Луценко (1999) указывает, что при лечении больных астмой зафирлукастом в сочетании с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами и ИГКС происходит уменьшение содержания в бронхобиоптатах перекисей жирных кислот и тканевого гистамина. Усиливается активность аденилатциклазы и выработка секреторного IgA, повышается количество  $\beta$ -адренорецепторов, активизируются МЦК и двигательная активность ресничек мерцательного эпителия бронхов. При лечении монтелукастом в течение четырех недель больных БА легкой степени тяжести M. Kraft et al. (2006) установили, что, помимо купирования симптомов и улучшения показателей легочной вентиляции на всех уровнях дыхательных путей, терапия приводит к снижению воспаления и секреции в бронхах, уменьшению «воздушных ловушек», обусловленных воспалением и отеком.

Таким образом, несмотря на широкое использование комбинированных схем лечения и препаратов, действующих на различные патогенетические механизмы развития заболевания, проблема достижения полного контроля над симптомами БА до настоящего времени не решена. В качестве основных препятствий здесь рассматриваются персистирующее воспаление, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Мы считаем, что роль нарушений мукоцилиарной системы в формировании тяжести течения астмы выяснена не до конца, подлежит обсуждению вопрос об участии МЦН в развитии вто-

ричной терапевтической резистентности больных к базисной терапии и формировании фармакотерапевтически неконтролируемой БА. Не полностью определена значимость МЦН как прогностического критерия течения астмы, что не позволяет в полной мере проводить раннюю целенаправленную терапевтическую коррекцию нарушений очистительной функции легких. Следует обратить внимание на поиск оптимальных способов патогенетической коррекции МЦН, особенно на ранних стадиях формирования астмы нестабильного течения.

### ***3.3. Обоснование эффективности базисной терапии больных бронхиальной астмой с позиций комплексной динамической оценки морфофункционального состояния мукоцилиарной системы***

Известно, что первый шаг на пути достижения контроля астмы – оценка тяжести заболевания и существующего уровня контроля. Клинические критерии оценки тяжести БА и уровня контроля одинаковы: частота использования бронхолитических препаратов, степень ограничения обычной дневной активности, ночные астматические проявления, степень нарушения легочной функции и частота обострений. Достижение полного фармакотерапевтического контроля БА подразумевает отсутствие дневных симптомов астмы (или менее двух эпизодов в неделю); отсутствие ночных симптомов; отсутствие ограничений повседневной активности; отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или менее двух в неделю); отсутствие обострений; нормальные показатели вентиляционной функции легких (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2006).

В настоящее время, учитывая актуальность проблемы неконтролируемого течения астмы, усилия специалистов всего мира направлены на поиск оптимальной базисной терапии заболевания, учитывающей эффективность лекарственных средств, их безопасность и наилучший фармакотерапевтический режим. На сегодняшний день в Международных документах по диагностике, лечению и профилактике БА сформулированы основные этапы терапии БА: достижение ремиссии, снижение объема терапии (переход на менее агрессивную терапию) и поддержание ремиссии. Считается, что выделение этих этапов продиктовано особенностями патогенеза БА (Л.М. Огородова и соавт., 2001, 2002, 2004, 2006; D. Vumbacea et al., 2004; E.D. Bateman et al., 2004, 2007; S. Pedersen et al., 2007).

Действительно, максимальное подавление воспаления как ведущего патогенетического механизма при данном заболевании является стратегически зна-



чимым при формулировке целей первого этапа терапии. Обычно программа лечения определяется на основании предварительного мониторингования клинико-функциональных показателей, проводимого в течение месяца на фоне стандартной терапии. Данное исследование проводится в целях стандартной оценки степени контроля над симптомами астмы (при отсутствии обострения БА). Доза ИГКС для стартовой терапии подбирается в зависимости от степени тяжести БА, продолжительность первого этапа терапии может составлять от 1 до 6 месяцев. Исследования, проведенные у пациентов со среднетяжелой неконтролируемой БА, показали, что достижение оптимального контроля возможно у 80% больных по окончании 12-недельного курса стандартной базисной терапии, что совпадает со сроками редукции маркеров воспаления (ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma, 1999; E.D. Bateman et al., 2004).

Цель второго этапа – снижение дозы ИГКС до минимально эффективной, обеспечивающей контроль над симптомами астмы. Объем терапии ИГКС корректируется индивидуально в течение 3–6 месяцев под контролем показателей ПСВ.

На третьем этапе совместные усилия врача и пациента должны быть направлены на поддержание ремиссии БА. На этом этапе возможен переход на монотерапию ИГКС.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества по сложной астме (ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma, 1999), отсутствие контроля над симптомами болезни по окончании 12-недельного курса стартовой терапии является показанием к пересмотру объема лечения, дозы препаратов должны быть увеличены (2000 мкг/сут по беклометазона дипропионату, сроком не менее 6 месяцев). Считается, что такая продолжительность применения высоких доз ИГКС продиктована необходимостью преодолеть сниженную чувствительность к кортикостероидам, сформировавшуюся из-за длительного применения неадекватных доз последних (Л.М. Огородова и соавт., 2001; P.J. Barnes, 2004). По окончании 6-месячного курса терапии пациенты, по отношению к которым достичь контроля не удалось, могут быть отнесены в категорию терапевтически резистентной астмы. Эти больные являются наиболее непредсказуемыми и сложными, поскольку и сейчас отсутствуют стандартные алгоритмы их ведения (Л.М. Огородова и соавт., 2001; J.G. Aures et al., 1998; M.J. Zitt, 2005; K.F. Rabe et al., 2006; G. Johansson et al., 2006; P.L. McCormack, K.A. Lyseng-Williamson, 2007).

В представленном нами исследовании все пациенты получали базисную терапию в соответствии с положениями GINA, основанную на ступенчатом или пошаговом подходе. Фармакотерапевтический контроль БА при составлении

индивидуальных планов предусматривал терапию с применением наименьшего количества препаратов, рекомендуемых отечественной формулярной системой. Принцип поэтапного подхода к терапии подразумевает уменьшение терапии (ступень вниз) после достижения контроля БА, удерживающегося в течение трех месяцев. Если течение астмы ухудшается, то количество и частоту приема лекарств увеличивают (ступень вверх).

В исследование было включено 130 больных БА, в том числе с легким течением астмы – 32 (1-я группа), с БА средней степени тяжести – 58 (2-я группа), с тяжелой астмой – 40 (3-я группа). Распределение больных в группах по половому признаку было следующим: в 1-й группе – 12 (37,5%) мужчин и 20 (62,5%) женщин; во 2-й – 19 (33%) мужчин и 39 (67%) женщин; в 3-й – 18 (45%) мужчин, 32 женщины (55%). Средний возраст больных 1-й группы –  $23,0 \pm 1,6$  лет, 2-й –  $39,1 \pm 1,3$  лет, 3-й –  $45,2 \pm 2,2$  лет. Средняя продолжительность болезни в 1-й группе –  $2,4 \pm 0,9$  года, во 2-й –  $5,5 \pm 1,4$  лет, в 3-й –  $9,3 \pm 2,1$  лет.

Изучение предшествующей терапии у больных 1-й группы указывало на ее нерегулярный характер. Только 9 (28%) пациентов регулярно использовали низкие дозы ИГКС, 7 (22%) принимали ИГКС лишь в периоды обострения. Противовоспалительные препараты для базисной терапии не принимали 10 (31%) больных, 5 (16%) пациентов пользовались только  $\beta_2$ -агонистами короткого действия. У 5 (16%) пациентов диагноз БА установлен впервые.

Во 2-й группе регулярная противовоспалительная терапия ИГКС использовалась у 45 (77,5%) больных, 11 (19%) в принимали ИГКС только в периоды обострения, ограничиваясь  $\beta_2$ -агонистами или комбинированным  $\beta_2$ -агонистом и холинолитиком (беродуал) для купирования симптомов, а у 2 (3,5%) больных диагноз установлен впервые.

В 3-й группе 9 (22,5%) больных были стероидозависимы и находились на поддерживающей дозе пероральных кортикостероидов (средняя доза составила  $11,8 \pm 1,3$  мг/сут в перерасчете на преднизолон). Длительная терапия ИГКС,  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия и ИГКС в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами использовалась у 38 (95%) больных тяжелой астмой, а 2 (5%) пациента по различным причинам ИГКС принимали непостоянно.

При поступлении в стационар лечение больных подвергалось корректировке с учетом тяжести клинико-функциональных симптомов астмы. Обострение легкой степени тяжести было установлено у 42 (32%) больных, в том числе у всех 32 пациентов 1-й группы и у 10 – 2-й группы. В исследуемой совокупности преобладало обострение средней степени тяжести, которое установлено у 75 (58%) больных, в том числе у 48 пациентов 2-й группы и у 27 обследован-

ных в 3-й группе. Тяжелое обострение было характерно только для 13 (10%) больных в 3-й группе. Длительность обострения до поступления в стационар варьировала от 3 суток до 4 недель.

Больным 1-й группы в период обострения проводилась бронхолитическая терапия через небулайзер  $\beta_2$ -агонистом сальбутамола гемисукцинатом (сальгим, «Пульмомед», Россия) в дозе 5 мг/сут, или комбинированным бронходилататором фенотерол/ипратропия бромид (беродуал, «Boehringer Ingelheim», Германия), противовоспалительное лечение выполняли ИГКС (будесонид, суспензия для небулайзера пульмикорт, «Пульмомед», Россия) в дозе 0,5 мг/сут.

Пациентам во 2-й группе в обострении назначали сальгим в дозе 10 мг/сут или беродуал до 6 доз/сут, терапию ИГКС осуществляли пульмикортом, в дозе 0,75 мг/сут. У 10 (17%) больных дополнительно использованы пероральные кортикостероиды коротким курсом (преднизолон до 30 мг/сут).

Больным в 3-й группе в период обострения назначали сальгим в дозе 10 мг/сут или беродуал до 8 доз/сут, пульмикорт в дозе 1,0 мг/сут. У 19 (47,5%) больных дополнительно были использованы пероральные кортикостероиды коротким курсом (преднизолон в дозе до 40 мг/сут). У 13 (32,5%) пациентов с тяжелым обострением были дополнительно назначены парентеральные кортикостероиды.

В дальнейшем, на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения, в качестве препаратов выбора для базисной ИГКС-терапии у 75 (58%) больных были использованы флутиказона пропионат (фликсотид, «Glaxo Smith Kline», Великобритания), бекламетазона дипропионат (беклазон эко, «Norton Waterford», Ирландия) или будесонид (пульмикорт турбухалер, «AstraZeneca», Швеция/Великобритания), обладающие высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и мощной противовоспалительной активностью. Остальные 55 (42%) пациентов получали комбинированный препарат сальметерол/флутиказона пропионат (серетид, «Glaxo Smith Kline», Великобритания). Среднесуточная доза ИГКС (в пересчете на бекламетазона дипропионат) для больных с легким персистирующим течением составила от 250 до 500 мкг, для БА средней степени тяжести – от 820 до 1200 мкг, для тяжелой формы – от 1300 до 2000 мкг. У части пациентов с тяжелой БА в соответствии с отечественной формулярной системой ИГКС сочетали с СГКС. В качестве СГКС применяли пероральный преднизолон в среднесуточной дозе 0,5 мг/кг коротким курсом (Глобальная стратегия по лечению и профилактике БА, 2006). Пациенты с наличием стероидорезистентности исключались из исследования.

В качестве бронхолитической терапии использовали препараты короткого действия (фенотерол, сальбутамол) или фенотерол/ипратропия бромид в количестве 4-6 доз/сут. У 38 (29,2%) пациентов бронхолитическая терапия осуществлялась пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом сальметеролом в дозе 50 мкг/сут, в два приема с интервалом 12 часов.

Больные обследовались в динамике: при первичном поступлении, до назначения терапии, в течение недельного периода, а затем через 12 и 48 недель лечения. Исходное количество участников – 130 человек, в динамике после 12 недель терапии их число по различным причинам снизилось до 125, а к 48-й неделе наблюдения – до 118 (91%). В том числе, в 1-й группе на этапах обследования 12 и 48 недель участвовали все 32 Больных во 2-й группе число больных снизилось с 58 до 56 на этапе 12 недель и до 52 на заключительной стадии исследования. В 3-й группе из 40 исходно обследованных пациентов к 12-й неделе терапии оставалось 37, а к завершению наблюдения их число сократилось до 34. Основными причинами исключения явились низкая комплаентность больных и нежелание участвовать в исследовании.

Клиническую эффективность и безопасность базисной терапии изучали сначала в стационаре, а затем на амбулато-поликлиническом этапе наблюдения проводили анализ показателей дневников самоконтроля. Для адекватной оценки характера и объема терапии определяли уровень контроля над заболеванием по известным критериям (GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009).

Для самостоятельной оценки уровня контроля пациенты использовали стандартный тест по контролю над астмой «*Asthma control taste*». Оценка проводилась в течение 4-х недель по системе баллов. Результат в 25 баллов свидетельствовал о полном контроле над симптомами астмы, от 20 до 24 баллов – о частичном контроле, менее 20 баллов – об отсутствии контроля БА.

Наряду с оценкой клинических симптомов и показателей вентиляционной функции легких, у пациентов предусматривалось изучение динамики изменения МЦК, эндоскопической картины, клеточного и биохимического состава БАЛЖ, вязкоэластических свойств секрета бронхов, морфофункциональных параметров бронхобиоптатов, функционального состояния  $\beta$ -адренорецепторов лимфоцитов периферической крови.

При анализе результатов пульмоносцинтиграфии в группах больных установлены различия в выраженности динамики параметров, характеризующих поступление, распределение и эвакуацию из дыхательных путей меченых  $^{99m}\text{Tc}$ -микросфер альбумина (табл. 58).

Таблица 58

**Динамика изменения средних значений показателей ингаляционной пульмоноскинтиграфии в группах больных через 12 и 48 недель терапии**

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество пациентов в группах	$n_1, n_2, n_3=32$	$n_1=58; n_2=56; n_3=52$	$n_1=40; n_2=37; n_3=34$
НРРА, %	$\frac{26,8 \pm 3,2}{19,5 \pm 1,3^*}$ $19,7 \pm 0,46^*$	$\frac{48,2 \pm 1,4}{37,2 \pm 2,9^{**}}$ $35,1 \pm 0,52^{***}$	$\frac{55,2 \pm 1,7}{48,8 \pm 1,9^*}$ $43,2 \pm 2,6^*$
ПРИА-центр, %	$\frac{68,2 \pm 2,1}{65,5 \pm 2,8}$ $66,0 \pm 1,4$	$\frac{76,3 \pm 1,8}{69,2 \pm 1,2^{**}}$ $70,8 \pm 2,0^*$	$\frac{79,4 \pm 1,1}{74,5 \pm 1,6^*}$ $72,3 \pm 2,4^*$
ПРИА-периферия, %	$\frac{30,1 \pm 2,6}{29,2 \pm 2,9}$ $33,4 \pm 1,0$	$\frac{24,0 \pm 1,6}{29,1 \pm 2,4}$ $28,3 \pm 1,3^*$	$\frac{17,7 \pm 1,1}{22,3 \pm 1,6^*}$ $26,2 \pm 2,5^*$
КР РФП, усл. ед.	$\frac{1,91 \pm 0,17}{2,15 \pm 0,11}$ $1,58 \pm 0,10$	$\frac{3,21 \pm 0,14}{2,52 \pm 0,24^*}$ $2,64 \pm 0,19^*$	$\frac{4,02 \pm 0,22}{3,23 \pm 0,28^*}$ $3,11 \pm 0,26^*$
МЦК, % за 1 час	$\frac{38,3 \pm 2,4}{39,7 \pm 1,5}$ $40,0 \pm 2,2$	$\frac{27,9 \pm 1,9}{30,4 \pm 1,5}$ $33,0 \pm 0,83^*$	$\frac{23,4 \pm 1,6}{25,1 \pm 2,5}$ $28,2 \pm 1,7^*$

*Примечание:* здесь и далее первая строка – исходные показатели, ниже – через 12 и 48 недель лечения; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$  – уровень значимости различий исходных показателей и через 12 и 48 недель терапии;  $n_1, n_2, n_3$  – количество больных в группе исходно и на этапах 12 и 48 недель лечения.

В работе R. Shah et al. (2006) показано, что у больных БА при 4-5-дневной интенсивной противовоспалительной терапии ИГКС и СГКС даже на фоне значительного улучшения показателей  $ОФВ_1$  существенного восстановления МЦК, особенно на уровне мелких дыхательных путей, не происходит. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании в изучаемых группах пациентов имели место положительные изменения средних значений показателей со стороны практически всех параметров пульмоноскинтиграфии, что было результатом тщательно спланированной долгосрочной терапии. Вместе с тем в группах больных БА установлены значительные различия в выраженности динамики основных показателей, характеризующих поступление, распределение и эвакуацию из дыхательных путей ингалированного аэрозоля  $^{99m}Tc$ -микросфер альбумина.

Установлено, что достоверное улучшение параметров пульмоноскинтиграфии происходило в основном у больных с легким и среднетяжелым течением БА. У пациентов с легким течением астмы, на фоне и так исходно высоких показателей пульмоноскинтиграфии, имелась тенденция к улучшению средних

значений изучаемых параметров на всех этапах динамического наблюдения. У больных БА средней тяжести параметры, характеризующие поступление и распределение радиофармпрепарата в центральной зоне легких, через 12 недель лечения достоверно улучшились, однако увеличение проникновения  $^{99m}\text{Tc}$  в периферическую зону легких произошло только к завершению наблюдения. Скорее всего, причиной этого является различное по срокам купирование воспалительного процесса на уровне крупных, средних и мелких бронхов, более раннее относительное восстановление бронхиальной проходимости на уровне бронхов крупного и среднего калибра. Возможно, кроме бронхоспазма на уровне мелких бронхов, у многих пациентов имелись необратимые изменения дыхательных путей, не подлежащие обратному развитию на фоне базисной терапии. Как считает L. Vjerner (2007), у больных БА воспаление в мелких бронхах (причиной которого может являться и неэффективная эвакуация слизи), значительно утяжеляет течение болезни.

У пациентов с тяжелой астмой охраняющиеся нарушения поступления, распределения и выведения ингалированного аэрозоля можно объяснить исходно более выраженными, чем на стадии астмы средней тяжести, воспалительными и структурными изменениями в бронхах, с формированием необратимого компонента бронхиальной обструкции, о чем и свидетельствовали сохраняющиеся через 48 недель терапии выраженные нарушения легочной вентиляции, особенно на уровне мелких и средних бронхов (табл. 59).

Действительно, у больных с тяжелым течением астмы достижение контроля заболевания – крайне сложная задача, поскольку препятствием к ликвидации симптомов и существенному восстановлению бронхиальной проходимости часто являются неуправляемая бронхиальная гиперреактивность и активный воспалительный процесс в сочетании с перестройкой структуры дыхательных путей на уровне мелких бронхов (Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова, 2008; J. Bousquet et al., 2000; J.A. Elias, 2000; P.A. Beckett, P.H. Howarth, 2003; D. Davies et al., 2003; P.G. Woodruff et al., 2004; C. Bergeron et al., 2005; M. Beny et al., 2005; R.J. Homer, J.A. Elias, 2005).

Вместе с тем необходимо отметить, что даже у больных с легким течением астмы к завершению наблюдения достоверного прироста показателей на уровне бронхов среднего и мелкого калибра не произошло. Данный факт свидетельствует, что, несмотря на нормализацию значений интегрального показателя  $\text{ОФВ}_1$ , проходимость на уровне средних и мелких бронхов после купирования обострения не восстанавливается в течение продолжительного времени. Это может быть следствием формирования начальных этапов ремоделирования

мелких бронхов, которое служит одной из причин как снижения эффективности терапии, так и нарушения МЦК (R. Beasley et al., 2002; E.A. Kelly, N.N. Jarjour, 2003; C. Voxall et al., 2006; H. Kanazawa, 2006).

Таблица 59

**Динамика изменения средних значений показателей функции внешнего дыхания в группах больных БА через 12 и 48 недель терапии**

Показатели (% от долж.)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество пациентов в группах	n <sub>1</sub> , n <sub>2</sub> , n <sub>3</sub> =32	n <sub>1</sub> =58; n <sub>2</sub> =56; n <sub>3</sub> =52	n <sub>1</sub> =40; n <sub>2</sub> =37; n <sub>3</sub> =34
ЖЕЛ	<u>106±3,6</u>	<u>90,2±3,0</u>	<u>76,9±3,8</u>
	<u>112±4,9</u>	<u>99,3±4,7</u>	<u>91,2±6,0*</u>
	110±2,6*	96,6±4,0	93,8±5,9*
ФЖЕЛ	<u>103±4,3</u>	<u>88,3±3,0</u>	<u>73,7±3,4</u>
	<u>111±3,8</u>	<u>97,5±4,9</u>	<u>87,8±4,0*</u>
	114±3,0*	99,8±3,4*	92,6±6,8*
ОФВ <sub>1</sub>	<u>91,0±3,1</u>	<u>67,6±2,8</u>	<u>44,8±4,1</u>
	<u>103±3,9*</u>	<u>82,2±4,3**</u>	<u>65,2±6,8*</u>
	100±3,6*	84,2±3,9**	68,8±3,9***
ПОС	<u>91,3±3,8</u>	<u>78,1±3,1</u>	<u>51,2±5,6</u>
	<u>97,2±4,5</u>	<u>87,4±5,5*</u>	<u>69,1±6,9*</u>
	92,0±2,8	95,3±5,9**	76,1±5,8**
МОС <sub>25</sub>	<u>65,1±4,2</u>	<u>44,2±3,9</u>	<u>34,6±3,3</u>
	<u>76,2±4,9</u>	<u>61,5±5,0**</u>	<u>51,9±6,9*</u>
	81,8±5,1*	67,4±5,8**	54,3±6,0**
МОС <sub>50</sub>	<u>57,3±3,4</u>	<u>38,5±4,0</u>	<u>25,2±2,2</u>
	<u>59,2±4,1</u>	<u>44,7±4,4</u>	<u>35,3±4,0*</u>
	59,0±3,3	47,5±4,6	34,1±2,9*
МОС <sub>75</sub>	<u>52,3±3,6</u>	<u>38,3±4,0</u>	<u>22,9±2,0</u>
	<u>54,2±3,2</u>	<u>41,1±3,9</u>	<u>31,3±3,1*</u>
	57,0±3,0	44,2±5,5	32,6±3,0*

Литературные данные свидетельствуют, что повышенная чувствительность и реактивность дыхательных путей тесно взаимосвязаны с воспалением, нарушением деятельности мукоцилиарной системы и структурной перестройкой бронхов (P.J. Sterk, 2004; S.-H. Cho et al., 2005; J.S. Siegle et al., 2006). Деструкция и десквамация эпителия бронхов, гипертрофия железистых клеток, гиперплазия желез, гиперпродукция слизи, нарушение МЦК могут вносить значительный вклад в формирование и прогрессирование бронхиальной гиперреактивности (E.J. Morcillo, J. Cortijo, 2006). Для оценки влияния базисной терапии на бронхиальную гиперреактивность был использован бронходилатационный тест с  $\beta_2$ -агонистом фенотеролом (табл. 60).

Таблица 60

**Динамика изменения средних значений показателей  
бронхиальной проходимости после ингаляции фенотерола  
в группах больных БА через 12 и 48 недель терапии**

Показатели, % от долж.	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество пациен- тов в группах	n <sub>1</sub> , n <sub>2</sub> , n <sub>3</sub> =32	n <sub>1</sub> =58; n <sub>2</sub> =56; n <sub>3</sub> =52	n <sub>1</sub> =40; n <sub>2</sub> =37; n <sub>3</sub> =34
ΔОФВ <sub>1</sub>	<u>20,0±3,3</u>	<u>27,3±4,8</u>	<u>49,2±5,5</u>
	<u>27,1±6,9</u>	<u>41,5±12,2</u>	<u>31,4±3,2**</u>
	11,8±2,0*	20,5±3,9	29,3±5,3*
ΔПОС	<u>17,3±4,0</u>	<u>29,1±3,8</u>	<u>54,3±5,9</u>
	<u>19,4±6,5</u>	<u>40,3±11,5</u>	<u>39,1±8,2</u>
	12,3±2,5	18,3±5,0	30,1±7,7*
ΔМОС <sub>25</sub>	<u>44,1±10,2</u>	<u>49,2±9,8</u>	<u>69,6±10,0</u>
	<u>65,3±15,0</u>	<u>79,5±25,2</u>	<u>34,3±6,8**</u>
	34,2±6,1	39,8±6,8	44,5±11,3
ΔМОС <sub>50</sub>	<u>45,5±9,4</u>	<u>64,8±10,0</u>	<u>66,4±10,2</u>
	<u>69,2±14,1</u>	<u>62,3±16,4</u>	<u>69,3±5,4</u>
	39,4±6,7	45,8±7,6	50,2±9,9
ΔМОС <sub>75</sub>	<u>38,8±9,9</u>	<u>73,5±19,0</u>	<u>78,6±18,0</u>
	<u>66,2±17,2</u>	<u>56,2±14,9</u>	<u>93,4±3,5</u>
	36,0±10,4	38,7±11,6	42,1±11,2

Проведенные в динамике бронходилатационные пробы свидетельствуют о том, что, несмотря на длительную терапию, у больных среднетяжелой и тяжелой БА сохранялась положительная реакция на ингаляцию бронхолитика. Падение прироста показателей ΔОФВ<sub>1</sub>, ΔЖЕЛ, ΔМОС<sub>25</sub>, ΔМОС<sub>50</sub>, ΔМОС<sub>75</sub> и ΔПОС косвенно характеризовало снижение гиперреактивности дыхательных путей.

Полученные данные можно трактовать с точки зрения исходно измененной реактивности бронхов, которая существует у больных БА во взаимосвязи с воспалением и проявляется снижением защитных свойств слизистой оболочки дыхательных путей, нарушениями в аденилатциклазной системе, дисфункцией адренергического звена, преобладанием холинергических влияний, дисбалансом кальциевого гомеостаза (А. Niimi et al., 2003; P.J. Sterk, 2004; S.-H. Cho et al., 2005; J.S. Siegle et al., 2006).

Известно, что степень обратимости обструкции бронхов у больных астмой во многом зависит от функциональной активности β-адренорецепторов (А.Б. Пирогов и соавт., 1999). Результаты изучения динамики состояния аде-



нилатциклазной системы лимфоцитов периферической крови свидетельствуют о ее недостаточном реагировании на терапию – в большей степени у больных тяжелой астмой.

Так, показатели прироста цАМФ в лимфоцитах периферической крови после стимуляции адреналином в исходной совокупности 92 больных БА составили  $48,7 \pm 2,1$  пмоль/ $10^6$  клеток, у здоровых лиц –  $72,1 \pm 3,6$  пмоль/ $10^6$  клеток ( $p < 0,001$ ), при этом у больных тяжелой астмой средние значения цАМФ составили  $28,7 \pm 4,6$  пмоль/ $10^6$  клеток, среднетяжелой астмой –  $49,1 \pm 4,2$  пмоль/ $10^6$  клеток ( $p < 0,001$  по сравнению с показателями в группе здоровых лиц). При легком течении болезни средняя величина цАМФ оказалась сниженной в наименьшей степени ( $60,5 \pm 2,7$  пмоль/ $10^6$  клеток), хотя и отличалась от показателя в группе здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Через 48 недель лечения у значительной части обследованных больных отмечено достоверное увеличение показателей прироста содержания стимулированного внутриклеточного цАМФ в лимфоцитах периферической крови до величин, установленных у здоровых лиц. В общей совокупности больных средние значения цАМФ в сравнении с исходными показателями достоверно повысились и составили  $56,8 \pm 3,0$  пмоль/ $10^6$  клеток ( $p < 0,05$ ). Достоверное увеличение цАМФ в сравнении с исходными значениями произошло у больных легкой (до  $70,3 \pm 3,9$  пмоль/ $10^6$  клеток,  $p < 0,05$ ) и среднетяжелой БА (до  $63,2 \pm 2,2$  пмоль/ $10^6$  клеток,  $p < 0,01$ ), в итоге уровень цАМФ у пациентов с легким течением астмы не отличался от показателей в группе здоровых лиц. У больных тяжелой БА к завершению наблюдения показатели цАМФ, хотя и статистически достоверно выросли по сравнению с исходными до  $42,6 \pm 3,2$  пмоль/ $10^6$  клеток ( $p < 0,05$ ), к «нормальным» значениям не приблизились.

Таким образом, несмотря на длительную терапию современными препаратами, результаты лечения с позиции восстановления функции МЦК, улучшения бронхиальной проходимости, снижения бронхиальной гиперреактивности и десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов в группе больных тяжелой астмой и у части пациентов с БА средней степени тяжести нельзя считать удовлетворительными. Можно предположить, что причинами этого являются недостаточное купирование воспалительного процесса, высокий уровень в тканях бронхов вторичных медиаторов бронхоконстрикции, биологически активных веществ и свободных радикалов, лежащих в основе формирования и развития целого ряда тканевых опосредованных реакций. Вероятным исходом этих событий являются разрушение эпителиального пласта, цилиарная дисфункция, дискриния и по-

давление функции МЦК и  $\beta_2$ -адренорецепторов, прогрессирование гиперреактивности дыхательных путей, формирование терапевтической резистентности и снижение уровня фармакотерапевтического контроля астмы.

Подтверждением сказанного может являться выполненный нами эндоскопический и цитологический анализ оценки динамики воспалительного процесса на фоне базисной терапии у 118 больных БА (табл. 61).

Таблица 61

**Динамика изменения средних значений параметров активности эндобронхита и показателей цитологического состава БАЛЖ в группах больных БА через 12 и 48 недель терапии**

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество пациентов в группах	$n_1=32; n_2=27; n_3=24$	$n_1=58; n_2=51; n_3=48$	$n_1=40; n_2=29; n_3=20$
ИАЭ, % от макс.	$\frac{24,2 \pm 2,5}{15,2 \pm 2,0^{**}}$ $11,1 \pm 1,5^{***}$	$\frac{42,4 \pm 4,3}{26,5 \pm 2,6^{**}}$ $23,1 \pm 2,4^{***}$	$\frac{54,1 \pm 3,1}{38,6 \pm 5,2^*}$ $42,1 \pm 3,7^*$
Эозинофилы, %	$\frac{1,26 \pm 0,12}{0,92 \pm 0,49}$ $0,31 \pm 0,15^{***}$	$\frac{2,71 \pm 0,45}{1,25 \pm 0,56^*}$ $1,12 \pm 0,35^{***}$	$\frac{4,40 \pm 0,89}{3,15 \pm 0,49}$ $1,94 \pm 0,53^*$
Нейтрофилы, %	$\frac{11,41 \pm 2,88}{9,15 \pm 1,05}$ $4,69 \pm 0,67^{**}$	$\frac{17,42 \pm 3,09}{7,69 \pm 0,93^{**}}$ $8,53 \pm 0,89^*$	$\frac{27,51 \pm 4,45}{16,50 \pm 4,35}$ $14,74 \pm 6,21$
Макрофаги, %	$\frac{65,2 \pm 3,4}{66,0 \pm 4,1}$ $72,4 \pm 2,1$	$\frac{55,2 \pm 4,2}{61,3 \pm 3,1}$ $69,3 \pm 3,3^*$	$\frac{46,3 \pm 4,4}{50,1 \pm 3,5}$ $53,5 \pm 4,8$
Лимфоциты, %	$\frac{7,03 \pm 0,69}{6,32 \pm 0,40}$ $5,35 \pm 0,23^*$	$\frac{9,88 \pm 1,10}{8,02 \pm 0,38}$ $6,90 \pm 0,65^*$	$\frac{11,66 \pm 1,14}{8,57 \pm 0,84}$ $9,82 \pm 0,68$

Под влиянием базисной терапии у большинства пациентов с легким и среднетяжелым течением уменьшился отек слизистой бронхов, снизилась секреция, произошло ограничение распространенности воспаления. Вместе с тем у трети больных с тяжелой астмой сохранялась высокая активность воспалительного процесса, которая подтверждалась результатами эндоскопического и цитологического исследований (табл. 61).

Так, при сравнительном анализе динамики параметров суммарного ИАЭ у больных БА отмечается статистически достоверное снижение активности воспаления во всех группах уже к 12-й неделе лечения. Средние значения ИАЭ в наибольшей мере претерпели положительные изменения в 1-й и 2-й группах, где интенсивность воспаления к 48-й неделе наблюдения снизилась еще в большей степени, чем на этапе 12 недель терапии. У большинства пациентов с легким и среднетяжелым течением астмы исчез или уменьшился отек слизи-

стой бронхов, снизилась секреция, произошло ограничение распространенности воспаления. Однако между группами на различных сроках наблюдения сохранялись статистически значимые различия в выраженности эндобронхита. Во 2-й группе средние значения ИАЭ оставались высокими в сравнении с показателями в 1-й группе как после 12 недель терапии, так и к завершению наблюдения. Статистически достоверная регрессия визуально определяемых признаков воспаления слизистой оболочки бронхов произошла и у больных тяжелой астмой, хотя эндоскопическая картина у них нормализовалась гораздо в меньшей степени, чем у пациентов с астмой средней тяжести. Отличия в эндоскопической картине у 7 (35%) пациентов 3-й группы выражались в более высокой интенсивности и значительной распространенности воспаления, основным признаком которого была сохраняющаяся гиперсекреция вязким слизистым и слизисто-гнойным секретом преимущественно на уровне дистальных бронхов.

Регрессия эндоскопических симптомов эндобронхита сочеталась с изменением цитологического состава БАЛЖ (табл. 61). В работе Л.И. Волковой, Д.В. Капитановой (2008) показана высокая информативность мониторинга показателей клеточного состава мокроты в оценке эффективности противовоспалительной терапии БА. В нашем исследовании характерным признаком для части пациентов с тяжелой астмой являлась низкая динамика снижения содержания нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ.

Так, положительные изменения произошли у больных в 1-й и 2-й группах, где достоверно снизилось процентное содержание эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, отражающих активность воспаления в дыхательных путях, однако при этом у больных во 2-й группе средние значения количества эозинофилов и нейтрофилов в БАЛЖ к 48-й неделе оставались более высокими, чем у пациентов с легким течением астмы. На этом фоне у больных БА в 1-й и 2-й группах произошло вполне закономерное увеличение содержания в БАЛЖ альвеолярных макрофагов и снижение лимфоцитоза. Совершенно иная картина наблюдалась в группе больных тяжелой БА. У них к завершению наблюдения достоверно снизилось только процентное содержание эозинофилов, а количество нейтрофильных лейкоцитов оставалось высоким и у разных больных колебалось в широких пределах.

Таким образом, произошедшие за 48 недель базисной терапии изменения эндоскопической картины и клеточного состава БАЛЖ свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса в бронхах преимущественно у больных с легким и среднетяжелым течением БА. У трети пациентов с тяжелой

астмой сохранялось подтвержденное эндоскопически активное воспаление и повышенное содержание в БАЛЖ нейтрофильных лейкоцитов. В работе D.E. Shaw et al. (2007) показано, что если эозинофильное воспаление в большей степени влияет на вариабельность показателей ПОС и бронхиальной гиперреактивности, то нейтрофилы вносят вклад в развитие необратимой обструкции дыхательных путей. Такое действие нейтрофилов объяснимо, поскольку они способны секретировать значительное число провоспалительных факторов, включая цитокины, протеазы и активные формы кислорода, что приводит к гиперсекреции и повреждению стенок бронхов. Полученные авторами результаты свидетельствуют в пользу обнаруженных ранее данных об участии нейтрофилов в патогенезе тяжелой БА – фенотипе, который ассоциирован со стойкой обструкцией бронхов.

В других исследованиях авторы подчеркивают предикторное значение повышения содержания эозинофилов в индуцированной мокроте для БА, в то время как количество нейтрофилов считают более характерным для ХОБЛ. Так, в исследовании G. Di Lorenzo et al. (2008) установлены определенные различия в характере воспаления в дыхательных путях у больных ХОБЛ и БА с наличием необратимой бронхиальной обструкции. У пациентов с астмой по сравнению с больными ХОБЛ в индуцированной мокроте наблюдалось более высокое содержание эозинофильного катионного белка, большее количество эозинофилов и меньшее – нейтрофилов.

Вполне вероятно, что в нашем исследовании препятствием к достижению хорошего результата противовоспалительной терапии стали изначально высокая активность воспаления слизистой оболочки бронхов, тяжелое ремоделирование структуры дыхательных путей, выраженные нарушения в мукоцилиарной системе. Может быть, для более существенной динамики регрессии этих процессов было недостаточно стандартных доз базисных препаратов или они не в полной мере поступали в мелкие бронхи. Возможно, имело место и сочетание этих факторов.

При проведении анализа основных показателей вязкоэластических свойств секрета бронхов в исследуемых группах в процессе терапии нами выявлены следующие закономерности (табл. 62).

У больных тяжелой астмой не было достоверной положительной динамики и со стороны основных показателей вязкоэластических свойств секрета бронхов, у них имелась лишь тенденция к уменьшению вязкости секрета на протяжении всего периода наблюдения. Вместе с тем у пациентов с легким и среднетяжелым течением астмы произошли более значительные изменения как

показателей вязкоэластических свойств секрета, так и параметров, характеризующих физическую однородность секрета, что свидетельствует о положительных качественных изменениях физических свойств трахеобронхального секрета вследствие приобретения большей однородности внутренней структуры и снижении его вязкости.

Таблица 62

**Динамика средних значений показателей вязкоэластических свойств секрета бронхов в группах больных БА в процессе 12 и 48 недель терапии**

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Количество пациентов в группах	n <sub>1</sub> =32; n <sub>2</sub> =27; n <sub>3</sub> =24	N <sub>1</sub> =58; n <sub>2</sub> =51; n <sub>3</sub> =48	n <sub>1</sub> =40; n <sub>2</sub> =29; n <sub>3</sub> =20
Время релаксации нити секрета, с	$\frac{0,042 \pm 0,005}{0,034 \pm 0,006}$ 0,027 ± 0,003*	$\frac{0,055 \pm 0,007}{0,041 \pm 0,006}$ 0,036 ± 0,006*	$\frac{0,076 \pm 0,011}{0,072 \pm 0,008}$ 0,050 ± 0,012
Относительная частота встречаемости физически неоднородных образцов секрета, %	$\frac{28,4 \pm 2,2}{24,3 \pm 2,0}$ 19,6 ± 1,6**	$\frac{37,4 \pm 2,6}{32,1 \pm 3,0}$ 28,8 ± 2,0*	$\frac{45,4 \pm 4,0}{40,8 \pm 3,6}$ 38,1 ± 2,8

При анализе параметров бронхобиопсии после проведенного курса противовоспалительной базисной терапии в выборке 92 больных БА, полностью обследованных в течение 48 недель, у 64 (70%) отмечалось снижение активности воспалительного процесса, проявлявшееся уменьшением или полным отсутствием отека соединительной ткани и клеточной инфильтрации, уменьшением обусловленного отеком утолщения базальной мембраны, нормализацией деятельности железистого аппарата подслизистого слоя и заметным снижением количества бокаловидных клеток. В работе С. Ward et al. (2002) установлено, что только при длительном постоянном использовании ИГКС (в течение 48 недель) происходит достоверное уменьшение толщины базальной мембраны и максимальное снижение интенсивности проявлений воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов и связанных с ним бронхиальной гиперреактивности и процессов ремоделирования.

В нашем исследовании у 17 (70%) из 24 больных с легким течением БА и у 20 (42%) из 48 пациентов с астмой средней тяжести эпителий частично восстановил свою структуру и на некоторых участках биоптатов приобрел черты ближе к цилиндрическому, стали встречаться зоны с наличием реснитчатой каймы. Вместе с тем таких выраженных положительных изменений у больных тяжелой астмой не наблюдалось (табл. 63).

Таблица 63

**Характеристика динамики средних значений  
морфометрических показателей бронхобиоптатов в группах больных  
с различной тяжестью БА исходно и через 48 недель терапии**

Показатели	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=48)	3-я группа (n=20)
Высота реснитчатой каймы, мкм	$\frac{4,92 \pm 0,19}{4,03 \pm 0,11}$	$\frac{3,06 \pm 0,23}{3,45 \pm 0,15}$	$\frac{1,59 \pm 0,14}{1,70 \pm 0,06}$
Высота эпителия, мкм	$\frac{30,4 \pm 1,4}{26,3 \pm 1,0^*}$	$\frac{35,9 \pm 2,9}{30,4 \pm 1,2}$	$\frac{40,3 \pm 3,9}{37,6 \pm 2,5}$
Толщина базальной мембраны, мкм	$\frac{3,83 \pm 0,21}{3,25 \pm 0,09^*}$	$\frac{4,08 \pm 0,28}{3,62 \pm 0,10^*}$	$\frac{8,03 \pm 0,52}{6,91 \pm 0,18}$

Таким образом, тяжесть течения астмы оказывала значительное влияние на темпы снижения интенсивности воспаления в дыхательных путях и регенераторную способность эпителиального покрова слизистой оболочки бронхов.

В работах других авторов можно найти подтверждение этому суждению. Исследования Т.Р. Дулиной и М.В. Самсоновой (2007) указывают, что у детей с астмой средней тяжести даже в период ремиссии заболевания в индуцированной мокроте и БАЛЖ обнаруживается высокое процентное содержание эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, а в биоптатах бронхов сохраняется утолщение базальной мембраны и нарушение соотношения реснитчатых и бокаловидных клеток в пользу последних. Наблюдения Г.И. Непомнящих и соавт. (2007) продемонстрировали, что у больных БА, получающих стандартную медикаментозную терапию, медленная и не всегда отчетливая положительная динамика индукции регенераторных реакций эпителия бронхов может наступать в сроки только от 1,5 до 2 месяцев от начала лечения, выражается она в частичном восстановлении целостности эпителиального покрова преимущественно за счет плоскоклеточной метаплазии. Более отчетливая и быстрая позитивная динамика имела место при формировании в стенке бронхов лимфоидных агрегатов, а минимальная динамика наблюдалась при выраженных атрофически-склеротических изменениях слизистой оболочки бронхов.

Отдельно характеризуя функциональное состояние мерцательного эпителия у обследованных пациентов после 48 недель терапии, следует отметить достоверное увеличение средних значений частоты биения обнаруженных на поверхности биоптатов ресничек в большей степени в 1-й (с  $5,45 \pm 0,38$  до  $7,23 \pm 0,25$  Гц;  $p < 0,001$ ) и во 2-й (с  $3,52 \pm 0,17$  до  $5,03 \pm 0,62$  Гц;  $p < 0,05$ ) группах. У этих больных сохранялась динамическая гетерогенность биения, но колебания ресничек носили ритмичный и стабильный по силе характер. В группе больных

тяжелой БА частота биения ресничек мерцательного эпителия увеличилась недостоверно (с  $2,43 \pm 0,21$  до  $3,13 \pm 0,25$  Гц;  $p > 0,05$ ). В большинстве случаев у пациентов в 3-й группе сохранялся асинхронизм мерцания ресничек и динамическая гетерогенность. Таким образом, восстановление цилиарной активности у больных тяжелой БА даже после 48 недель лечения происходит наименее активно, что обусловлено персистированием хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов, дискринией и повышением вязкости трахеобронхиального секрета.

В заключение следует особо отметить, что, несмотря на спланированную регулярную терапию, совокупность выраженных патофизиологических и морфологических нарушений в дыхательных путях у части больных БА даже после 48 недель лечения не позволила в достаточной мере нормализовать или значительно улучшить функционирование МЦК. Так, в общей совокупности больных БА после 48 недель лечения количество пациентов с показателями МЦК в пределах нормальных значений (отсутствием МЦН) увеличилось с 14 до 25 ( $\chi^2=3,93$ ;  $p < 0,05$ ), число больных с МЦН I степени повысилось с 20 до 33 ( $\chi^2=4,47$ ;  $p < 0,05$ ), значительно снизилось количество пациентов с МЦН II степени – с 38 до 21 ( $\chi^2=7,21$ ;  $p < 0,01$ ). Вместе с тем число больных с МЦН III степени уменьшилось с 20 только до 13 ( $\chi^2=1,80$ ;  $p > 0,05$ ), что свидетельствует о недостаточной обратимости у пациентов данной категории изначально низкого МЦК в ответ на длительную базисную терапию.

#### ***3.4. Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле течения бронхиальной астмы***

При динамическом наблюдении за больными БА установлены определенные различия ответа на стандартную базисную терапию в общей совокупности 92 полностью завершивших исследование пациентов.

В результате 48-недельного мониторинга были определены значительные различия ответа пациентов на стандартную базисную терапию по параметрам количества дневных и ночных симптомов астмы, потребности в препаратах для купирования приступов, вариабельности ПСВ. Проведена оценка эффективности противоастматической терапии в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 64).

Полный или частичный контроль над симптомами астмы был получен у 23 (96%) из 24 пациентов с исходно установленным легким течением БА, у 33 (69%) из 48 больных среднетяжелой астмой и только у 9 (45%) из 20 больных тяжелой БА. В итоге у 65 (71%) участников исследования установлена фарма-

котерапевтически контролируемая или частично контролируемая астма (группа А), у 27 (29%) больных течение болезни расценено как неконтролируемое (группа В). Методом ретроспективного анализа у больных в указанных группах были зафиксированы статистически значимые отличия параметров исходных клинико-функциональных симптомов и зарегистрирована динамика их изменения в течение 48 недель терапии (табл. 65).

Таблица 64

### Результаты базисной терапии больных с различной тяжестью течения БА

Показатели эффективности	Легкое течение (n=24)	Средней тяжести (n=48)	Тяжелое течение (n=20)
Полный контроль	10 (42%)	2 (4%)	-
Частичный контроль	13 (54%)	31 (65%)	9 (45%)
Отсутствие контроля	1 (4%)	15 (31%)	11 (55%)

Таблица 65

### Сравнительная характеристика значений основных клинико-функциональных показателей в группах больных в процессе 12 и 48 недель мониторинга

Показатели	Исходные		Через 12 недель		Через 48 недель	
	группа А (n=65)	группа В (n=27)	группа А (n=65)	группа В (n=27)	группа А (n=65)	группа В (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**
Вариабельность ПСВ, %	26,2±3,1	52,3±5,1***	12,6±1,0	38,7±4,9***	6,1±0,3	36,2±5,0***
ОФВ <sub>1</sub> , % от долж.	71,2±3,1	63,0±2,4*	85,2±3,3	68,2±3,9**	89,1±4,2	69,6±5,0**

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – уровень значимости различий показателей между группами А и В на различных этапах наблюдения.

Установлено, что у больных группы А в течение всего периода наблюдения в основном сохранялась клиническая ремиссия БА. Показаний к госпитализации не возникало, поскольку для купирования легких и нечастых обострений коррекция лечения осуществлялась в амбулаторных условиях. Совершенно другой была картина течения заболевания у больных в группе В. Клинические



проявления астмы у этих пациентов появлялись гораздо чаще, обострения характеризовались как тяжелые и требовали лечения в условиях стационара, увеличения дозы ИГКС и подключения СГКС. У 7 (26%) больных этой группы оставалась потребность в постоянном приеме СГКС (средняя доза преднизолона по истечении 48 недель составила  $5,2 \pm 0,3$  мг/сут, начальная –  $12,4 \pm 1,2$  мг/сут), а у 14 (52%) пациентов, несмотря на использование высоких доз ИГКС, возникала необходимость в назначении коротких (7-14 дней) курсов СГКС в дозе, не превышающей 15 мг/сут преднизолона.

У больных в группе А к 12-й неделе наблюдения параметры  $ОФВ_1$  значительно увеличились в сравнении с исходными значениями, и на протяжении всего периода исследования были достоверно выше, чем у пациентов в группе В. Такая динамика восстановления бронхиальной проходимости отмечалась на фоне частичной регрессии признаков воспаления слизистой бронхов и относительной нормализации цитологического состава БАЛЖ (табл. 66).

Таблица 66

**Динамика изменения средних значений параметров активности  
эндобронхита и некоторых показателей цитологического состава БАЛЖ  
в группах больных БА через 12 и 48 недель терапии**

Показатели	Исходные		Через 12 недель		Через 48 недель	
	группа А (n=65)	группа В (n=27)	группа А (n=65)	группа В (n=27)	группа А (n=65)	группа В (n=27)
ИАЭ, % от макс.	$26,0 \pm 3,0$	$55,4 \pm 4,2^{***}$	$14,8 \pm 2,2$	$25,0 \pm 2,6^{**}$	$15,1 \pm 2,9$	$25,0 \pm 3,4^*$
Эозинофилы, %	$2,71 \pm 0,45$	$5,03 \pm 0,34^{***}$	$1,45 \pm 0,49$	$3,04 \pm 0,21^{**}$	$1,26 \pm 0,20$	$2,88 \pm 0,14^{***}$
Нейтрофилы, %	$8,23 \pm 1,25$	$25,03 \pm 3,22^{***}$	$3,11 \pm 1,07$	$15,38 \pm 2,14^{***}$	$2,15 \pm 0,11$	$9,22 \pm 1,0^{***}$
Макрофаги, %	$68,0 \pm 3,2$	$49,2 \pm 4,0^{***}$	$71,2 \pm 2,0$	$57,0 \pm 3,1^{***}$	$77,4 \pm 3,3$	$64,9 \pm 2,8^{**}$

К завершению наблюдения у 30 (46%) больных группы А 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 изменений в эндоскопической картине не получено (табл. 66).

В то же время у 8 (30%) пациентов группы В выявлялись признаки обострения воспалительного процесса, частичная регрессия воспаления отмечена у 17 (63%) больных, а у 2 (7%) наблюдалась отрицательная динамика. У 19 (70%)

больных в этой группе содержание эозинофилов и нейтрофилов в БАЛЖ к 48-й неделе оставалось значительно более высоким, чем у пациентов в группе А.

Неконтролируемое течение астмы требовало дополнительного назначения муколитических, мукорегулирующих препаратов и лечебных бронхоскопий, поскольку у 19 (70%) больных группы В сохранялись клинические признаки МЦН (хрипы при аускультации, непродуктивный кашель, выделение вязкой мокроты). Анализ результатов пульмоносцинтиграфии выявил отличия показателей МЦК, качественных и количественных параметров изображения легких между группами А и В на различных этапах наблюдения (табл. 67).

Таблица 67

**Характеристика динамики изменения функциональных параметров мукоцилиарной системы в группах больных БА через 48 недель терапии**

Показатели	Исходные		Через 48 недель	
	группа А (n=65)	группа В (n=27)	группа А (n=65)	группа В (n=27)
ПРИА-центр, %	71,2±2,3	82,3±1,2*	65,3±2,2	79,4±1,3***
ПРИА-периферия, %	25,6±2,9	17,3±1,6*	34,9±2,2	24,3±1,9**
МЦК, % за 1 час	31,8±2,1	20,2±2,5**	39,3±1,4	28,2±2,9**

В сравнении с группой А у пациентов в группе В исходно установлено преобладание содержания радиофармпрепарата в центральной зоне легких и снижение его поступления в периферические отделы дыхательных путей, что свидетельствует о наличии более тяжелой бронхиальной обструкции. При этом для 25 (92,5%) больных группы В в основном была характерна II и III степени НРРА, в то время как в группе А ни в одном случае III степени НРРА не установлено. У них, по мере снижения интенсивности симптомов астмы и улучшения клинико-функциональных показателей, уменьшалась выраженность признаков неравномерного распределения радиоактивного аэрозоля в дыхательных путях, что проявлялось появлением более отчетливых контуров границ легких и относительно гомогенным отложением радиофармпрепарата, у 20 (31%) больных установлена I степень НРРА. Кроме того, у пациентов в группе А с высокой степенью достоверности ( $p < 0,01$ ) по отношению к исходным показателям повысились темпы МЦК (табл. 67).

К завершению наблюдения между больными в группах сохранялись достоверно значимые различия практически по всем показателям, в той или иной мере характеризующим деятельность мукоцилиарной системы (табл. 68).

Таблица 68

**Сравнительная характеристика средних значений показателей, характеризующих деятельность мукоцилиарной системы в группах больных БА с различным ответом на 48-недельную терапию**

Показатели	Исходные		Через 48 недель		p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>
	группа А (n=65)	группа В (n=27)	группа А (n=65)	группа В (n=27)	
Частота биения ресничек эпителия, Гц	4,30±0,41	2,75±0,12***	6,15±0,24	3,97±0,89*	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
Высота реснитчатой каймы, мкм	4,82±0,29	2,56±0,36***	5,24±0,75	2,83±0,50**	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Время релаксации нити секрета, с	0,042±0,012	0,074±0,006*	0,035±0,005	0,053±0,007*	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <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; p<sub>1</sub> – уровень значимости различий исходных показателей и через 48 недель терапии в группе А; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий исходных показателей и через 48 недель терапии в группе В.

Наиболее существенные сдвиги среди рассматриваемых параметров мукоцилиарной системы произошли в активизации цилиарной активности мерцательного эпителия бронхов. У больных в группе В наряду с отсутствием значимой динамики морфологических изменений, сохранялись выраженные нарушения цилиарной активности мерцательного эпителия и оставались довольно высокими параметры вязкоэластичности секрета бронхов (табл. 68).

При этом показатели МЦК у больных с неконтролируемым течением астмы, хотя и достоверно повысились в сравнении с исходными параметрами (табл. 67), но были гораздо ниже, чем у больных в группе А, что указывало на недостаточную обратимость МЦК под действием стандартной базисной терапии (табл. 69). Так, в группе А при завершении наблюдения доля пациентов с сохраняющимися признаками МЦН составляла 66%, в то время как МЦН в группе В определялась у 89% больных ( $\chi^2=4,98$ ; p<0,05). Оценочный риск (А. Петри, К. Сэбин, 2003) развития неконтролируемой БА в выборке пациентов с наличием МЦН равнялся 0,36, в выборке больных с отсутствием МЦН – 0,12. Таким образом, оценочный относительный риск формирования неконтролируемой астмы, связанный с МЦН, составил 3,0 (другими словами, вероятность развития неконтролируемой астмы у пациентов, течение болезни которых подвержено влиянию МЦН, втрое выше, чем у пациентов с отсутствием МЦН). При этом выраженность проявлений МЦН у больных с неконтролируемой БА оставалась более высокой (табл. 69).

Таблица 69

**Характер обратимости МЦН у больных БА с различным ответом на 48-недельную терапию (количество больных в абс. значениях и %)**

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

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  – уровни значимости различий показателей между группами А и В на различных этапах наблюдения.

Действительно, если в группе А завершению наблюдения МЦН III и II степеней сохранялась только у 18 (28%) больных, то в группе В – уже у 16 (59%) ( $\chi^2=8,15$ ;  $p < 0,01$ ). При этом относительный риск формирования неконтролируемой БА у пациентов с наличием МЦН III и II степеней составил 2,61, а у больных с МЦН I степени – только 0,75. Таким образом, среди пациентов с наличием МЦН, именно МЦН III и II степеней оказывала существенное влияние на исходы лечения. Атрибутивный риск развития неконтролируемой БА у пациентов с МЦН III и II степеней составил 0,62. Следовательно, у 60% больных с МЦН III и II степеней формирование неконтролируемой БА непосредственно связано с данным прогностическим фактором.

В результате дискриминантного анализа было установлено, что группы А и В изначально, с достоверностью 99% различались по интегральному показателю МЦК. На основании установленных закономерностей разработана модель прогнозирования предполагаемого уровня фармакотерапевтического контроля БА с использованием дискриминантного уравнения:

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

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет (-17,52). Мы пришли к заключению, что при  $d$  менее (-17,52) можно прогнозировать фармакотерапевтически контролируемое или частично контролируемое течение БА, при  $d$  более (-17,52) – неконтролируемое течение астмы с вероятностью правильного прогноза 92,5%.

При дискриминантном анализе между указанными группами были установлены не менее значимые различия по исходным значениям параметров, взаимосвязанных с интегральным показателем МЦК. Для прогнозирования пред-

полагаемого уровня фармакотерапевтического контроля БА предлагается применять дискриминантное уравнение:

$$d = -0,468 \times \text{ИАЭ (в \% от макс.)} - 180,08 \times \text{время релаксации нити секрета (с)} + 0,513 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} + 0,210 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет (-20,34). Мы считаем, что при  $d$  более (-20,34) можно прогнозировать фармакотерапевтически контролируемое или частично контролируемое течение БА, при  $d$  менее (-20,34) – неконтролируемое течение астмы с вероятностью правильного прогноза 94,1 %.

Итак, результаты нашего исследования свидетельствуют, что у больных БА тяжесть МЦН связана с выраженностью проявлений воспаления и ремоделирования в дыхательных путях и может являться дополнительным фактором, определяющим характер течения болезни. Указанное суждение находит подтверждение в выявленном нами прогрессирующем снижении 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 дыхательных путях.

Действительно, результаты исследований J.V. Fahy et al. (2000) свидетельствуют о том, что десквамация эпителия, его инфильтрация воспалительными клетками, увеличенное количество депозитов коллагена в субэпителиальной зоне играют главную роль в формировании степени тяжести астмы и бронхиальной гиперреактивности.

Концепция ремоделирования бронхов у больных БА связывает персистирующую и необратимую обструкцию со структурными изменениями дыхательных путей. В работе Н. Nagai (2005) подчеркивается, что у больных БА развитие процесса ремоделирования 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 мерцательного эпителия и модификации вязкоэластических свойств 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 (2005) нарушения функции МЦК в

период обострения болезни выявлялись у 100% больных БА, в том числе у 70% была установлена МЦН II и III степеней. В фазу ремиссии у 48% больных параметры МЦК оставались сниженными. Автор подчеркивает взаимосвязь нарушений вязкоэластических свойств секрета бронхов и МЦК, что способствующих нарастанию бронхиальной обструкции.

Е.А. Геренг и соавт. (2009) установили, что тяжелая терапевтически-резистентная БА *brittle*-фенотипа сопровождается развитием атопической формы заболевания с эозинофильным паттерном воспаления в слизистой оболочке бронхов и повышением функционирования эластазы и  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора. Доминирующими морфологическими и биохимическими маркерами БА с фиксированной обструкцией являются атрофия эпителиального пласта с развитием нейтрофильного типа воспаления, а также повышением активности эластазы и снижением функциональных свойств ее ингибитора.

Л.М. Огородова и соавт. (2008) при обследовании больных с нестабильной БА (фенотип *brittle*) и больных среднетяжелой астмой установили, что бронхобиоптаты пациентов с нестабильной БА характеризовались меньшими: объемной плотностью покровного эпителия, реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов, высотой эпителиального пласта и относительным объемом желез, в то же время были отмечены большая толщина базальной мембраны ( $18,77 \pm 2,74$  мкм) и увеличение относительного объема соединительной ткани, гиперплазия гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Таким образом, у больных тяжелой нестабильной БА обнаружены атрофические изменения, сохраняющаяся воспалительная инфильтрация слизистой оболочки, выраженные явления ремоделирования бронхов, несмотря на проводимую терапию высокими дозами ИГКС.

Таким образом, выполненные нами исследования позволяют рассматривать изменения МЦК, тесно взаимосвязанные с воспалительными и перестроенными процессами в дыхательных путях, как совокупность важнейших составляющих в механизмах формирования бронхиальной обструкции и резистентности к стандартной терапии у больных БА. Неконтролируемое течение астмы характеризуется наличием стойкой МЦН, которая служит одной из многих причин снижения контроля над симптомами болезни, а низкие исходные показатели МЦК у больных БА и отсутствие картины восстановления активности мукоцилиарной системы на фоне стандартной базисной терапии являются факторами риска неблагоприятного исхода астмы, формирования вторичных фармакотерапевтически резистентных форм болезни. По всей видимости, хроническое персистирующее воспаление приводит к прогрессирующему ремоде-

лированию бронхиальных путей и формированию комплекса патофизиологических нарушений, принимающих участие в снижении чувствительности к ИГКС. Мы считаем, что предложенные к использованию в практическом здравоохранении формализованные математические модели могут оказать существенную помощь в уточнении прогноза течения болезни и предполагаемого уровня фармакотерапевтического контроля астмы, а также быть полезными для оптимизации патогенетической терапии БА.

### ***3.5. Клиническая оценка возможности использования некоторых средств для базисной терапии бронхиальной астмы с целью коррекции мукоцилиарной недостаточности***

#### ***3.5.1. Эффективность сочетанного применения ингаляционных кортикостероидов и антагониста цистеиновых лейкотриенов зафирлукаста***

Важным механизмом развития ремоделирования бронхов, определяющим выраженность нарушений деятельности мукоцилиарной системы, является нарушение обмена арахидоновой кислоты с гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, в частности, лейкотриенов. Современные возможности воздействия на ключевые метаболические звенья морфофункциональных нарушений при БА с помощью антагонистов цистеиновых лейкотриенов – таких как зафирлукаст, монтелукаст и др. – позволяют активно вмешиваться в процессы перестройки дыхательных путей (И.В. Лещенко, Н.Д. Пономарева, 2007; А. James, 2005). Однако до настоящего времени сведения об использовании лекарственных препаратов этой группы в качестве средств длительного контроля над персистирующей астмой нельзя считать исчерпывающими. Недостаточно изучено влияние данных препаратов на структурные изменения слизистой оболочки бронхов и функцию МЦК у больных БА.

В 12-недельное проспективное клиническое исследование были включены 68 больных с установленной смешанной формой БА (атопической, инфекционно-аллергической), в том числе 25 мужчин и 43 женщины. Средний возраст пациентов составил  $38,3 \pm 1,3$  года, длительность болезни –  $11,0 \pm 1,2$  лет. У 23 больных установлено легкое течение заболевания, у 45 – астма средней степени тяжести.

У всех пациентов на начало наблюдения терапия по различным причинам имела неадекватный или нерегулярный характер. Лечение больных проводили с соблюдением ступенчатого подхода, направленного на достижение контроля над течением астмы. На момент начала наблюдения у всех больных установле-

но фармакотерапевтически неконтролируемое течение БА, все пациенты находились на 3-й ступени терапии. Основу последней составляли фармакотерапевтические модели, базирующиеся на применении низких и средних доз ИГКС, у части больных в сочетании с приемом зафирлукаста. Исследование было сравнительным, рандомизированным, контролируемым.

В зависимости от вариантов терапии, предусмотренных 3-й ступенью лечения, больные были разделены на клинические группы, распределение в которые происходило в случайном порядке методом компьютерной выборки.

В 1-й группе 38 пациентов получали низкие или средние дозы флутиказона пропионата (фликсотид, «Glaxo Smith Kline», Великобритания) в сочетании с ежедневным приемом зафирлукаста (аколат, «AstraZeneca», Швеция/Великобритания), в стандартной суточной дозе 40 мг. Во 2-й группе 30 больных лечили только низкими или средними дозами флутиказона пропионата. Для купирования приступов применяли комбинированный бронходилататор (фенотерол/ипратропия бромид).

Клинико-функциональное обследование пациентов осуществляли исходно и через 12 недель наблюдения.

Результаты лечения больных БА свидетельствовали о достаточной эффективности предпринятой терапии в обеих клинических группах. Вместе с тем более выраженные положительные изменения клинико-функциональных симптомов астмы были установлены среди пациентов, дополнительно принимавших зафирлукаст (табл. 70).

Таблица 70

### Сравнительная характеристика клинико-функциональных показателей в группах больных БА в процессе 12 недель терапии

Показатели	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=30)	p
Дневные симптомы, число/сут	$\frac{5,67 \pm 1,46}{1,15 \pm 0,11^{**}}$	$\frac{6,23 \pm 1,84}{1,87 \pm 0,34^*}$	<0,05
Ночные симптомы, число/сут	$\frac{1,34 \pm 0,18}{0,04 \pm 0,01^{**}}$	$\frac{1,26 \pm 0,32}{0,45 \pm 0,05^*}$	<0,05
Препараты для купирования приступов, ингаляций/сут	$\frac{4,62 \pm 0,83}{0,54 \pm 0,19^{***}}$	$\frac{5,03 \pm 0,54}{1,92 \pm 0,65^{**}}$	<0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % от долж.	$\frac{58,7 \pm 3,6}{82,8 \pm 3,0^{***}}$	$\frac{60,9 \pm 3,9}{74,0 \pm 3,1^{**}}$	<0,05

*Примечание:* здесь и далее вверху представлены исходные показатели, ниже – через 12 недель терапии; \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 – достоверность различия между исходными показателями и после 12 недель лечения; p – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 12 недель терапии.



Так, к завершению наблюдения в обеих группах установлена статистически достоверная регрессия симптомов БА, хотя более выраженные изменения в клинической симптоматике и восстановлении параметров, характеризующих бронхиальную проходимость, были отмечены у пациентов в 1-й группе.

Вероятно, такое позитивное влияние сочетания ИГКС и антилекотриенового препарата во многом связано с их аддитивным воздействием на метаболизм арахидоновой кислоты. Снижение воспалительной активности в тканях бронхов, с одной стороны, может быть обусловлено ограничением участия цистеиновых лейкотриенов в поддержании воспалительного процесса в слизистой дыхательных путей вследствие высокоселективного и конкурентного влияния зафирлукаста, приводящего к блокаде специфических цистеиновых лейкотриеновых рецепторов, уменьшению выброса различных биологически активных веществ и снижению в слизистой оболочке бронхов содержания продуктов перекисного окисления липидов. С другой стороны, доказано влияние ИГКС на синтез простагландинов и лейкотриенов посредством ингибирования фосфолипазы  $A_2$ , обеспечивающей образование арахидоновой кислоты, в результате чего происходит блокирование высвобождения провоспалительных медиаторов и снижение активности процессов перекисного окисления. Кроме того, на наш взгляд, пероральный прием зафирлукаста может существенно дополнить ингаляционный путь введения кортикостероидов, иногда просто не достигающих мелких дыхательных путей по причине, например, их блокады вязкой слизью.

В других клинических исследованиях установлено, что прием зафирлукаста уменьшает клеточный и не клеточный компоненты воспаления в дыхательных путях, вызываемого антигенной провокацией. Так, в плацебо-контролируемом исследовании W.J. Calhoun et al. (1998) при сегментарной бронхопровокации с последующим через 48 часов БАЛ зафирлукаст снижал уровень базофилов, лимфоцитов и гистамина и уменьшал стимулированную продукцию супероксидов альвеолярными макрофагами.

Исследования S. O'Sullivan et al. (2003) свидетельствуют об эффективном применении флутиказона пропионата в дозе 200 мкг/сут в течение 8 недель как в качестве монотерапии, так и в комбинации с монтелукастом (10 мг/сут) при лечении больных БА с легким течением заболевания. У пациентов в обеих группах нормализовались иммунологические показатели, в бронхобиоптатах снизилось количество тучных клеток и эозинофилов. Однако снижение числа воспалительных клеток в БАЛЖ было более выраженным у больных, получавших комбинированную с монтелукастом терапию.

Е.В. Серeda и соавт. (2003) в течение 12 недель использовали терапию монтелукастом у 56 больных БА детей. На фоне лечения отмечалось уменьшение клинической выраженности бронхиальной обструкции, улучшение параметров функции внешнего дыхания и снижение стимулированной концентрации ионов кальция в эозинофилах.

Клиническая эффективность монтелукаста отмечена у 84,5% детей, получавших препарат в исследовании И.И. Балаболкина и соавт. (2006). Лечение монтелукастом способствовало уменьшению частоты обострений астмы, снижению количества используемых  $\beta_2$ -агонистов, ИГКС и повышению толерантности к физической нагрузке.

В нашем исследовании дополнительный к кортикостероидам прием зафирлукаста сопровождался более выраженным, чем при монотерапии ИГКС, снижением уровня воспаления в дыхательных путях, повышением частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, увеличением уровня цАМФ в лимфоцитах периферической крови, более отчетливой динамикой регенеративных процессов в слизистой оболочке бронхов, более высокой обратимостью изначально измененного МЦК (табл. 71).

Таблица 71

**Динамика изменения МЦК, содержания цАМФ в лимфоцитах периферической крови, выраженности ИАЭ и некоторых морфометрических параметров бронхобиоптатов у больных БА через 12 недель терапии**

Показатели	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=30)	p
МЦК, % за 1 час	$\frac{27,9 \pm 2,5}{38,0 \pm 1,6^{**}}$	$\frac{28,1 \pm 1,5}{33,0 \pm 1,8^*}$	<0,05
цАМФ, пмоль/10 <sup>6</sup> клеток	$\frac{45,1 \pm 3,6}{65,0 \pm 1,3^{***}}$	$\frac{43,2 \pm 3,9}{54,6 \pm 2,0^*}$	<0,001
ИАЭ, % от макс.	$\frac{34,2 \pm 3,4}{11,3 \pm 1,5^{***}}$	$\frac{38,0 \pm 2,8}{16,4 \pm 2,0^{***}}$	<0,05
Частота биения ресничек мерцательного эпителия, Гц	$\frac{3,78 \pm 0,72}{6,15 \pm 0,14^{***}}$	$\frac{3,58 \pm 0,27}{4,35 \pm 0,36^*}$	<0,01
Высота реснитчатой каймы, мкм	$\frac{5,22 \pm 0,40}{6,51 \pm 0,34^*}$	$\frac{4,89 \pm 0,21}{5,38 \pm 0,42}$	<0,05
Высота эпителия, мкм	$\frac{51,7 \pm 8,1}{53,2 \pm 4,1}$	$\frac{56,0 \pm 7,7}{47,4 \pm 6,4}$	>0,05
Толщина базальной мембраны, мкм	$\frac{8,5 \pm 1,51}{4,7 \pm 1,02^*}$	$\frac{9,3 \pm 1,84}{6,2 \pm 2,0}$	>0,05

Установлено, что средние значения МЦК в общей совокупности больных БА после лечения достоверно повысились с  $28,3 \pm 2,1$  до  $37,6 \pm 1,8\%$  за 1 час ( $p < 0,01$ ), но не достигли «нормы». При этом показатели МЦК во 2-й группе, не-

смотря на практически отсутствие клинических симптомов БА, хотя и были выше исходных значений, но оставались низкими относительно параметров, установленных после лечения у больных 1-й группы. Здесь итоговые высокие средние значения показателя МЦК в сравнении с исходными данными были обусловлены более высокой обратимостью МЦН (табл. 72).

Таблица 72

**Характер обратимости МЦН в группах больных БА в результате терапии  
(количество пациентов, абсолютные значения)**

Степень МЦН	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=30)	$\chi^2$	p
МЦН отсутствует	$\frac{6}{22}^{**}$	$\frac{7}{10}$	4,05	<0,05
I степень	$\frac{10}{5}^*$	$\frac{8}{10}$	3,96	<0,05
II степень	$\frac{18}{9}^*$	$\frac{13}{8}$	0,08	>0,05
III степень	$\frac{4}{2}$	$\frac{2}{2}$	0,06	>0,05

*Примечание:* вверху представлены исходные показатели, ниже – через 12 недель терапии; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; – достоверность различия между исходными показателями и после 12 недель лечения;  $\chi^2$  – значение критерия альтернативного распределения (Пирсона) показателей между больными в 1-й и 2-й группах после 12 недель терапии; p – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 12 недель терапии.

Вместе с тем были обнаружены значительные различия реагирования МЦК на лечение и у больных 1-й группы. Среди них у 11 (29%) пациентов сохранялась МЦН II и III степеней. С позиции оценки мукоцилиарной функции такой ответ на терапию был расценен как неудовлетворительный. С целью выяснить причины различной реакции МЦК на 12-недельную терапию зафирлукастом больные 1-й группы по результатам лечения были разделены на две подгруппы. В подгруппу 1А включены 27 пациентов с отсутствием или умеренными нарушениями МЦН I степени (удовлетворительный результат терапии). В подгруппу 1В вошли 11 больных с МЦН II и III степеней (неудовлетворительный результат терапии). При ретроспективном анализе между указанными подгруппами были выявлены достоверные различия как по исходным клинико-функциональным показателям, так и параметрам, характеризующим деятельность мукоцилиарной системы. Так, у больных в 1В подгруппе в сравнении с пациентами в 1А подгруппе исходно выявлялось более выраженное снижение МЦК ( $21,4 \pm 2,5$  и  $34,6 \pm 2,0$  % за 1 час соответственно,  $p < 0,001$ ), низкий уровень цАМФ в лимфоцитах периферической крови ( $40,1 \pm 2,0$  и  $56,2 \pm 1,6$  пмоль/ $10^6$

клеток соответственно,  $p < 0,001$ ), снижение функциональной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов ( $2,71 \pm 0,13$  и  $5,23 \pm 0,54$  Гц соответственно,  $p < 0,001$ ); наблюдались отличия в высоте реснитчатой каймы ( $2,02 \pm 0,29$  и  $5,88 \pm 0,52$  мкм соответственно,  $p < 0,001$ ), высоте эпителия ( $56,8 \pm 8,2$  и  $37,8 \pm 4,0$  % за 1 час соответственно,  $p < 0,05$ ), толщине базальной мембраны ( $8,9 \pm 1,63$  и  $4,8 \pm 0,92$  мкм, соответственно,  $p < 0,05$ ). Определены отличия исходных параметров и в эндоскопической картине – средние значения ИАЭ в 1В подгруппе составляли  $55,2 \pm 4,8\%$ , а в 1А подгруппе только  $37,5 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,01$ ).

В результате дискриминантного анализа установлено, что указанные выборки пациентов изначально, с достоверностью 99,9%, различались по интегральному показателю МЦК, уровню цАМФ в лимфоцитах периферической крови, активности эндобронхита. На основании выявленных закономерностей разработана математическая модель прогнозирования эффективности сочетанной с ИГКС терапии зафирлукастом для коррекции МЦН у больных БА легкой и средней тяжести, для чего предлагается дискриминантное уравнение:

$$d = 2,128 \times \text{МЦК (\% за 1 час)} - 1,238 \times \text{уровень цАМФ в лимфоцитах периферической крови (пмоль/10}^6 \text{ клеток)} + 1,861 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой 51,91. Мы считаем, что при  $d$  менее 51,91 можно прогнозировать положительное влияние на мукоцилиарную систему сочетанной с ИГКС терапии зафирлукастом, при  $d$  более 51,91 можно предполагать резистентность мукоцилиарной системы к такой схеме лечения с вероятностью правильного прогноза 89%.

При дискриминантном анализе между подгруппами 1А и 1В установлены не менее значимые различия по исходным значениям параметров, характеризующих морфофункциональное состояние слизистой оболочки бронхов. Для прогнозирования дополнительного корригирующего влияния на МЦН сочетанной с ИГКС терапии зафирлукастом предлагается дискриминантное уравнение:

$$d = 0,408 \times \text{ИАЭ (в \% от макс.)} - 0,407 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)} - 0,029 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} + 0,048 \times \text{высота эпителия (мкм)} + 0,469 \times \text{толщина базальной мембраны (мкм)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой 13,38. Мы пришли к заключению, что при  $d$  менее 13,38 можно прогнозировать эффективное дополнительное воздействие зафирлукаста на МЦК, а при  $d$  более 13,38 можно судить о резистентности мукоцилиарной системы к терапии с вероятностью правильного прогноза 92,5%.

Таким образом, применение зафирлукаста в качестве патогенетически обоснованного противовоспалительного препарата для базисной терапии больных с легкой и средней тяжестью БА демонстрирует определенную эффективность в отношении восстановления у этих пациентов функциональной способности мукоцилиарной системы. Прием больными препарата в стандартной дозе в течение 12 недель сопровождается снижением уровня воспаления в дыхательных путях, повышением активности  $\beta$ -адренергических рецепторов и уменьшением выраженности морфофункциональных проявлений МЦН. Корректирующий эффект зафирлукаста отношении МЦН можно прогнозировать по исходным показателям МЦК, уровню цАМФ в лимфоцитах периферической крови, параметрам ИАЭ, частоте биения ресничек мерцательного эпителия, высоте эпителия бронхов, высоте реснитчатой каймы и толщине базальной мембраны решением дискриминантных уравнений.

*3.5.2. Результаты комбинированного лечения  
ингаляционными кортикостероидами и холинолитиком  
длительного действия тиотропия бромидом\**

Известно, что около 20% больных тяжелой БА с резистентностью к стандартным средствам базисной терапии, нарастающими признаками дыхательной недостаточности и формированием легочного сердца страдают и ХОБЛ. Для них характерно прогрессирующее ремоделирование бронхиальных путей, развитие гиперинфляции с феноменом воздушных ловушек, увеличение содержания нейтрофилов и наличие активного воспалительного процесса в бронхах, нарушение функции мукоцилиарной системы, нарастание тяжести МЦН. Имеется предположение, что при сочетании БА и ХОБЛ происходит суммация патогенетических механизмов с явлениями взаимного отягощения, в значительной мере обусловленного усилением рефлекторных холинергических механизмов (S. Wenzel, 2003). В связи с этим применение антихолинергических препаратов с целью оптимизации терапии таких пациентов может быть потенциально полезным.

В настоящее время для лечения ХОБЛ широко используют пролонгированный холиноблокатор тиотропия бромид. Наряду с бронходилатацией, тиотропий может улучшать МЦК за счет устранения дисбаланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы и (предположительно) сти-

---

\* В соавторстве с канд. мед. наук А.В. Колосовым

муляции энергетических механизмов биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, а также регуляции секреторной активности бронхиальных желез (А. Hasani et al., 2004). Результаты исследований свидетельствуют о существенном терапевтическом эффекте тиотропия у больных с сочетанием БА и ХОБЛ как при изолированном применении препарата, так и в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами (Н. Magnussen et al., 2008). Вместе с тем в доступной нам литературе отсутствуют сведения, позволяющие установить характер влияния тиотропия бромида на функцию МЦК и структурные изменения слизистой оболочки бронхов у такого рода пациентов.

Обследовано 67 больных с сочетанием БА и ХОБЛ, в том числе 50 (75%) мужчин и 17 (25%) женщин. Тяжесть БА и ХОБЛ определяли в соответствии с международными согласительными документами по диагностике и лечению БА и ХОБЛ. У всех больных диагностирована смешанная форма БА (атопическая, инфекционно-аллергическая). Астма средней тяжести установлена у 40 (60%) пациентов, тяжелое течение БА – у 27 (40%) больных. ХОБЛ 2-й стадии выявлена у 35 (52%) пациентов, 3-й стадии – у 32 (48%).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз БА и ХОБЛ, возраст  $\geq 40$  лет, стаж курения  $> 10$  пачек-лет, лечение ИГКС в течение  $\geq 1$  года до вхождения в исследование, постбронходилатационный  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного, постбронходилатационное отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ , бронходилатационный ответ  $\geq 200$  мл и  $\geq 12\%$  от добронходилатационного  $ОФВ_1$ .

Клиническую оценку основных симптомов БА проводили в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (2009), симптомы ХОБЛ оценивали по системе баллов (Е.И. Шмелев, М.А. Хмелькова, 2005).

Дизайн исследования: наблюдение в течение 12 недель – с момента поступления в стационар в связи с обострением симптомов БА и ХОБЛ и на амбулаторно-поликлиническом этапе. Исходное обследование проводили при условии достижения частичного фармакотерапевтического контроля над симптомами астмы, контрольное – на заключительных сроках стационарного лечения (через 3 недели) и через 12 недель от начала терапии.

Лечение проводили с соблюдением принципов, изложенных в руководствах по диагностике и лечению БА и ХОБЛ. Основу традиционной терапии составляли ИГКС (флутиказона пропионат, будесонид) и их свободные или фиксированные комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (сальметерол, формотерол), в адекватных тяжести астмы дозах. Часть пациентов принимала СГКС. Для купирования приступов применяли комбинированный

бронходилататор (фенотерол/ипратропия бромид). В зависимости от вида терапии были сформированы две группы больных. В 1-ю группу 39 пациентов, с первых дней наблюдения дополнительно к традиционной терапии принимавших тиотропия бромид (спирива, «Boehringer Ingelheim», Германия) через порошковый капсульный ингалятор «Handi Haler» («Boehringer Ingelheim», Германия) в дозе 18 мкг/сут в течение 12 недель. Тиотропий все больные использовали впервые. Во 2-й группе находились 28 пациентов, получавших только традиционную терапию. Группы были сопоставимы в количественном отношении ( $\chi^2=3,61$ ;  $p>0,05$ ), по полу, возрасту, тяжести течения БА и ХОБЛ.

На начало исследования показатели интегрального МЦК у больных БА в сочетании с ХОБЛ составляли  $22,8 \pm 2,6$  % за 1 час. МЦН выявлена у всех 67 пациентов, в том числе I степень – у 7 (10%), II – у 35 (52%) и III – у 25 (38%) больных.

Анализ эффективности терапии установил ее хорошую результативность в обеих клинических группах, но более отчетливая динамика клинико-функциональных симптомов наблюдалась у пациентов, дополнительно к терапии ИГКС принимавших тиотропия бромид (табл. 73). У них отмечалась тенденция к более раннему сокращению количества ночных симптомов астмы, снижению потребности в препаратах для купирования приступов, уменьшению выраженности одышки и количества мокроты. К 12-й неделе у пациентов 1-й группы произошли более выраженные положительные изменения в клинической симптоматике и частичном восстановлении бронхиальной проходимости.

Наше исследование подтверждает мнение ряда авторов о целесообразности применения такого рода терапии у пациентов с сочетанием указанных заболеваний. Так, в работе Т.В. Рубаник и соавт. (2009) показано, что существенное улучшение симптомов, объективных и функциональных показателей у больных с сочетанием БА и ХОБЛ отмечалось уже через 4 недели после включения тиотропия в комплекс терапии, в дальнейшем сохранялась их положительная динамика. Н. Magnussen et al. (2008) в 12-недельном исследовании у 472 больных с сочетанием БА и ХОБЛ установили, что применение тиотропия оказалось эффективным: снизилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах, улучшились показатели спирометрии, уменьшилась выраженность респираторной симптоматики.

В работе Н. Iwamoto et al. (2008) 17 больных тяжелой БА в течение 4 недель дополнительно к терапии ИГКС принимали тиотропий, при этом произошло значительное увеличение  $ОФВ_1$  в сравнении с исходными значениями ( $p<0,001$ ). Авторы считают рациональным использовать препарат для лечения тяжелой астмы с незозинофильным профилем индуцированной мокроты, в то время как ИГКС более эффективны при эозинофилии в мокроте.

Таблица 73

**Оценка динамики изменения основных клинико-функциональных симптомов БА и ХОБЛ у больных через 3 и 12 недель терапии**

Показатели	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=28)	p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>
Дневные симптомы, число/сут	<u>5,89±1,12</u> 2,18±0,16** 1,15±0,11***	<u>6,01±1,04</u> 2,66±0,32** 1,98±0,34**	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Ночные симптомы, число/сут	<u>1,33±0,17</u> 0,55±0,12*** 0,08±0,02***	<u>1,25±0,30</u> 0,52±0,14* 0,36±0,11**	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Препараты для купирования приступов, ингаляций/сут	<u>4,71±0,82</u> 1,68±0,21** 0,51±0,12***	<u>5,11±0,60</u> 2,12±0,95* 1,98±0,63**	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Одышка, баллы	<u>2,92±0,49</u> 1,05±0,11*** 0,47±0,03***	<u>2,74±0,55</u> 0,98±0,19** 0,59±0,09***	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Кашель, баллы	<u>2,94±0,60</u> 0,61±0,12*** 0,12±0,05***	<u>2,48±0,34</u> 0,43±0,15*** 0,23±0,04***	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Количество мокроты, баллы	<u>3,63±0,66</u> 1,50±0,22** 0,26±0,02***	<u>3,84±0,61</u> 2,11±0,31* 0,34±0,03***	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	<u>53,2±2,9</u> 62,1±2,3* 68,4±2,0***	<u>54,6±3,2</u> 64,8±2,5* 66,0±2,2**	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

*Примечание:* Вверху представлены исходные показатели, ниже – через 3 и 12 недель терапии; \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 – достоверность различия между исходными показателями и после 3 и 12 недель лечения; p<sub>1</sub> – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 3 недель терапии; p<sub>2</sub> – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 12 недель лечения.

В литературе высказывается мнение о способности тиотропия оказывать преимущественное влияние на бронхи малого диаметра, в которых процессы ремоделирования при персистирующей БА превалируют (R. Kalluri, E. G. Neilson, 2003). Вместе с тем в нашем исследовании у пациентов, дополнительно принимавших тиотропия бромид, эндоскопическая картина характеризовалась достоверным снижением активности воспалительного процесса в слизистой оболочке долевых и сегментарных бронхов, существенно уменьшились функциональные проявления МЦН, была более выраженной тенденция к улучшению морфофункциональной картины в бронхобиоптатах. Можно предположить, что установленный нами клинический эффект тиотропия бромида на



фоне ИГКС и бронхолитической терапии  $\beta_2$ -агонистами в большей степени обусловлен потенцированием бронходилатации, чем непосредственным воздействием на воспаление в слизистой оболочке бронхов. Однако F. Buhling et al. (2004) утверждают, что противовоспалительный эффект тиотропия реализуется за счет различных механизмов, в том числе способности подавлять высвобождение из эпителиальных клеток 5-гидроэйкозатетраеновой кислоты и ингибировать высвобождение факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов из альвеолярных макрофагов.

Мы разделяем мнение A. Hasani et al. (2004), который считает, что, наряду с ярко выраженным бронходилатирующим эффектом, тиотропия бромид улучшает МЦК вследствие устранения дисбаланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы, стимуляции энергетических механизмов биения ресничек мерцательного эпителия и регуляции секреторной активности бронхиальных желез.

Действительно, применение тиотропия оказывало позитивное влияние как на МЦК, так и на тесно связанные с ним параметры, характеризующие цилиарную функцию мерцательного эпителия и активность воспалительного процесса в дыхательных путях (табл. 74).

Таблица 74

**Динамика изменения МЦК, частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, некоторых морфометрических параметров бронхобиоптатов и показателя ИАЭ у больных через 12 недель терапии**

Показатели	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=28)	p
МЦК, % за 1 час	$\frac{21,4 \pm 2,8}{33,2 \pm 2,0^{**}}$	$\frac{22,1 \pm 2,1}{27,8 \pm 1,7^*}$	<0,05
Частота биения ресничек мерцательного эпителия, Гц	$\frac{3,55 \pm 0,64}{5,93 \pm 0,21^{**}}$	$\frac{3,80 \pm 0,32}{4,53 \pm 0,15^*}$	<0,001
Высота реснитчатой каймы, мкм	$\frac{2,96 \pm 0,43}{3,12 \pm 0,35}$	$\frac{2,72 \pm 0,51}{2,89 \pm 0,28}$	>0,05
Высота эпителия, мкм	$\frac{56,2 \pm 8,2}{48,0 \pm 9,3}$	$\frac{52,9 \pm 7,4}{45,8 \pm 6,9}$	>0,05
Толщина базальной мембраны, мкм	$\frac{8,65 \pm 2,12}{3,61 \pm 1,18^*}$	$\frac{9,04 \pm 1,71}{6,81 \pm 1,03}$	<0,05
ИАЭ, % от макс.	$\frac{44,5 \pm 3,8}{12,9 \pm 1,5^{***}}$	$\frac{39,8 \pm 5,6}{18,3 \pm 2,0^{***}}$	<0,05

*Примечание:* вверху представлены исходные показатели, ниже – через 12 недель терапии;  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между исходными показателями и после 12-и недель лечения; p – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 12 недель терапии.

Средние значения параметров МЦК в общей совокупности больных БА в сочетании с ХОБЛ через 12 недель достоверно повысились (с  $22,8 \pm 2,6$  до  $31,4 \pm 1,9\%$  за 1 час,  $p < 0,01$ ), но не достигли «нормы». При этом показатели МЦК во 2-й группе оставались более низкими относительно параметров, установленных у больных 1-й группы, что указывало на недостаточную обратимость МЦК под действием лечения (табл. 75).

Таблица 75

**Характер обратимости МЦН у больных БА через 12 недель терапии  
(количество пациентов в абсолютных значениях и %)**

Степень МЦН	1-я группа	2-я группа	$\chi^2$	p
МЦН отсутствует	$\frac{0}{6 (15,4)^*}$	$\frac{0}{2 (7,2)}$	1,05	>0,05
I степень	$\frac{4 (10,3)}{18 (46,1)^{***}}$	$\frac{3 (10,7)}{10 (35,7)^*}$	0,73	>0,05
II степень	$\frac{20 (51,3)}{9 (23,1)^{**}}$	$\frac{15 (53,6)}{9 (32,1)}$	0,68	>0,05
III степень	$\frac{15 (38,4)}{6 (15,4)^*}$	$\frac{10 (35,7)}{7 (25,0)}$	0,96	>0,05

*Примечание:* вверху представлены исходные показатели, внизу – через 12 недель терапии; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между исходными показателями и после 12 недель лечения;  $\chi^2$  – значение критерия альтернативного распределения показателей (Пирсона) между больными в 1-й и 2-й группах после 12 недель терапии; p – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 12 недель лечения.

Через 12 недель лечения из 28 пациентов, получавших традиционную терапию, тяжесть МЦН снизилась только у 12 (43%) больных ( $\chi^2=0,07$ ;  $p > 0,05$ ), в то время как из 39 пациентов, дополнительно принимавших тиотропий, такой эффект установлен у 24 (61,5%) больных ( $\chi^2=4,15$ ;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем и у больных 1-й группы были обнаружены значительные различия реакции МЦК на лечение тиотропия бромидом. Среди них у 15 (38,5%) пациентов сохранялась МЦН II и III степеней, что было расценено как неудовлетворительный ответ на терапию с позиции оценки функции мукоцилиарной системы (табл. 75).

Для выяснения причин различной реакции МЦК на терапию тиотропием больные 1-й группы по результатам лечения были разделены на две подгруппы. В подгруппу 1А были включены 24 пациента с отсутствием МЦН или МЦН I степени (удовлетворительный результат терапии). В подгруппу 1В вошли 15 больных с МЦН II и III степеней (неудовлетворительный результат терапии). При ретроспективном анализе между указанными подгруппами выявлены до-

стоверные различия как по исходным клинико-функциональным показателям, так и по параметрам, характеризующим деятельность мукоцилиарной системы. Так, у больных в 1В подгруппе в сравнении с пациентами в 1А подгруппе исходно выявлялось более выраженное снижение МЦК ( $15,4 \pm 1,8$  и  $30,7 \pm 3,3\%$  за 1 час соответственно,  $p < 0,001$ ) и частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов ( $2,32 \pm 0,15$  и  $5,14 \pm 0,68$  Гц, соответственно,  $p < 0,001$ ). У них же, относительно исходных показателей в 1А подгруппе, выявлены достоверные различия в высоте реснитчатой каймы ( $1,74 \pm 0,53$  и  $3,03 \pm 0,19$  мкм соответственно,  $p < 0,05$ ), высоте эпителия ( $64,2 \pm 9,8$  и  $40,3 \pm 5,9$  мкм соответственно,  $p < 0,05$ ), толщине базальной мембраны ( $9,65 \pm 2,52$  и  $3,38 \pm 0,98$  мкм соответственно,  $p < 0,05$ ), величине ИАЭ ( $53,5 \pm 2,9$  и  $35,2 \pm 4,2\%$ , соответственно,  $p < 0,01$ ).

В результате дискриминантного анализа было установлено, что указанные выборки пациентов изначально, с достоверностью 99,9%, различались по интегральному показателю МЦК. На основании выявленных закономерностей разработан способ прогнозирования эффективности тиотропия бромидом для коррекции МЦН у больных БА в сочетании с ХОБЛ с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = -0,597 \times \text{МЦК (\% за 1 час)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-13,42). Мы считаем, что при  $d$  менее (-13,42) у больных БА в сочетании с ХОБЛ можно прогнозировать положительный эффект тиотропия бромидом в отношении МЦК, а при  $d$  более (-13,42) – наличие резистентности мукоцилиарной системы к терапии тиотропином, с вероятностью правильного прогноза 89,5 %.

При дискриминантном анализе между подгруппами 1А и 1В были установлены статистически значимые различия и по исходным значениям параметров, характеризующим выраженность воспаления и процессов РМ и тесно взаимосвязанных с интегральным показателем МЦК. Для прогнозирования эффекта тиотропия бромидом для коррекции МЦН предлагается применять дискриминантное уравнение:

$$d = -0,024 \times \text{частота биения ресничек мерцательного эпителия (Гц)} - \\ -0,088 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} + 0,018 \times \text{высота эпителия (мкм)} - \\ -0,386 \times \text{толщина базальной мембраны (мкм)} - 0,274 \times \text{ИАЭ (\% от макс.)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой (-10,93). Мы пришли к заключению, что при  $d$  более (-10,93) у больных БА в сочетании с ХОБЛ можно прогнозировать положительный эффект тиотропия бромидом в от-

ношении МЦК, при  $d$  менее (-10,93) – резистентность мукоцилиарной системы к такой терапии, с вероятностью правильного прогноза 90,1%.

Таким образом, у больных с сочетанием БА и ХОБЛ в 100% выявляется снижение МЦК и формируется МЦН, тяжесть которой зависит от выраженности активности воспалительного процесса в дыхательных путях, морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и нарушений структуры реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, а также степени снижения цилиарной активности последнего. Дополнительное к традиционной терапии назначение тиотропия бромида в стандартной дозе 18 мкг/сут в течение 12 недель сопровождается улучшением клинических симптомов, снижением активности воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов и тенденцией к улучшению морфофункциональной картины, существенным уменьшением функциональных проявлений МЦН. Мы считаем, что эффективность такой терапии для коррекции МЦН можно прогнозировать по исходным показателям МЦК или тесно связанным с ним параметрам ИАЭ, частоты биения ресничек мерцательного эпителия, высоте реснитчатой каймы, высоте эпителия и толщине базальной мембраны решением дискриминантных уравнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии, патогенеза, в разработке новых методов диагностики и лечения, болезни органов дыхания остаются одной из главных проблем медицины мировой значимости. Поэтому у исследователей в области респираторной медицины возрос интерес к выявлению наиболее значимых патогенетических путей развития патологического процесса в дыхательной системе, полное представление о которых дает возможность целенаправленно осуществлять фармакологическое воздействие на его ключевые звенья. Поскольку большинство болезней легких сопровождается бронхосекреторными нарушениями, углубленное изучение физиологических механизмов защиты респираторного тракта и определение роли патофизиологических нарушений мукорегуляции в формировании и прогрессировании болезней органов дыхания чрезвычайно важно для разработки методов патогенетической коррекции этих заболеваний.

В настоящей монографии авторы, используя системный подход к изучению особенностей диспергационного и мукоцилиарного транспорта, попытались раскрыть сущность этих важнейших составляющих стержневого механизма защиты дыхательной системы и продемонстрировать их значимость для клинической практики.

В результате многолетнего углубленного исследования процесса естественного диспергирования бронхолегочного содержимого была сформулирована оригинальная концепция диспергационного транспорта содержимого нижних дыхательных путей. Она основана на принципиальном разделении процесса естественного перемещения бронхолегочного содержимого в бронхоальвеолярном пространстве на перемещение в режиме течения (мукоцилиарный транспорт, удаление сурфактанта из альвеол по градиенту поверхностного давления, двухфазный газожидкостный поток) и перемещение вследствие диспергирования и переноса частиц бронхоальвеолярного содержимого с потоком воздуха – диспергационного транспорта. Последний включает две основные разновидности: постоянное микродиспергирование при дыхании (генерирование эндогенного диспергационного аэрозоля) и периодическое (аварийное) макродиспергирование при кашле.

Большой опыт работы по изучению особенностей диспергационного транспорта позволил представить комплекс новых методов, позволяющих проводить оценку этой транспортной системы в клинических условиях. Впервые в

мире проведено углубленное изучение экспирации эндогенного аэрозоля здоровыми людьми, больными хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Характерной особенностью экспирации «твердого» аэрозоля и у здоровых людей и при патологии органов дыхания является дискретность и неритмичность процесса естественного микродиспергирования бронхоальвеолярного содержимого. Установлено, что объем выделяющегося диспергационного аэрозоля и, соответственно, объем эндогенных нелетучих веществ в конденсате прямо связаны с характером патологического процесса, показателями вентиляции, объемом и физическими параметрами бронхоальвеолярного содержимого. Игнорирование общего объема выделяющихся при дыхании эндогенных нелетучих веществ может приводить к ошибочному толкованию отклонений количества содержащихся в конденсате нелетучих химических соединений.

Выполненные клинические исследования продемонстрировали диагностическую значимость предложенного авторами метода количественной оценки продуктивности кашля путем подсчета суммарного количества и концентрации экспирируемых эндогенных нелетучих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха для оценки нарушений процесса микродиспергирования бронхоальвеолярного содержимого при ряде заболеваний внутренних органов. Сформулированы рекомендации по оптимизации исследования микропримесей в конденсате выдыхаемого воздуха, касающиеся оценки и интерпретации содержания в конденсате различного рода эндогенных веществ с учетом их способности (или неспособности) перемещаться с поверхности альвеол и дыхательных путей в воздушное пространство в виде отдельных молекул. Доказано, что расчет суммарного количества экспирируемых веществ более информативен, чем определение их концентрации, которая сильно зависит от переменного процесса конденсации паров воды при сборе конденсата выдыхаемого воздуха. Важным является тот факт, что содержание любого эндогенного нелетучего вещества в конденсате выдыхаемого воздуха зависит не только от его концентрации в жидкости бронхоальвеолярного пространства, но и от количества образующегося при дыхании диспергационного аэрозоля, а суммарный объем экспирируемых эндогенных нелетучих веществ является количественным эквивалентом формирования и транспорта диспергационного аэрозоля при дыхании. Определенное клиническое значение может заключаться и в том, что большинство выдыхаемых через рот эндогенных нелетучих веществ имеет не ротоглоточное, а трахеобронхиальное и, возможно, альвеолярное происхождение.

Представленные в монографии новые методические подходы к возможности анализа дискринических сдвигов на уровне базального трахеобронхиального секрета могут существенно расширить представления об особенностях секреторных нарушений и влиянии на них различных видов лекарственной терапии при хронических заболеваниях органов дыхания. Проведенные исследования вносят полезный вклад в представления о реальном значении физических параметров трахеобронхиального секрета для оценки физиологических и патологических процессов, происходящих на уровне нижних отделов респираторного тракта, и о возможностях их дифференцированной фармакотерапевтической коррекции при лечении бронхиальной астмы, хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких.

Обращено внимание на возрастные и половые особенности физических характеристик базального трахеобронхиального секрета. Отмечена тенденция снижения с возрастом его вязкоупругих свойств и нарастания значений показателей, характеризующих физическую неоднородность субстрата. У мужчин молодого возраста базальный трахеобронхиальный секрет имеет более высокую адгезивность и более часто встречающуюся физическую неоднородность, а у женщин показатели адгезивности, времени релаксации нити секрета и его физической неоднородности существенно различаются в зависимости от фазы менструального цикла.

Обнаружен неизвестный ранее факт существования физиологической регионарной неоднородности вязкоупругих свойств секрета бронхов, которая характеризуется увеличением его вязкостных и эластических параметров на уровне нижнего этажа бронхиального дерева по сравнению с бронхами верхних долей легких. Данное обстоятельство может иметь существенное значение для оптимизации методов эндобронхиальной и ингаляционной терапии.

Курение оказывает отрицательное влияние на физические характеристики базального трахеобронхиального секрета. У практически здоровых курящих мужчин в сравнении с некурящими происходит снижение вязкоупругости секрета, а с возрастом – его неоднородности при высоких значениях адгезивности. Таким образом, фактор курения нивелирует тенденцию возрастного снижения адгезивности базального трахеобронхиального секрета, отмеченную у некурящих лиц. Особенностью у курильщиков, больных хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких, является нарастание с возрастом вязкоупругости и физической неоднородности базального трахеобронхиального

секрета при отсутствии изменений его адгезивности, что, вероятно, негативно влияет на клиническое течение этих заболеваний.

К установленным особенностям физических свойств секрета у больных хронической обструктивной болезнью легких можно отнести то, что высокий уровень бронхиальной обструкции у таких пациентов сопровождается снижением значений адгезивности и вязкоупругости базального трахеобронхиального секрета, при этом частота встречаемости образцов с его физически неоднородной структурой в зависимости от уровня бронхиальной обструкции не изменяется. Однако на более поздних стадиях развития болезни параметры адгезивности, вязкоупругости и физической неоднородности имеют более низкие значения, что может быть связано с нарастанием атрофических изменений железистого аппарата бронхиального дерева в процессе прогрессирования болезни.

Особое внимание уделено сравнительной оценке эффектов влияния на физические характеристики секрета потенциально активных в этом отношении лечебных воздействий. Оказалось, что фенспирид в дозе 160 мг/сутки в составе двухнедельной комплексной терапии не влияет на физические свойства базального трахеобронхиального секрета у больных хронической обструктивной болезнью легких. Более высокую эффективность в отношении снижения показателей адгезивных и вязкоупругих свойств базального трахеобронхиального секрета обнаруживает дополнительное использование ингаляций кульдурской минеральной воды и пероральное применение фитосборов, содержащих корень солодки.

Что касается больных бронхиальной астмой, то у них установлено существенное превышение нормальных значений показателей вязкоупругости образцов базального трахеобронхиального секрета. При этом увеличение параметров вязкоупругих свойств секрета происходит уже у пациентов с симптоматикой внелегочной аллергии, без признаков респираторных нарушений, это подтверждает существующую точку зрения, что аллергическое воспаление слизистой бронхов с проявлениями дискринии значительно предшествует клиническим симптомам заболевания. При тяжелом течении астма характеризуется нарастанием физической неоднородности базального трахеобронхиального секрета. По нашим данным, степень изменения вязкоупругих свойств базального трахеобронхиального секрета в большей мере зависит от тяжести заболевания, чем от возраста, длительности болезни, уровня бронхиальной проходимости.



Интересными представляются результаты изучения сезонной динамики физических свойств базального трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой. Установлено нарастание значений его вязкости, упругости, адгезивности и физической неоднородности в летний сезон по сравнению с зимним, а в периоды межсезонья все эти параметры имеют промежуточные значения.

Весьма полезными для клиницистов могут быть результаты сравнительного изучения влияния различных видов фармакотерапии астмы легкого и среднетяжелого течения на физические свойства базального трахеобронхиального секрета. Исследования показали, что наиболее эффективными средствами нормализации дискринических нарушений у больных бронхиальной астмой в режиме монотерапии среди средств традиционной терапии являются флунизолид и теофиллин. Результаты изучения в составе комплексной терапии действия препаратов, обладающих мукоактивным эффектом, продемонстрировали отсутствие динамики физических характеристик секрета при лечении фенспиридо. Кроме того, использование бромгексина и амброксола, несмотря на заметное положительное их влияние на исходно измененные физические параметры базального трахеобронхиального секрета, вызывает уменьшение эффекта комплексного лечения в отношении клинических симптомов астмы и динамики бронхиальной проходимости, что свидетельствует о нецелесообразности включения этих препаратов в комплексную терапию обострения астмы. Не показало достоверного изменения вязкоупругих и адгезивных свойств секрета и применение карбоцистеина, хотя и снизившего степень физической неоднородности биосубстрата.

Продемонстрирована высокая чувствительность клеточного состава базального трахеобронхиального секрета к различным физиологическим и патогенным влияниям, в том числе и не связанным непосредственно с собственно бронхолегочной патологией. Оказалось, что у здоровых женщин молодого возраста в зависимости от фазы менструального цикла цитоморфологические характеристики базального трахеобронхиального секрета характеризуются увеличением клеток мерцательного эпителия и снижением нейтрофилов в фазу пролиферации в сравнении с фазой секреции.

В результате изучения влияния на цитоморфологические характеристики базального трахеобронхиального секрета фактора табакокурения уже у асимптомных курильщиков установлено двукратное увеличение количества клеток в образцах секрета по сравнению с некурящими лицами, при этом происходит

нарастание содержания клеток мерцательного эпителия, нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов и снижение альвеолярных макрофагов. Кроме того, интенсивное табакокурение является фактором риска развития эозинофилии дыхательных путей при внебольничной пневмонии нетяжелого течения. Динамика неэпителиальных клеточных отношений на разных стадиях развития хронической обструктивной болезни легких под влиянием табакокурения свидетельствует, что содержание в базальном трахеобронхиальном секрете нейтрофилов является неэпителиальным клеточным маркером, наиболее заметно отражающим этапы формирования хронической обструктивной болезни легких.

Изучение топического расположения клеток в образцах базального трахеобронхиального секрета в качестве показателя межклеточных взаимодействий позволило прийти к предварительному заключению, что при формировании хронической обструктивной болезни легких, связанной с табакокурением, увеличивается «топический антагонизм» нейтрофилов и макрофагов, а при бронхиальной астме, напротив, имеет место их «топический синергизм». Эозинофилы в этом контексте у больных астмой являются «топически интактными» клетками по отношению к нейтрофилам и макрофагам. Установленные нозологические топические особенности распределения неэпителиальных клеток в образцах базального трахеобронхиального секрета, вероятно, могут быть использованы для изучения характера и динамики воспалительного процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, в том числе и при решении практических диагностических вопросов.

Большой раздел монографии представлен результатами многолетнего комплексного клинико-морфофункционального исследования деятельности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой, впервые выполненного с использованием системного подхода к изучению механизмов формирования мукоцилиарной недостаточности, рассматриваемой нами в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза обструктивных нарушений при этом заболевании.

С позиции доказательной медицины показано значение недостаточности функции мукоцилиарной системы как одного из ведущих патофизиологических механизмов при бронхиальной астме. Установлено, что у подавляющего большинства больных бронхиальной астмой снижена эффективность мукоцилиарного клиренса и происходит развитие мукоцилиарной недостаточности, при этом степень ее тесно сопряжена с тяжестью течения заболевания и активностью воспаления в дыхательных путях. Мы считаем, что одним из подходов к интерпретации параметров интегрального показателя мукоцилиарного клирен-

са в клинической практике может являться выделение градаций снижения эффективности мукоцилиарного клиренса (степеней мукоцилиарной недостаточности) на основании разработанных диагностических критериев нормы и степени отклонения параметров мукоцилиарного клиренса от нормы. На наш взгляд, применение такого подхода к оценке нарушений мукоцилиарного клиренса существенно упрощает трактовку результатов ингаляционной пульмоноскопии для врача-клинициста.

Представляются важными установленные нами закономерности формирования мукоцилиарной недостаточности на фоне скрыто протекающих нарушений бронхиальной проходимости уже на ранней стадии течения болезни. Мы считаем, что своевременное выявление несостоятельности мукоцилиарной системы поможет уточнить показания к назначению мукоактивных препаратов, тем самым существенно оптимизировать терапию таких пациентов. Кроме того, если тяжесть мукоцилиарной недостаточности тесно взаимосвязана с выраженностью обструкции бронхов (что нами и продемонстрировано), то это позволяет использовать функциональные показатели бронхиальной проходимости для скрининговой диагностики (пусть весьма условной, но не требующей каких-либо дополнительных обследований и необременительной для пациента) мукоцилиарной недостаточности в клинической практике.

Особо следует подчеркнуть, что применяемые нами методы математического моделирования ни в коей мере не могут заменить общепризнанный во всем мире стандартизированный и точный метод определения мукоцилиарного клиренса при ингаляционной пульмоноскопии, да это и не является целью представленного исследования. Вместе с тем использование созданных формализованных диагностических и прогностических математических моделей в клинической практике, на наш взгляд, может оказать существенное влияние на лечебно-диагностический процесс и явиться важным для понимания практическим врачом патофизиологических механизмов формирования нарушений в мукоцилиарной системе у больных бронхиальной астмой.

Определен характер взаимосвязей мукоцилиарного клиренса и показателей воспалительного процесса в дыхательных путях, построенные уравнения регрессии убедительно доказывают особенности их взаимоотношений. Углубленное изучение бронхоскопической симптоматики, клеточного и биохимического состава лаважной жидкости позволило установить, что степень снижения темпов эвакуации секрета бронхов коррелирует с выраженностью эндоскопических проявлений воспалительного процесса и бронхиальной гиперреактивно-

сти, повышением содержания в дыхательных путях клеток воспаления и биологически активных веществ, дисбалансом в системе перекисного окисления липидов. В данном случае указанные параметры могут быть важными с точки зрения использования их в качестве показателей для проведения условной «качественной» диагностики нарушений мукоцилиарного клиренса.

Применение комплекса методов диагностики *in vitro* продемонстрировало особенности ключевых физиологических параметров, обеспечивающих функционирование мукоцилиарного клиренса у больных бронхиальной астмой. Характерно, что темпы мукоцилиарного клиренса при ингаляционной пульмоносцинтиграфии у абсолютного большинства пациентов определялись состоянием цилиарной активности мерцательного эпителия бронхов, физическими свойствами трахеобронхиального секрета в сочетании с функциональной активностью  $\beta$ -адренергических рецепторов, свидетельствуя об их важном вкладе в процесс очищения дыхательных путей. Кроме того, подтверждено наличие тесных межфункциональных взаимосвязей между этими основными параметрами деятельности мукоцилиарной системы.

Не менее значимым у больных бронхиальной астмой оказался вклад процессов ремоделирования дыхательных путей в нарушение мукоцилиарного клиренса. На основании обнаруженных взаимосвязей мукоцилиарной недостаточности со структурными морфологическими изменениями эпителиальной выстилки слизистой оболочки бронхов определена роль патофизиологического феномена мукоцилиарной недостаточности как индикатора тяжести ремоделирования бронхов. В итоге комплексного морфофункционального исследования установлено, что степень мукоцилиарной недостаточности определяется тяжестью морфологических изменений и активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов, выраженностью нарушений структуры и функции реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, а также ухудшением физических характеристик секрета бронхов, что позволило предложить математический метод диагностики мукоцилиарной недостаточности. Вероятно, использование последнего в широкой клинической практике может быть ограничено методическими трудностями при проведении бронхобиопсии, отсутствием специального оборудования для исследования цилиарной активности мерцательного эпителия бронхов и физических свойств трахеобронхиального секрета, однако вполне допустимо в условиях специализированных пульмонологических клиник и научно-исследовательских учреждений.

Чрезвычайно важным явилось определение прогностической значимости мукоцилиарной недостаточности в развитии ремоделирования бронхов, прогрессировании бронхиальной обструкции и формировании фармакотерапевтически неконтролируемого течения астмы. Следует еще раз акцентировать внимание читателей на мнении Исполнительного комитета GINA, который в 2009 г. подчеркнул, что контроль бронхиальной астмы должен основываться не только на клинических проявлениях болезни, но также на патофизиологических данных и показателях воспаления, которые могут быть независимыми предикторами будущего риска обострений и нестабильного течения астмы (повторяющихся эпизодов утраты контроля, быстрого ухудшения легочной функции, нежелательных эффектов лечения). Мы считаем, что понимание роли мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме может служить инструментом для решения вопроса о необходимости серьезной коррекции терапевтического вмешательства.

В результате нашего исследования установлено, что у трети больных бронхиальной астмой, получающих в течение года стандартную базисную терапию в полном объеме, выявляется фармакотерапевтически неконтролируемое течение заболевания. В качестве причин, оказывающих влияние на развитие терапевтической резистентности, выступают тяжесть течения астмы, степень выраженности воспалительных и бронхообструктивных нарушений, тяжесть структурной перестройки бронхов и изменения функционального состояния мукоцилиарной системы.

Применение нами метода математического моделирования убедительно раскрывает значимость вклада мукоцилиарной недостаточности в формирование резистентности к стандартной базисной терапии и в развитие фармакотерапевтически неконтролируемой астмы. Установлено, что у 89% пациентов с фармакотерапевтически неконтролируемым течением астмы после 48 недель лечения сохраняется мукоцилиарная недостаточность, в том числе у 60% больных с неконтролируемой астмой определяется недостаточность третьей и второй степеней, что является существенным прогностическим фактором развития резистентности к стандартной базисной терапии. Недостаточное восстановление изначально низких показателей мукоцилиарного клиренса у больных с фармакотерапевтически неконтролируемой астмой связано с неудовлетворительной динамикой регрессии воспаления и отсутствием улучшения морфофункциональной структуры слизистой оболочки бронхов. Интегральный показатель мукоцилиарного клиренса или комплекс взаимосвязанных критериев ди-

агностики нарушений мукоцилиарной системы, разработанных и научно обоснованных нами, можно применять для прогнозирования фармакотерапевтического контроля астмы с точки зрения нарушений деятельности мукоцилиарной системы и влияния мукоцилиарной недостаточности на развитие фармакотерапевтической резистентности к базисной терапии. К использованию в клинической практике предложены вероятностные прогнозные модели, основанные на решении дискриминантных уравнений.

Недостаточная изученность вопроса о характере влияния некоторых препаратов в базисной терапии астмы на структурные изменения слизистой оболочки бронхов и функцию мукоцилиарной системы побудила авторов провести оценку терапевтической эффективности антагониста лейкотриеновых рецепторов зафирлукаста и холинолитика длительного действия тиотропия бромида с позиции их влияния на мукоцилиарный клиренс. На основе изучения в процессе проводимого лечения динамики изменения основных параметров, характеризующих функцию мукоцилиарной системы, нами раскрыта потенциальная возможность применения зафирлукаста и тиотропия бромида для коррекции мукоцилиарной недостаточности, основанная на прогнозировании их дополнительного клинического эффекта. Возможно, наше мнение в какой-то степени будет учтено клиницистами при планировании базисной противовоспалительной терапии больных бронхиальной астмой.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Авдеев С.Н. Как добиться более эффективного контроля бронхиальной астмы с помощью нового подхода к назначению лекарственных средств? Преимущество гибкого дозирования // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 4. – С.316-321.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
- Оценка с помощью корреляционного анализа обострения бронхиальной астмы и эффективности лечения / Анаев Э.Х. [и др.] // *Тер. архив*. – 1996. – Т. 68, № 3. – С. 55-57.
- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // *Пульмонология*. – 2006. – № 4. – С. 12-20.
- Мукоактивная терапия / Е.Л. Амелина [и др.]. – М.: Атмосфера, 2006. – 128 с.
- Архипов В.В., Цой А.Н., Гавришина Е.В. Клинико-экономическая модель базисной терапии бронхиальной астмы // *Клин. медицина*. – 2007. – № 2. – С. 63-67.
- Базилевский А.В., Ентов В.И., Рожков А.Н. Способ определения времени релаксации упруговязких жидкостей. Авторское свидетельство №1318845 (51)4 01 11/00 // *Открытия и изобретения*. – 1987. – № 23. – С. 144.
- Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой / И.И. Балаболкин [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 35-38.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium medicum*. – 2002. – № 3. – С. 35-37.
- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: справочное руководство. – М.: Универсум Паблишинг, 1996. – 176 с.
- Особенности местного воспаления при тяжелой бронхиальной астме и хроническом бронхолите у детей / А.В. Богданова [и др.] // *Педиатрия*. – 2005. – № 4. – С. 8-11.
- Бутягин П.Ю. Активное промежуточное состояние при механическом разрушении полимеров // *Доклады АН СССР*. – 1987. – Т. 140, № 1. – С. 145-148.
- Роль полиморфизма гена бета2-адренорецептора в развитии бронхиальной астмы / Н.В. Васьковский [и др.] // *Мед. генетика*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 10-14.
- Виноградов Г.В., Малкин А.Я. Реология полимеров. – М.: Химия, 1977. – 426 с.
- Витман Л.А., Кацнельсон В.Д., Палеев В.Д. Распыливание жидкостей форсунками. – М.: Энергоиздат, 1982. – 156 с.
- Влодавец В.В. Основы аэриологии. – М.: Медицина, 1982. – 157 с.
- Волков И.К. Терапевтическая эффективность лазолвана (амброксола) в лечении хронических заболеваний легких у детей // *Рус. мед. журнал*. – 2004. – Т. 12, № 21. – С. 1196–1199.

Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы / Л.И. Волкова [и др.] // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 68-72.

Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых людей / Л.И. Волкова [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 78-82.

Волкова Л.И., Капитанова Д.В. Роль маркеров воспаления в оценке эффективности лечения обострения бронхиальной астмы // Сибирское мед. обозрение. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 45-49.

Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е.А. Вострикова [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 64-67.

Гапачко К.Г., Мисников О.П., Раевский К.К. Средства и методы изучения микробных аэрозолей. – Л.: Медицина, 1985. – 122 с.

Гельцер Б.И., Карпенко А.А. Оценка функционального состояния цилиарного аппарата дыхательных путей при патологии органов дыхания // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 11. – С. 55-59.

Гельцер Б.И., Печатников Л.М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией // Клин. медицина. – 1991. – № 12. – С. 35-37.

Гельцер Б.И. Механизмы развития цилиарной дисфункции дыхательных путей при неспецифических заболеваниях легких // Тер. архив. – 1994. – № 11. – С. 56-59.

Герасин В.А., Кокосов А.Н., Кобылянский В.И. Оценка мукоцилиарного клиренса радиоаэрозольным методом при хронических заболеваниях легких // Тер. архив. – 1989. – Т. 61, № 3. – С. 62-65.

Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Кизела А.П. Бронхофиброскопическая оценка воспалительных изменений и гиперреактивность бронхов у больных бронхиальной астмой // Тер. архив. – 1994. – Т. 66, № 3. – С. 15-19.

Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 64-68.

Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы / Геренг Е.А. [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 78-82.

Грובהва О.М., Черняев А.Л. Бронхоальвеолярный лаваж при бронхиальной астме: состояние вопроса в настоящее время и перспективы развития // Materia Medica. – 1998. – № 2. – С. 8-15.



Дворецкий Л.И. Муколитические и мукорегулирующие препараты в лечении хронического бронхита // Рус. мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 15 (239). – С. 1012-1015.

Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения / И.А. Демко [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 67-72.

Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода) / Н.А. Дидковский [и др.] // Пульмонология. – 1992. – № 4. – С. 14-17.

Добрых В.А. Устройство для исследования дыхательных путей // Авторское свидетельство на изобретение № 1225523 от 22.12.1985.

Изучение вязкоупругих свойств содержимого дыхательных путей методом утончающейся нити / В.А. Добрых [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 7. – С. 26-27.

Добрых В.А. Диспергационный транспорт и физические свойства бронхолегочного содержимого у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – Л., 1989. – 32 с.

Добрых В.А., Хелимская И.В., Богатков Н.Д. Физические свойства трахеобронхиального содержимого у больных бронхиальной астмой и внелегочной аллергией // Тер. архив. – 1999. – № 3. – С. 14-17.

Компьютерный анализ физических свойств секрета бронхов при сравнительном изучении эффективности мукоактивных лекарственных веществ / В.А. Добрых [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2002. – Вып. 12. – С. 20-22.

Добрых В.А., Мун И.Е. Некоторые методические проблемы изучения конденсата выдыхаемого воздуха при патологии органов дыхания // Проблемы туберкулеза и пульмонологии. – 2005. – № 3. – С. 33-35.

Диспергационный транспорт бронхоальвеолярного содержимого и его клиническое значение / В.А. Добрых [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 3. – С. 53-55.

Доровских В.А., Красавина Н.П., Целуйко С.С. Мукоцилиарный клиренс органов дыхания на фоне действия недокромила натрия и лазерного облучения в клинике и эксперименте // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2009. – Вып. 32. – С. 7-11.

Дулина Т.Р., Самсонова М.В. Цитологическая и морфометрическая оценка воспаления у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 51-53.

Есипова И.К., Алексеевских Ю.Г. Структурно-функциональные особенности крупных и мелких бронхов и различия возникающих в них воспалительных реакций // Арх. патол. – 1994. – № 4. – С. 6-8.

Перекись водорода как маркер воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / А.В. Емельянов [и др.] // Тер. архив. – 2000. – № 12. – С. 27-30.

Живайкин Л.Я., Волгин Б.П. Определение величины уноса жидкости с поверхности пленки потоком газа // Инж.-физ. журнал. – 1961. – № 8. – С. 114-116.

Запевалов П.П. Теоретические основы приготовления жидких дисперсных систем струйными способами // Диспергирование жидкостей в эмульгирующих аппаратах. – Омск, 1982. – С. 3-6.

Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 19-23.

Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Т. Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 101-106.

Исакова В.Н. Физические свойства конденсата выдыхаемого воздуха у больных с патологией внутренних органов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Хабаровск, 1997. – 23 с.

Казале А., Портер Р. Реакции полимеров под действием напряжений / пер. с англ. – Л.: Химия, 1982. – 445 с.

Канаев Н.Н. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания // Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. – Л.: Медицина, 1980. – С. 21-36.

Роль респираторного эпителия в формировании гиперреактивности гладких мышц бронхов / Л.В. Капилевич [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2005. – Т. 140, № 9. – С. 250-252.

Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник: В 2-х т. – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 521-549.

Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха / И.А. Климанов [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 53-55.

Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей / Р.Ф. Клемент [и др.]. – Л., 1986. – 79 с.

Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 189-195.

Княжеская Н.П. Комбинированный препарат «Симбикорт» в лечении больных бронхиальной астмой // Рус. мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 21. – С. 1400-1403.

Княжеская Н.П. Комбинированный препарат «Симбикорт»: единый ингалятор для базисного лечения и купирования симптомов бронхиальной астмы (Стратегия SMART) // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 10. – С. 36-43.

Княжеская Н.П. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: новые представления о противовоспалительной терапии бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 1. – С. 61-64.

Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. – М.: БИНОМ, 2008. – 416 с.

Клинико-функциональная характеристика фенотипов тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы / О.С. Кобякова [и др.] // Клин. медицина. – 2006. – № 2. – С. 24-27.

Козлов Б.И. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Проблемы клин. медицины. – 2005. – № 4. – С. 88-91.

Кокосов А.Н. Мукоцилиарная недостаточность при ХОБЛ // Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н.Кокосова. – СПб., 2002. – С. 133-143.

Кортелев В.В. Физические свойства базального трахеобронхиального секрета у здоровых людей и у больных хроническим бронхитом; влияние некоторых видов лечения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Хабаровск, 2004. – 20 с.

Крамер Е.Ф. Место радионуклидных методов в оценке функции очищения дыхательных путей при легочной патологии // Мед. радиология. – 1985. – № 7. – С. 66-70.

Ландышев Ю.С., Доровских В.А., Ушаков В.Ф. Эпидемиология, клинико-функциональные основы формирования, лечения и профилактики неспецифических заболеваний легких в климатогеографических условиях Дальнего Востока. – Благовещенск, 1994. – 304 с.

Руководство для практических врачей по современным методам диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы / Ю.С. Ландышев [и др.]. – Благовещенск, 2001. – 89 с.

Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). – Благовещенск: АГМА, 2006. 169 с.

Лещенко И.В., Пономарева Н.Д. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 101-107.

Липпман М., Альтшуллер Б. Локальное осаждение аэрозолей / Загрязнение воздуха и легкие / пер. с англ. – М.: Атомиздат, 1980. – 178 с.

Бронхопульмонология / Г.И. Лукомский [и др.]. – М.: Медицина, 1982. – 400 с.

Луценко М.Т. Регуляция тканевого метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой при лечении аколлатом и ридостином // Иммунореабилитация и реабилитация в медицине. – 1999. – № 12. – С. 25.

Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Этиопатогенетические аспекты бронхиальной астмы в Дальневосточном регионе // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 4. – С. 6-11.

Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных БА до и после лазеротерапии / М.Т. Луценко [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 4. – С. 49-53.

Луценко М.Т. Морфологические исследования клеток периферической крови у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2000. – Вып. 7. – С. 7-20.

Луценко М.Т., Кононенко В.И., Пирогов А.Б. Механизмы этиопатогенеза бронхиальной астмы. – Новосибирск; Благовещенск, 2002. – 240 с.

Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика бронхов при общем охлаждении организма // Бюл. физиол. патол. дыхания. – 2004. – Вып. 18. – С. 68-73.

Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика органов дыхания в зависимости от экологических условий окружающей среды // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2006. Вып. 22. – С. 33-36.

Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Шеянов М.В. Факторы, определяющие течение и отдаленные исходы бронхиальной астмы: медикаментозная терапия // Клин. медицина. – 1997. – Т. 75, № 7. – С. 59-64.

Мизин П.Г. Биоадгезия. Методы определения // Хим.-фармацевт. журнал. – 2001. – Т. 35, № 10. – С. 27-30.

Мун И.Е. Микродиспергирование бронхоальвеолярного содержимого у здоровых людей и при патологии внутренних органов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Хабаровск, 2007. – 48 с.

Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 91-96.

Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких. – Новосибирск: Наука, 1979. – 296 с.

Структурные модификации бронхиального эпителия при бронхиальной астме / Г.И. Непомнящих [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 462-466.

Новикова Н.Д., Лещенко И.В. Эффективность монтелукаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – № 4. – С. 54-56.

Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких // Рус. мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 5. – С. 357-360.

О' Бирне П.М., Израэль Э., Дрейзен Дж.М. Применение антилейкотриенов при бронхиальной астме // Междунар. журн. мед. практики. – 1999. – № 5. – С. 32-40.

Клинико-цитологические параллели при обострении бронхиальной астмы / С.И. Овчаренко [и др.] // Тер. архив. – 1992. – Т. 64, № 1. – С. 57-58.

Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 18-22.

Овчинников А.А. Методы эндобронхиальной диагностики при заболеваниях трахеи, бронхов и легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 2 (17). – С. 23-28.

Сложная астма / Огородова Л.М. [и др.] // Пульмонология. 2001. № 1. С.94–100.

Комбинированная терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы / Л.М. Огородова [и др.] // Врач. 2002. № 3. С.36–37.

Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Прохорова Т.П. Контроль над бронхиальной астмой: можем ли мы достичь большего? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 3. – С. 26-29.

Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к полному контролю бронхиальной астмы: обсуждение актуальных вопросов // Рос. аллергол. журнал. – 2006. – № 2. – С. 53-59.

Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle) / Огородова Л.М. [и др.] // Тер. архив. – 2008. – Т. 80, № 3. – С. 39-43.

Одинцева О.В. Тотальный бронхоальвеолярный лаваж в системе лечебно-профилактических мероприятий при хроническом бронхите у шахтеров Кузбасса: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Новосибирск: НГУ, 2003. – 19 с.

Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Благовещенск, 2004. – 20 с.

Одиреев А.Н. Эффективность методов эндобронхиальной санационной терапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2005. – Вып. 20. – С. 48-53.

Способ диагностики мукоцилиарной недостаточности: пат. 2364332 Рос. Федерации: МПК А 61 В 5/091 / авторы и заявители А.Н.Одиреев, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман, А.Б.Пирогов; патентообладатель ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН. № 2008122132/14; заявл. 02.06.2008; опубл. 20.08.2009. Бюл. № 23.

Способ диагностики мукоцилиарной недостаточности у больных БА: пат. 2365329 Рос. Федерации: МПК А 61 В 5/00 / авторы и заявители А.Н. Одиреев, В.П. Колосов, А.Б. Пирогов; патентообладатель ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН. № 2008122116/14; заявл. 02.06.2008; опубл. 27.08.09. Бюл. № 24.

Одиреев А.Н. Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле течения бронхиальной астмы: дис. ...д-ра мед. наук. – Благовещенск, 2010. – 315 с.

Орлов А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выделение, изменения под влиянием лекарств // Аллергология. – 1999. – № 4. – С. 37-42.

Паламарчук Г.Ф. Бронхологические методы в комплексной диагностике и лечении неспецифических заболеваний органов дыхания // Лечение и профилактика заболеваний органов дыхания / В.Ф. Ушаков [и др.]. – СПб.; Благовещенск: АОКС, 1998. – С. 71-87.

Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 84-90.

Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / пер. с англ. В.П.Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.

Показатели мукоцилиарного клиренса и состояния  $\beta$ -адренергической рецепции у больных БА при различных вариантах медикаментозной терапии (Сообщение I) / А.Б. Пирогов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 1999. – Вып. 4. – С. 12-16.

Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой / А.Б. Пирогов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2002. – Вып. 12. – С. 28-32.

Эффективность комбинированной терапии фликсотидом и аколлатом в лечении неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы с позиций патофизиологии рецепторов глюкокортикоидных гормонов / А.Б. Пирогов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2004. – Вып. 16. – С. 22-28.

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. – 15 с.

Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом) // Пульмонология. – 2000. – № 1. – С. 57-62.

Рейнер М. Реология. – М.: Наука, 1965. – С. 5-8.

Речменский С.С. Очерки экспериментальной аэромикробиологии. – М.: Медицина, 1983. – 144 с.

Романова Л.К. Воздухоносные пути // Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В.Ерохина, А.К. Романова. – М.: Медицина, 2000. – С. 95-113.

Опыт применения тиотропия в лечении больных бронхиальной астмой и ХОБЛ / Т.В. Рубаник [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – № 1. – С. 26-30.

Диагностическое значение исследования мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта / Е.А. Ружицкая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 38-39.

Рябова Л.В., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Местные и системные иммунные механизмы хронического воспаления у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 169-176.

Самойлович Г.С. Гидроаэромеханика. – М.: Машиностроение, 1980. – 435 с.

Самсонова М.В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 8-9.

Клинико-функциональные и биохимические показатели эффективности монтелукаста у детей с бронхиальной астмой / Е.В. Середа [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т. 1, № 4. – С. 14-17.

Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого (сурфактанта): методические рекомендации. – Минск, 1984. – 11 с.

Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите // Хронические обструктивные болезни легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: БИНОМ, 2000. – С. 275-290.

Симонеску К., Опра К. Механохимия высокомолекулярных соединений. – М.: Мир, 1979. – 122 с.

Славнов В.Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. – Киев: Здоровья, 1988. – 200 с.

Селективные бета-2 агонисты адренергических рецепторов / А.С. Соколов [и др.] // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 1. – С. 269-302.

Содержание лизоцима и реологические свойства мокроты у больных хроническим бронхитом / В.Н. Солопов [и др.] // Тер. архив. – 1986. – № 4. С. 57-59.

Солопов В.Н. Развитие представлений о системе мукоцилиарного транспорта // Тер. архив. – 1989. – Т. 61, № 3. – С. 58-62.

Страшина О.А. Вязкость мокроты и ее биохимические свойства у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Тер. архив. – 1984. – № 3. – С. 63-64.

Стэлл Л.Г. Таблицы давления паров индивидуальных веществ. – М.: Иностранная литература, 1949. – 72 с.

Суточникова О.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 2. – С. 254-268.

Ткачева С.И. Дифференцированная эндобронхиальная диагностика и терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // Лечение и профилактика заболеваний органов дыхания / В.Ф. Ушаков [и др.]. СПб.; Благовещенск: АОКС, 1998. – С. 7-70.

Тришина С.В., Каладзе Н.Н. Роль бронхиального секрета в нарушениях мукоцилиарного клиренса у больных бронхиальной астмой // Украинський пульмонологічний журнал. 2003. – № 4. – С. 28-29.

Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы / В.И. Трофимов [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 111-116.

Туманова-Пономарева Н.Ф., Шмелев Е.И. Респираторная инфекция у больных бронхиальной астмой. Клинико-лабораторная характеристика // Тер. архив. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 35-39.

Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. – Новосибирск: Наука, 1993. – 246 с.

Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом/флутиказона пропионатом: по материалам Российского многоцентрового исследования ГРОЗА / Р.С. Фассахов [и др.] // Пульмонология. – 2005. – № 5. – С. 87-92.

Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Г.Б. Федосеев [и др.]. – Л.: Наука, 1984. – 280 с.

Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма / под ред. Г.Б. Федосеева. – Л.: Медицина, 1988. – 272 с.

Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. – 333 с.

Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Нормед-Издат, 1998. – 688 с.

Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга / Г.Б. Федосеев [и др.] // Тер. архив. – 2003. – Т. 75, № 1. – С. 23-26.

Филонова Н.Н. Особенности клеточного состава индуцированной мокроты и межклеточных взаимодействий при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Красноярск, 2006. – 26 с.

Фисенко В.П., Чичкова Н.В. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия // Врач. – 2006. – № 12. – С. 14-20.

Фисенко В.П. Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств // Врач. – 2007. – № 1. – С. 17-18.

Фукс Н.А. Механика аэрозолей. – М.: Наука, 1975. – 372 с.

Хасина М.Ю. Минеральный обмен в легких в условиях нормы и острого воспаления: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Владивосток, 2004. – 26 с.



Хачатрян Н.Х. Диагностическое значение исследования бронхиальных смывов и биоптатов терминальных бронхов у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис...канд. мед. наук. – М.: ЦНИИ туберкулеза, 1999. – 23 с.

Хелимская И.В. Физические свойства трахеобронхиального содержимого у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Владивосток, 1998. – 22 с.

Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В. Нарушение и коррекция мукоцилиарного клиренса при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов // Болезни и антибиотики. – 2010. – № 1. URL: <http://antibiotic.mif-ua.com/archive/issue-14554/article-14576/> (дата обращения: 15.03.11).

Целуйко С.С., Прокопенко А.В. Системный анализ компенсаторно-приспособительных реакций в легких. – Благовещенск, 2001. – 124 с.

Целуйко С.С. Разработка научно обоснованных концепций и перспективных исследований в области пульмонологии в Амурском регионе // Превентивные и информационные технологии, методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов / под ред. Ю.С. Ландышева. – Благовещенск: АГМА, 2006. – С. 34-42.

Целуйко С.С., Красавина Н.П., Корнеева Л.С. Анализ морфометрических показателей биоптатов бронхов у больных с заболеваниями органов дыхания // Информатика и системы управления. – 2008. – № 2 (16). – С. 181-183.

Цибулькина В.Н. Бронхиальная астма: распространенность, механизмы развития, факторы, определяющие тяжесть заболевания, общие принципы специфической и неспецифической терапии // Казанский мед. журнал. – 2005. – Т. 136, № 5. – С. 353-360.

Цой А.Н., Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 92-104.

Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 60-67.

Фармаэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой / А.Н. Цой [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 34-40.

Изучение функции реснитчатого эпителия у больных муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Черменский [и др.] // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С. 53-56.

Морфология и цитология бронхиальной астмы / А.Л. Черняев [и др.] // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 1. – С. 10–51.

Черняев А.Л. Некоторые вопросы патогенеза и патологической анатомии бронхиальной астмы // Арх. патол. – 1998. – № 2. – С. 63-69.

Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы: сходства и различия // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 108-114.

Черняк А.В., Пашкова Т.Л. Бронхиальная гиперреактивность: механизмы развития и ее изменение // *Бронхиальная астма* / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 1. – С. 343-356.

Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клиничко-патогенетическое обоснование // *Пульмонология*. – 2006. – № 2. – С. 121-126.

Черняк Б.А., Воржева И.И. Контролируемое течение бронхиальной астмы как основная цель терапии в повседневной клинической практике // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2008. – № 2 (29). – С. 34-38.

*Бронхиальная астма* / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 1, 2. – 832 с.

*Хронические обструктивные болезни легких* / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Бином, 2000. – С. 371-377.

Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // *Тер. архив*. – 2001. – № 3. – С. 5–9.

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2003. – 53 с.

Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология // *Пульмонология*. – 2004. – № 1. – С. 7-36.

Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ / А.Г. Чучалин [и др.] // *Тер. архив*. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 36-42.

Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. Симбикорт (будесонид/формотерол): одновременное применение в качестве базисной терапии и для купирования симптомов бронхиальной астмы // *Пульмонология*. – 2007. – № 2. – С. 98-103.

*Респираторная медицина* / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.

Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения // *Пульмонология*. – 2003. – № 6. – С. 108-112.

Шапошник Э.Л. Клинико-функциональные, сезонные и фармакотерапевтические аспекты дискринических нарушений у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Владивосток, 2002. – 29 с.

Шмелев Е.И., Хмелькова М.А. Опыт применения М-холинолитика длительного действия тиотропиум бромид (СПИРИВА) у больных хронической обструктивной болезнью лёгких 3-й стадии // *Тер. архив*. – 2005. – № 12. – С. 74-76.

Шмелев Е.И. Тиотропий в лечении бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 1 (28). – С. 18-22.

Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенситизации // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 1. – С. 118-134.

Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma / Aalbers R. [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20. – P. 225-240.

Afzelius B.A. Cilia-related diseases // J. Pathol. – 2004. – Vol. 204. – P. 470-477.

Radioaerosol assessment of mucociliary clearance: towards definition of a normal range / J.E. Agnew [et al.] // Brit. J. Radiol. – 1986. – Vol. 59. – P. 147-151.

Anderson G.P. COPD, asthma and C-reactive protein // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 874-876.

Atkinson J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2003. – Vol. 28. – P. 12-24.

Aures J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 315-321.

Barnes N.C., Miller C.J. Effect of leucotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of Zafirlukast trials // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 478-483.

Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 meg bd versus fluticasone propionate 100 meg bd alone in patients with persistent asthma: integrated analysis of four randomized trials / N.C. Barnes [et al.] // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101. – P. 2358-2365.

Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways // Respir. Physiol. – 2001. – Vol. 125, № 1-2. – P. 145-154.

Barnes P.J. Corticosteroid resistance in airway disease // Proc. Am. Thor. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 264-268.

Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E.D. Bateman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844.

The correlation between asthma control and health status: the GOAL study / E.D. Bateman [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 56-62.

Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 143-178.

Beasley R., Page C., Lichtenstein L. Airway remodeling in asthma // Clin. Exp. All. Rev. – 2002. – Vol. 2. – P. 109-116.

Beckett P.A., Howarth P.H. Pharmacotherapy and airway remodeling in asthma // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 163-174.

Effect of aerosolized uridine 5'-triphosphate on mucociliary clearance in mild chronic bronchitis / W.D. Bennett [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 2. – P. 302-306.

Bentley J.K., Hershenson M.B. Airway smooth muscle growth in asthma // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P. 89-96.

Benzing T, Walz G. Cilium-generated signaling: a cellular GPS? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15. – P. 245-249.

Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide / C. Bergeron [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 25. – P. 983-989.

Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 1269-1275.

Bleicher B., Bleicher U., Matthus H. Überprüfung von Patientenangaben zum Husten mit Hilfe der Fussographie // *Prax. Pneumol.* – 1981. – Bd. 35, № 2. – S. 82-84.

Bonacci J.V., Stewart A.G. Regulation of human airway mesenchymal cell proliferation by glucocorticoids and b2-adrenoceptor agonists // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 32-38.

Boulet L.P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 371-378.

Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling / J. Bousquet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 1720-1745.

Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone / J. Bousquet [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 2437-2446.

Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E. The contribution of transforming growth factor- $\beta$  and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 208-229.

Bray P.J., Cotton R.G. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): Pathological and in vitro mutations and polymorphisms // *Hum. Mutat.* 2003. – Vol. 21. – P. 557-568.

Brewis R.A. Lecture notes on respiratory disease. – Blackwell Publish Inc., 1999. – 207 p.

Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD / V. Brusasco [et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 399-404.

Anti-inflammatory function of tiotropium mediated by suppression of acetylcholine-induced release of chemotactic activity (abstract 2024) / F. Buhling [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 48). – P. 318.

Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma / D. Bumbacea [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 122-128.

Airway remodeling and repair / W. Busse [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 3. – P. 1035-1042.

Butland B.K., Strachan D.P., Rudnicka A.R. C-reactive protein, obesity, atopy and asthma symptoms in middle-aged adults // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 77-84.

Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma / M. Beny [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25, № 26. – P. 986-991.

Calhoun W.J. Summary of clinical trials with Zafirlukast // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 238-246.

Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease / P.M.A. Calverley [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 659-664.

Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma / G.W. Chalmers [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 226-230.

Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodeling in asthma / A. Chetta [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005. – Vol. 35. – P. 1437-1442.

Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon- $\gamma$  in airway CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells in atopic asthma / S.-H. Cho [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 224-230.

Methacholine challenge: comparison of two methods / D.W. Cockcroft [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 839-844.

Cohn L., Elias J., Chupp G. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 789-815.

Mucociliary clearance is enhanced in rat models of cigarette smoke and lipopolysaccharide-induced lung disease / K. Coote [et al.] // *Exp. Lung Res.* – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 59-71.

Crimfeld A. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. When and what for? // *Pediat. Pulmon.* – 1997. – Vol. 16. – P. 92-97.

Davies D., Wicks J., Powell R.M. Airway remodeling in asthma: new insights // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 111. – P. 215-225.

Daviskas E. Effects of terbutaline in combination with mannitol on mucociliary clearance // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1423-1429.

Damonte C., de Nadon Y., Scarpazza G. Study of the spontaneous cough under a pharmacological treatment and of the cough induced by it / *Malat. Torace.* – 1985. – Vol. 39, № 4. – P. 223–229.

The effect of inflammation on mucociliary clearance in asthma. An overview / M. Del Donno [et al.] // *Chest.* – 2000. – Vol. 118, № 4. – P. 1142-1149.

Similarity and differences in elderly patients with fixed airflow obstruction by asthma and by chronic obstructive pulmonary disease / G. Di Lorenzo [et al.] // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102, № 5. – P. 232-238.

Difficult/therapy-resistant asthma / ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1198.

The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy in asthma / R. Djukanovich [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 772-777.

Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma / C.M. Dolan [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – Vol. 92. – P. 32-39.

Ducharme F.M. Inhaled glucocorticoids versus leucotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence // *Br. Med. J.* – 2003. – Vol. 326. – P. 621.

Dilution of respiratory solutes in exhaled condensate / R.M. Effors [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 5. – P. 663-669.

The promise and perils of exhaled breath condensate / R.M. Effors [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 6. – P. 1073-1080.

Elias J.A. Airway remodeling in asthma. Unanswered questions // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. Vol. 161. – P. 168-171.

Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities / E. Escudier [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 257-262.

Ciliary defects and genetics of primary ciliary dyskinesia / E. Escudier [et al.] // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 51-54.

Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Fabbri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, № 3. – P. 418-424.

Fahy J.V., Corry D.B., Boushey H.A. Airway inflammation and remodeling in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P.15-20.

Frossard N., Freund V., Advenier C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 500. – P. 453-460.

Garey K.W., Neuhauser M.M., Robbins R.A. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, № 1. – P. 22-26.

Factors influencing breath condensate volume / C. Gessner [et al.] // *Pneumologie.* – 2001. Vol. 55, № 9. – P. 414-419.

Gibbons I.R., Rowe A.J. Dinein: a protein with adenosine triphosphatase activity from cilia // *Science.* – 1965. – Vol. 149. – P. 424-426.

Grootendorst D.C., Rabe K.F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2004. – Vol. 1. – P. 77-87.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2009). URL: <http://www.ginasthma.com>.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (Updated 2010). URL: <http://www.goldcopd.org>.

Gualano R.C., Vlahos R., Anderson G.P. What is the contribution of respiratory viruses and lung proteases to airway remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 18-23.

Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 7-13.

Hagiwara H., Ohwada N., Takata K. Cell biology of normal and abnormal ciliogenesis in the ciliated epithelium // *Int. Rev. Cytol.* – 2004. – Vol. 234. – P. 101-141.

The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD / A. Hasani [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 1726-1734.

Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study / J.J. Haspers [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1313-1317.

Effects of hydrofluoroalkane and dry powder-formulated corticosteroids on sputum inflammatory markers in asthmatic patients / H. Hauber [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 73-78.

Heany L.G., Mecigan J., Stanford G.F. Electronic cell counting to measure total cell numbers in BAL fluid // *Ibid.* – 1994. – Vol. 7. – P. 1524-1531.

Reversal of allergen-induced airway remodeling by cysLT<sub>1</sub> receptor blockade / Jr.W.R. Henderson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. Vol. 173, № 7. – P. 718-728.

Hogg J.C. Response of the lung to inhaled particles // *Med. J. Austr.* – 1985. – Vol. 142, № 13. – P. 675-678.

Holgate S.T. Epithelial damage and response // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. – Vol. 30. – P. 37-41.

Holgate S.T. What is the place of leukotriene receptor antagonist in clinical practice? // *Eur. Respir. Rev.* – 2001. – Vol. 11, № 79. – P. 41-46.

Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma / S.T. Holgate [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2004. – Vol. 1. – P. 91-98.

Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // *Allergol. Int.* – 2008. – Vol. 57, № 1. – P. 1-10.

Homer R.J., Elias J.A. Airway remodeling in asthma: therapeutical implications of mechanisms // *Physiology.* – 2005. – Vol. 20. – P. 28-35.

Horvath I. Exhaled breath condensate contains more than only volatilitis // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 187-188.

Horvarth G., Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 172-187.

A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling / Humbles A.A. [et al.] // *Science.* 2004. – Vol. 305, № 5691. – P. 1776-1779.

Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002.– Vol. 110, № 1. – P. 23-34.

Mucus secretion by single tracheal submucosal glands from normal and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice / J.P. Iancu [et al.] // *J. Physiol.* – 2007.– Vol. 580 (Pt.1). – P. 301-314.

P38 mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma / E. Irusen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002.– Vol. 109. – P. 649-657.

Irvin R.S., Corrado W.M., Pratter M.R. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992.– Vol. 123, № 4. – P. 413-417.

Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype / Iwamoto H. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. Vol. 31. – P. 1379-1380.

The mechanism of mucus production in bronchial asthma / K. Izuhara [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16. – P. 2867-2875.

James A. Airway remodeling in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 1-6.

The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma / A.L. James [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1590-1595.

Jang A.S., Yeum C.H., Son M.H. Epidemiologic evidence of a relationship between airway hyperresponsiveness and exposure to polluted air // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58, № 7. – P. 585.



Janson-Bjerklie S., Greadhan S., Golden J. Dissapearance of eosinophils from bronchoalveolar lavage fluid after patient education and high-dose inhaled corticosteroids: a case report // *Heart & Lung*. – 1993. – Vol. 22, № 3. – P. 235-238.

Jeffery P.K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thor. Soc.* – 2004. – Vol. 1. – P. 176-183.

Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma / G. Johansson [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2006. – Vol. 24, № 7. – P.695-708.

Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1776-1782.

Kanazawa H., Yoshikawa J. Effect of beclomethasone dipropionate on basic fibroblast growth factor levels in induced sputum samples from asthmatic patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 546-550.

Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2006. Vol. 12. – P. 60-67.

Kariyawasam H.H., Robinson D.S. Airway remodeling in asthma: models and supermodels // *Clin. Exp. Allergy*. – 2005. – Vol. 35. – P. 117-121.

Eosinophils in repair and remodeling / A.B. Kay [et al.] // *Clin. Exp. Allergy Rev.* – 2004. – Vol. 4. – P. 229-236.

Keleman S.A., Cseri T. Das Phonogramm des Hustens bei Emphysepatienten // *Atemwegs-Lungenkr.* – 1985. – Bd.11, № 7. – S. 328-329.

Kelly E.A., Jarjour N.N. Role of matrix metalloproteinases in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 28-33.

Pooled clinical trial analyses of tiotropium safety / S. Kesten [et al.] // *Chest*. – 2006. Vol. 130. – P. 1695-1703.

Kharitonov S.A. Exhaled markers of inflammatory lung disease ready for routine monitoring? // *Swiss. Med. Weekly*. – 2004. – Vol. 134. – P. 175-192.

Kiley J., Smith R., Noel P. Asthma phenotypes // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 19-23.

Kim Chong, Igleasis A.J., Sackner M.A. Mucus clearance by two-phase gas-liquid flow mechanism // *J. Appl. Physiol.* – 1987. – Vol. 62, № 3. – P. 908-917.

King M., Kelly S., Cosio M. Alteration of airway reactivity by mucus // *Respir. Physiol.* – 1985. – Vol. 62, № 1. – P. 47-59.

Kouprianov A. Own work, based on the descriptions and diagrams published in the textbooks of Cytology. – 2006. URL: [http://ru.wikipedia.org/wiki/Файл:Аxoneme\\_cross-section.svg](http://ru.wikipedia.org/wiki/Файл:Аxoneme_cross-section.svg) (дата обращения: 06.03.2011).

Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma / Koskela H.O. [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 124. – P. 2171-2177.

Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast / M. Kraft [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 130, № 6. – P. 1726-1732.

Kuna P., Peters M., Buhl R. Budesonide/formoterol formaintenance and relief vs. higher dose ICS/LABA therapy: outcomes in patients symptomatic on high-dose inhaled corticosteroids (HDICS) // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30 (suppl.51). – P. 357.

Laitinen L.A., Laitinen A., Haathela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147, № 3. – P. 697-704.

Lazaar A.L., Panettieri R.A. Airway smooth muscle: A modulator of airway remodeling in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. Vol. 116, Iss. 3. – P. 488-495.

Defining a link with asthma in mice congenitally deficient in eosinophils / J.J. Lee [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 305, № 5691. – P. 1773-1776.

Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma. Insights from the TENOR study / J.H. Lee [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 6. – P. 1882-1889.

Linden A. Interleukin-17 and airway remodeling // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 47-50.

B<sub>2</sub>-adrenoceptor promoter polymorphism: extended halotypes and functional effects in peripheral blood mononuclear cells / B.J. Lipworth [et al.] // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – P. 61-66.

Litonjua A.A. The significance of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms in asthma // *Cur. Opinion Pulmon. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 12-17.

Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids / R. Lundgren [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1988. – Vol. 1. – P. 883-889.

Lundgren J.D., Kaliner M.A., Shelhamer J.N. Mechanisms by which glucocorticosteroids inhibit secretion of mucus in asthmatic airways // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 141, № 2. – P. 52-58.

La pharmacologie du transport mucociliaire / A. Lurie et al. // *Rev. Mai. resp.* – 1985. – Vol. 2. – P. 117-126.

Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 50-56.

Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 13-24.

Marks G.B. Identifying asthma in population studies: from single entity to a multi-component approach // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 3-5.

The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report / M. Masoli [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 469-478.

McCormack P.L., Lyseng-Williamson K.A. Budesonide/formoterol: a review of its use as maintenance and reliever inhalation therapy in asthma // *Drugs.* – 2007. – Vol. 67, № 16. – P. 2407-2431.

McFadden E.R. Acute severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 740-759.

McGraw D.W., Liggett S.B. Molecular mechanisms of  $\beta_2$ -adrenergic receptor function and regulation // *The Proc. Amer. Thor. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 292-296.

McParland B.E., Macklem P.T., Paré P.D. Airway wall remodeling: friend or foe? // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 426-434.

Airway hyperresponsiveness and pulmonary function in adult asthma / K. Mitsuta [et al.] // *Respiration.* – 2001. – Vol. 68, № 5. – P. 460-464.

Morcillo E.J., Cortijo J. Mucus and MUC in asthma // *Cur. Opin. Pulm. Med.* – 2006. Vol. 12, № 1. – P. 1-6.

Morgenroth V. Morphologie der bronchialen clearance // *Fortschr. Med.* – 1984. – Bd.102. – S. 971-976.

Murphy T.F. The role of bacteria in airway inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Pathogenesis and immune response // *Cur. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 225-230.

Nagai H. Immunopharmacological approach to elucidating the mechanism of allergic inflammation // *Allerg. Inter.* – 2005. – Vol. 54. – P. 251-261.

Mucociliary clearance is impaired in acutely patients / N.K. Nakagawa [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2772-2777.

Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma / A. Niimi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 983-988.

Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma / A. Niimi [et al.] // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 1, № 116. – P. 725-31.

Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features / P.G. Noone [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 459-467.

Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma / P.M. O'Byrne [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1392-1397.

Involvement of reduced sensitivity to  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\beta$ -adrenergic action on airway smooth muscle / T. Oguma [et al.] // Clin. Exper. Allergy. – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 183-191.

Mast cell-mediated airway remodeling / Y. Okayama [et al.] // Clin. Exp. Allergy Rev. – 2006. – Vol. 6. – P. 80-84.

Inflammatory cell number and mediators in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in subjects with asthma with increased nocturnal airways narrowing / Y. Oosterhoff [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 96, № 2. – P. 219-229.

A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma / N.G. Papadopoulos [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57, № 4. – P. 328-332.

Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma / A. Papi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2040-2052.

Pare P.D. Airway hyperresponsiveness in asthma. Geometry is not everything! // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 913-914.

Pascual R.M., Peters S.P. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116, Iss.3. – P. 477-486.

Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma / R.A. Pauwels [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1405-1411.

Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma Control Study / S. Pedersen [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 1036-1042.

Postma D.S., Boezen H.M. Rationale for the dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD // Chest. – 2004. – Vol. 126, Suppl. 2. – P. 96-104.

Puchelle E., Girard F., Zahm M. Rheology of bronchial secretions and mucociliary transport // Bull. Physiopathol. Resp. – 1976. – Vol. 12, № 6. – P. 771-779.

Rheological and transport properties of airway secretions in cystic fibrosis-relationships with the degree of infection and severity of the disease / E. Puchelle [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 6. – P. 389-394.

Pulmonary and cardiac beta-adrenoceptor density in vivo in asthmatic subjects / F. Qing [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 155, № 3. – P. 1130-1134.

Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study / K.F. Rabe [et al.] // Eur. respir. J. – 2000. № 16. – P. 802-807.

Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial / K.F. Rabe [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 2. – P. 246-256.

T-bet polymorphisms are associated with asthma and airway hyperresponsiveness / B.A. Raby [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 64-70.

Randell S.H., Boucher R.C. Effective mucus clearance is essential for respiratory health // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 20-28.

Pathogenesis of mucus cell metaplasia in a murine asthma model / J.R. Reader [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 16, № 26. – P. 2069-2078.

Ricciardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 175-182.

Dexamethasone increases expression of 5-lipoxygenase and its activating protein in human monocytes and THP-1 cells / C.A. Riddick [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1997. – Vol. 246. – P. 112-118.

The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. International Study Group / N. Ringdal [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, № 3. – P.234-241.

O’Riordan T.G., Twang J., Smaldone G.C. Mucociliary clearance in adult asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 598-603.

Risby T.H. Further discussions on breath condensate analysis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. Vol. 167. – P. 1301-1302.

Rogers D.F. Mucus pathophysiology in COPD: differences to asthma, and pharmacotherapy // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 324-332.

Rogers D.F. Mucoactive drugs for asthma and COPD: any place in therapy? // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2002. – Vol. 11, № 1. – P. 15-35.

Rogers D.F. The airway goblet cell // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 35, № 1. – P. 1-6.

Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion // *Ann. Med.* – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 3116-3125.

Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate / R.A. Rojas [et al.] // *J. Asthma.* – 2007. – Vol. 44. – P. 437-441.

Rose M.C., Voynow J.A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, № 1. – P. 245-278.

Rubin B.K. Physiology of airway mucus clearance // *Respir. Care.* – 2002. – Vol. 47, № 7. – P. 761-768.

Rubin B.K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents // *Respir. Care.* – 2002. – Vol. 47, № 7. – P. 818-822.

Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating // *Annu. Rev. Physiol.* – 2007. – Vol. 69. – P. 401-422.

Satir P., Christensen S.T. Overview of structure and function of mammalian cilia // *Annu. Rev. Physiol.* – 2007. – Vol. 69. – P. 377-400.

Sciurba F.C. Physiologic similarities and differences between COPD and asthma // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 117-124.

Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma / D.E. Shaw [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132, № 6. – P. 1871-1875.

Shepherd M.C. Phosphodiesterase 4 regulation of cyclic AMP in pulmonary remodeling: potential roles for isoform selective inhibitors // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 24-31.

Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma / K. Shiba [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1622-1626.

Steroid effects on mucociliary clearance in outpatient asthma / R. Shah [et al.] // *J. Aerosol. Med.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 208-220.

Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1368-1373.

Airway hyperreactivity in exacerbation of chronic asthma is independent of eosinophilic inflammation / J.S. Siegle [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 565-570.

Smith D.L., Deshazo R.D. Bronchoalveolar lavage in asthma: an update and perspective // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148. – P. 523-532.

Soth M. The eosinophil in airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma: participant or bystander // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 1051.

Sterk P.J. Heterogeneity of airway hyperresponsiveness: time for unconventional, but traditional, studies // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 2017-2018.

Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma / S. Suissa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 332-336.

O'Sullivan S., Akveld M., Burke C.M. Effect of the addition of montelukast to inhaled fluticasone propionate on airway inflammation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 745-750.

Sutherland E.R., Martin R.J. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: Comparisons with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 819-827.

Asthma in remission. Can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? / D.R. Taylor [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 845-850.

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. – Vol. 9. – P. 9-14.

The smooth muscle and airway hyperresponsiveness / C. Terzano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 9-26.

The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 470-477.

Torphy T.J. Beta-adrenoceptors, cAMP and airway smooth muscle relaxation: challenges to the dogma // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 1994. – Vol. 15, № 10. – P. 370-374.

Bronchoscopy and bronchoobstructive syndrome / Lj. Trajanovic [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Disease.* – 1999. – Vol. 3, № 9. – P. 203-207.

Potential masking effect on dyspnoea perception by short and longacting  $\beta_2$ -agonists in asthma / C.P. Van Shayck [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 240-245.

Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma / I.H. Van Veen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 344-349.

Verdugo P. Goblet cells secretion and mucogenesis // *Annu. Rev. Physiol.* – 1990. – Vol. 52. – P. 157-176.

Airway remodeling in asthma / Vignola A.M. [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 3 (Suppl.). – P. 417-422.

Effects of low doses of inhaled fluticasone propionate on inflammation and remodeling in persistent-mild asthma / A.M. Vignola [et al.] // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60. – P. 1511-1517.

Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up / J.M. Vonk [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 322-327.

Voynow J.A., Gendler S.J., Rose M.C. Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 661-665.

Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma / B. Vrugt [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1014-1021.

Wanner A. Mucociliary clearance in the trachea // *Clin. Chest Med.* – 1986. – Vol. 7, № 2. – P. 247-258.

Wanner A., Salathe M., O'Riordan T.G. Mucociliary clearance in the airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1868-1902.

Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma / C. Ward [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 309-316.

Ward C., Walters H. Airway wall remodeling: the influence of corticosteroids // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 43-48.

Wenzel S.E. Mechanisms of severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. – 2003. – Vol. 33. – P. 1622-1628.

Wilson J.W., Hii S. The importance of the microvasculature in asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 51-55.

Use of a mucus clearance device enhances the bronchodilator response in patients with stable COPD / N. Wolkove [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 702-707.

Persistent airway obstruction after virus infection is not associated with airway inflammation / L.G. Wood [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – P. 415-423.

Fiber-optic bronchoscopy in adults: A position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand / R. Wood-Baker [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2001. – Vol. 31, № 8. – P. 479-487.

Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression / P.G. Woodruff [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 1001-1006.

Methacholine challenge testing. Comparison of the two American Thoracic Society-recommended methods / C. Wubbel [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 453-458.

Both cAMP and cGMP are required for maximal ciliary beat stimulation in a cell-free model of bovine ciliary axonemes / T.A. Wyatt [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 546-551.

Zariwala M.A., Knowles M.R., Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function // *Annu. Rev. Physiol.* – 2007. Vol. 69. – P. 423-450.

Zitt M.J. Properties of the ideal corticosteroid therapy // *Allergy Asthma Proc.* – 2005. – Vol. 26. – P. 173-182.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Раздел I. Диспергационный транспорт содержимого нижних дыхательных путей при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы.....	9
Глава 1. Диагностическое значение естественного диспергирования содержимого дыхательных путей .....	9
1.1. Естественнонаучные и медицинские аспекты процесса диспергирования жидкости .....	9
1.2. Концепция диспергационного транспорта как важного естественного механизма выведения содержимого дыхательных путей.....	12
Глава 2. Методы исследования диспергационного транспорта бронхоальвеолярного содержимого.....	16
2.1. Исследование микродиспергационного транспорта .....	16
2.1.1. Оценка характеристик экспирируемого эндогенного аэрозоля.....	16
2.1.2. Экспирация эндогенных нелетучих веществ как количественный показатель микродиспергационного транспорта.....	18
2.1.3. Анализ методических проблем исследования конденсата выдыхаемого воздуха в контексте изучения процессов микродиспергирования. ....	20
2.2. Исследование процесса макродиспергирования содержимого дыхательных путей и свойств базального трахеобронхиального секрета.....	24
2.2.1. Технология получения базального трахеобронхиального содержимого с помощью оригинального устройства «фарингеальная ловушка».....	24
2.2.2. Исследование физических свойств базального трахеобронхиального секрета и продуктивности произвольного кашля.....	26
2.2.3. Исследование цитоморфологических характеристик образцов базального трахеобронхиального секрета.....	28
Глава 3. Микродиспергирование содержимого дыхательных путей и его клиническое значение .....	31
3.1. Характеристика экспирируемого эндогенного аэрозоля у здоровых людей и при заболеваниях респираторной системы .....	31
3.2. Экспирация эндогенных нелетучих веществ у здоровых людей и при заболеваниях внутренних органов.....	32
3.3. О происхождении эндогенных нелетучих веществ выдыхаемого воздуха.....	40

Глава 4. Физические и цитоморфологические свойства образцов базального трахеобронхиального секрета .....	43
4.1. Продуктивность произвольного кашля у здоровых людей и больных хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой.....	43
4.2. Физические свойства базального трахеобронхиального секрета у здоровых людей и больных хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой.....	47
4.3. Цитоморфологические показатели образцов базального трахеобронхиального секрета у здоровых людей и больных внебольничной пневмонией, хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой.....	58
Раздел II. Диагностика и клиническое значение нарушений деятельности мукоцилиарной системы при бронхиальной астме.....	70
Глава 1. Современные представления о характере нарушений мукоцилиарной системы при бронхиальной астме .....	70
1.1. Структурно-функциональные особенности организации мукоцилиарной системы.....	70
1.2. Патогенетические аспекты развития мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме.....	78
Глава 2. Комплексная клинико-морфофункциональная характеристика деятельности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой, обоснование новых критериев и способов диагностики мукоцилиарной недостаточности в клинической практике.....	89
2.1. Особенности распределения и элиминации ингалированного радиоактивного аэрозоля у больных бронхиальной астмой при пульмоноскнтиграфии .....	89
2.2. Роль воспаления и ремоделирования дыхательных путей в формировании тяжести мукоцилиарной недостаточности.....	113
2.2.1. Мукоцилиарный клиренс и воспаление дыхательных путей.....	114
2.2.2. Оценка морфологической структуры слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой.....	138
2.2.3. Характеристика физических свойств трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой.....	149
2.2.4. Структурно-функциональные особенности мерцательного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой.....	157

---

2.2.5. Мукоцилиарный клиренс и функциональная активность $\beta_2$ -адренергических рецепторов .....	171
2.3. Обоснование комплексного подхода к диагностике мукоцилиарной недостаточности в клинической практике .....	176
Глава 3. Клинико-морфофункциональная характеристика эффективности базисной терапии больных бронхиальной астмой с позиции нарушений функционирования мукоцилиарной системы .....	181
3.1. Механизмы формирования терапевтической резистентности у больных бронхиальной астмой.....	181
3.2. Возможности фармакологического воздействия на воспаление и ремоделирование, основные пути коррекции мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой.....	190
3.3. Обоснование эффективности базисной терапии больных бронхиальной астмой с позиции комплексной динамической оценки морфофункционального состояния мукоцилиарной системы.....	200
3.4. Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле течения бронхиальной астмы.....	215
3.5. Клиническая оценка возможности использования некоторых средств для базисной терапии бронхиальной астмы с целью коррекции мукоцилиарной недостаточности.....	223
3.5.1. Эффективность применения антагониста цистеиновых лейкотриенов зафирлукаста в сочетании с ингаляционными кортикостероидами .....	223
3.5.2. Результаты комбинированного лечения ингаляционными кортикостероидами и холинолитиком длительного действия тиотропия бромидом .....	229
Заключение.....	237
Библиографический список.....	247

***Виктор Павлович Колосов,***

д-р мед. наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации,  
директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания  
Сибирского отделения РАМН.

***Вячеслав Анатольевич Добрых,***

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних бо-  
лезней Дальневосточного государственного медицинского университета.

***Андрей Николаевич Одирев,***

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики неспе-  
цифических заболеваний легких Дальневосточного научного центра физиоло-  
гии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН.

***Михаил Тимофеевич Луценко,***

академик Российской академии медицинских наук, д-р мед. наук, профессор,  
руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных  
процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких  
Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания  
Сибирского отделения РАМН.

*Научное издание*

## **Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания**

---

Издательство «Дальнаука», 690041, г. Владивосток, ул. Радио, 7

Формат 64×84/16. Усл. печ. л. 16,04. Тираж 300. Заказ 201.

Подписано к печати 05.09.2011.

Отпечатано в типографии рекламно-производственной компании «Фабрика рекламы»  
ООО «Антураж», 675000, г. Благовещенск, пер. Волошина, 4, офис 5.