

УДК 616.248-07-008.811.6

А.Н.Одиреев<sup>1</sup>, С.Д.Чжоу<sup>2</sup>, Ц.Ли<sup>2</sup>, В.П.Колосов<sup>1</sup>, М.Т.Луценко<sup>1</sup>

## НАРУШЕНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

<sup>1</sup> Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, Благовещенск<sup>2</sup> Отдел респираторной медицины второй госпитальной клиники Чунцинского медицинского университета, Чунцин

## РЕЗЮМЕ

У 92 больных бронхиальной астмой проведена комплексная оценка функционирования мукоцилиарной системы, включающая исследование интегрального показателя бронхиального мукоцилиарного клиренса методом динамической пульмоноскопической сканирующей томографии, регистрацию в бронхобиоптатах двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, изучение вязкоэластических свойств секрета бронхов. У 85% из них установлено наличие мукоцилиарной недостаточности, выраженность которой прямо пропорциональна тяжести течения заболевания.

Формирование мукоцилиарной недостаточности обусловлено активным воспалительным процессом в бронхах, нарушением структуры слизистой оболочки бронхов, повышением вязкости бронхиального секрета и снижением частоты биения ресничек мерцательного эпителия. На основании изучения корреляционных взаимосвязей указанных параметров с бронхиальным мукоцилиарным клиренсом предложен способ диагностики мукоцилиарной недостаточности.

*Ключевые слова:* мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная недостаточность, бронхиальная астма.

## SUMMARY

A.N.Odireev, X.D.Zhou, Q.Li, V.P.Kolosov, M.T.Lutsenko

## MUCOCILIARY CLEARANCE DISTURBANCES IN BRONCHIAL ASTHMA

The complex estimation of mucociliary system functioning have been conducted in 92 patients with bronchial asthma. It included the study of integral rate of bronchial mucociliary clearance by dynamic perfusion lung scanning, registration of ciliated epithelium cilia motion activity in bronchi biopsy material, and the study of viscous elastic properties of bronchi secretion. 85% of the patients had mucociliary insufficiency, the intensity of which was in the direct proportion to the disease severity.

The forming of mucociliary insufficiency was caused by the active inflammatory process in bronchi, the disturbance of bronchi mucosa structure, the rise of bronchi secretion viscosity and the drop of bronchi ciliated epithelium cilia beat frequency. The study of correlation between these parameters and bronchial mucociliary clearance enabled us to offer the method of mucociliary insufficiency diagnostics.

*Key words:* mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, bronchial asthma.

В патогенезе многих болезней органов дыхания существенное место занимают нарушения физиологических параметров деятельности мукоцилиарной системы (МЦС), приводящие к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса (МЦК) и развитию мукоцилиарной недостаточности (МЦН). Вследствие многофакторной природы большинства заболеваний дыхательных путей (ДП), их связь с МЦН не всегда очевидна [3]. Однако, даже при бронхиальной астме (БА), несмотря на сложность этиопатогенеза данного заболевания, нарушения МЦК многие исследователи рассматривают в качестве одного из ключевых механизмов формирования воспалительных и структурных изменений в ДП и развития фармакотерапевтически неконтролируемого течения болезни [4, 9]. Действительно, у больных астмой МЦС принадлежит главная роль в очищении воздухоносных путей от экзогенных и эндогенных аллергенов [10]. Патологические процессы, происходящие в МЦС, тесно связаны с воспалением, гиперреактивностью и ремоделированием (РМ) бронхов, а совокупность этих патологических изменений часто носит взаимный отягощающий характер. Так, прогрессирование МЦН обусловлено хроническим воспалением и тяжелыми процессами РМ морфологических структур стенки бронха, прежде всего, эпителиального покрова слизистой оболочки. Кроме того, среди больных БА широко распространена гиперреактивность ДП к холодному воздуху (триггеру бронхоконстрикторной реакции) [8], которая может оказывать существенное отрицательное влияние на деятельность МЦС. В свою очередь, нарушение механизмов очищения бронхов и развитие мукостаза в значительной мере способствует развитию воспаления в мелких ДП, что ведет к их фиброзным изменениям и поддерживает неблагоприятное течение астмы [13]. Как мы считаем, ранняя диагностика МЦН с целью оптимизации ее коррекции является актуальной задачей для клинической пульмонологии. Однако, радиологическое исследование интегрального показателя клиренса содержащего ДП, равно как и изучение морфофункциональных параметров, характеризующих состояние и взаимодействие отдельных звеньев работы МЦС у больных БА не находят широкого применения в практической пульмонологии по различным причинам. Данное обстоятельство диктует необходимость разработки и внедрения новых методических подходов к оценке нарушений МЦК, реализующихся в доступных способах диагностики.

Цель исследования состояла в изучении морфофункциональных механизмов формирования МЦН

при БА; определении характера взаимосвязей МЦН с тяжестью течения астмы и выраженностью воспалительных и морфофункциональных изменений в ДП; обосновании и разработке способов диагностики МЦН, доступных для использования в клинической практике.

#### Материалы и методы исследования

Клинические исследования были проведены с учетом нормативных документов и одобрены Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД СО РАМН. У всех пациентов было получено информированное согласие для участия в исследовании.

Обследовано 92 больных смешанной формой БА (J 45.8), в том числе 35 мужчин и 57 женщин. Средний возраст пациентов составил  $40,5 \pm 1,9$  года, длительность болезни –  $14,2 \pm 2,7$  лет. По критериям GINA легкое персистирующее течение астмы диагностировано у 24 больных, среднетяжелое – у 48 пациентов, тяжелое – у 20 участников исследования. Обследование пациентов проводили в период обострения заболевания в условиях пульмонологического отделения, при снижении интенсивности клинических симптомов и достижении частичного фармакотерапевтического контроля астмы.

Всем больным выполнена холодовая бронхопровокационная проба, которая проводилась путем изокапнической гипервентиляции холодным воздухом в течение 3 минут охлажденной до  $-20^\circ\text{C}$  воздушной смесью, содержавшей 5%  $\text{CO}_2$  для поддержания эукапнии, в режиме 60% от должной максимальной вентиляции легких. Вентиляционная функция легких до и после холодовой провокации оценивалась по данным кривой «поток-объем форсированного выдоха» на 1, 5 и 30-й минутах восстановительного периода. При индивидуальной оценке полученных данных гиперреактивность ДП на воздействие холодным воздухом выявлена у 70 (76%) больных БА (падение  $\text{ОФВ}_1$  после бронхопровокационной пробы составило в среднем  $13,8 \pm 1,4\%$ ).

Показатель МЦК (в процентах за 1 час) определяли методом ингаляционной динамической пульмоносцинтиграфии с мечеными  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -микроферами альбумина из стандартного набора ТСК-5 (Sea Ige Sogin, Франция). Анализ распределения ингалированных частиц в ДП и их эвакуации проводили с использованием гамма-камеры MB 9100-9101/A (Венгрия) и компьютерной системы сразу после ингаляции и через 1 час. Бронхофиброскопию проводили бронхофиброскопом BF-1T20 (Olympus, Япония). Выраженность воспалительного процесса изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ, в % от максимального значения), учитывающего комплекс эндоскопических признаков воспаления в ДП [6]. Вязкоэластические свойства (ВЭС) образцов секрета бронхов, взятого при помощи катетера во время бронхофиброскопии определяли методом утончающейся нити [5] с измерением времени релаксации секрета (ВР, с) прибором Реотестер (Россия). Для исследования двигательной активности ресничек мерцательного эпителия (МЭ) биоптат со шпоры средне-

долевого бронха помещали в камеру с питательной средой Хенкса, частоту колебаний ресничек МЭ изучали с помощью микроскопа Micros MC-10 (Австрия), телевизионной камеры SK-2134 AIP (Sony, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера. Биоптаты для морфологического исследования фиксировали в жидкости Карнуа, после обезжизивания заливали в парафин. Окраску срезов толщиной 4-6 мкм получали на санном микротоме, окраску проводили гематоксилином и эозином. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм окрашивали толуидиновым синим. Компьютерную морфометрическую оценку изображений биоптатов в виде микрофотографий выполняли в графическом редакторе Adobe Photo-Shop 7.0 [1]. Оценивали высоту ресниччатой каймы и эпителиального пласта, толщину базальной мембраны. Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t критерию Стьюдента, критерию  $\chi^2$  К.Пирсона и использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении основных параметров ингаляционной пульмоносцинтиграфии было установлено, что в общей совокупности больных БА значения интегрального показателя МЦК легких оказались значительно более низкими, в сравнении с параметрами здоровых лиц ( $25,7 \pm 2,4$  и  $43,3 \pm 0,9\%$  за 1 час, соответственно,  $p < 0,001$ ), которые были определены нами в выполненных ранее исследованиях [7]. В результате анализа индивидуальных значений МЦК у здоровых лиц и больных БА, с учетом величины среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) от среднего значения ( $M$ ), нами были статистически обоснованы границы «нормы» и градации отклонения от нее для показателя МЦК. За диапазон «нормы» были взяты изменения, находящиеся в пределах  $M \pm 1,65\sigma$  (МЦК более 36,9% за 1 час). Отклонения в интервале  $1,65\sigma$  от среднего значения были отнесены к умеренной (I) степени МЦН (МЦК в пределах от 36,9 до 29,7% за 1 час), 3-5 $\sigma$  – к значительной (II) степени МЦН (МЦК в интервале от 29,6 до 19,0% за 1 час), свыше 5 $\sigma$  – к выраженной (III) степени МЦН (МЦК менее 19,0% за 1 час).

Среди 92 больных астмой МЦН была выявлена у 78 (85%) пациентов, у 14 (15%) больных показатели МЦК находились в пределах «нормальных» значений. Все участники исследования были распределены по группам в зависимости от выраженности проявлений МЦН. В 1 группу вошли 14 (15,2%) больных с отсутствием МЦН, во 2 группе находились 20 (21,7%) пациентов с наличием МЦН I степени; 3 группу составили 38 (41,3%) больных с МЦН II степени, 4 группа состояла из 20 (21,7%) пациентов с МЦН III степени.

Снижение интегрального показателя МЦК носило прогрессирующий характер в зависимости от тяжести течения астмы. Так, крайне низкие средние значения МЦК у больных тяжелой БА достоверно отличались в сравнении с показателями 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 участников исследования у 14 (70,0%) пациентов была установлена МЦН III степени, лишь у 5 (25,0%) больных выявлена II степень МЦН ( $\chi^2 = 8,52$ ;  $p < 0,01$ ), и всего у 1 (5,0%) пациента определена МЦН I степени. Среди 48 больных среднетяжелой БА III степень МЦН наблюдалась у 6 (12,5%) пациентов, у 31 (64,6%) зарегистрирована МЦН II степени ( $\chi^2 = 33,78$ ;  $p < 0,001$ ), а I степень МЦН была установлена у 11 (22,9%) больных. Из 24 пациентов с легким течением астмы III степень МЦН не была выявлена ни у одного больного, МЦН II степени определялась у 2 (8,3%) пациентов, в 8 (33,3%) случаях была зарегистрирована МЦН I степени, а у 14 (58,3%) больных МЦН отсутствовала.

Следует полагать, что выраженность нарушений МЦК у больных БА в значительной мере отражает тяжесть морфофункциональной перестройки ДП. Нарушения ВЭС секрета бронхов и цилиарной активности МЭ рассматриваются в качестве основных патофизиологических механизмов развития МЦН [2, 14, 15]. Действительно, нарастание тяжести МЦН у больных БА было обусловлено снижением функциональной способности ресничек МЭ наряду с избыточной вязкостью секрета бронхов, при этом у пациентов с выраженным угнетением МЦК установлены максимальные проявления такого дисбаланса (табл. 1).

Так, среди пациентов 4 группы у 14 (70,0%) снижение цилиарной активности МЭ было расценено нами как выраженное (менее 2,8 Гц), у остальных 6 (30,0%) больных – как значительное (в интервале 5,7–2,8 Гц). В этой же группе у 8 (40,0%) обследованных установлено выраженное повышение ВЭС секрета бронхов (ВР более 0,077 с) и у 12 (60,0%) пациентов – значительное (ВР в пределах от 0,059 до 0,077 с). У больных 3 группы только в 4 (10,5%) случаях снижение частоты колебания ресничек МЭ было умеренным (в интервале от 7,5 до 5,6 Гц), у 25 (65,8%) больных отмечалась значительная, и в 9 (23,7%) – выраженная цилиарная дискинезия. При этом умеренное повышение ВЭС секрета (ВР в интервале от 0,044 до 0,058 с) было установлено в 5 (13,2%) случаях, значительное – у 27 (71,1%) пациентов и выраженное у 6 (15,7%) больных. Противоположная картина наблюдалась у пациентов 2 группы, где у 12 (60,0%)

участников исследования преобладало умеренное снижение частоты биения ресничек МЭ, в 3 (15,0%) случаях была обнаружена значительная цилиарная дискинезия, и у 5 (25,0%) пациентов реснички МЭ функционировали с нормальной частотой (более 8,0 Гц). Здесь же, у 6 (30,0%) больных значения ВР секрета были в нормальных интервалах (от 0,015 до 0,043 с), у 11 (55,0%) пациентов установлено умеренное, и у 3 (15,0%) значительное повышение ВЭС секрета. У больных 1 группы в 6 (42,9%) случаях определялась нормальная частота колебания ресничек МЭ, у 8 (57,1%) пациентов была установлена умеренная цилиарная дисфункция. У 9 (64,3%) больных 1 группы установлены нормальные значения ВР секрета, у 5 (35,7%) повышение ВЭС секрета было умеренным.

Степень МЦН была сопряжена с активностью воспаления в ДП. Гиперемия, отечность слизистой оболочки, гиперсекреция (ИАЭ более 55,0% от макс.) превалировали в эндоскопической картине у 18 (90,0%) больных 4 группы и у 25 (65,8%) пациентов 3 группы. У больных 2 группы такая интенсивность воспаления отмечена только в 4 (20,0%) случаях, у 14 (70,0%) пациентов воспаление носило умеренный характер (ИАЭ в пределах 22,0–44,0% от макс.), а у 2 (10,0%) больных отсутствовало. У 10 (71,4%) пациентов 1 группы воспаления не обнаружено, у 4 (28,6%) определена его умеренная интенсивность.

При морфологическом исследовании бронхобиоптатов воспалительные изменения в слизистой оболочке были выявлены у 85 (92%) больных БА. Наиболее общими признаками, характеризующими воспалительный процесс, являлись отек соединительной ткани подслизистого слоя, воспалительная клеточная инфильтрация, расширение кровеносных капилляров и сосредоточение их ближе 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 чаще происходили на фоне склероза собственной пластинки слизистой оболочки.

Установлена зависимость МЦН от тяжести структурных морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов (табл. 2).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика средних значений показателей МЦК, частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и ИАЭ у больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
МЦК, % за 1 час	40,7±1,4	35,3±1,9*	29,7±2,5***	17,5±3,8***
Частота биения ресничек МЭ, Гц	7,19±0,25	5,31±0,74*	4,46±0,60**	2,33±0,21***
ВР секрета, с	0,027±0,008	0,039±0,008	0,058±0,009*	0,077±0,015**
ИАЭ, % от макс	13,3±1,6	24,8±4,7*	44,2±4,5***	55,2±3,4***

Примечание: здесь и в следующей таблице \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий с больными 1 группы.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика средних значений некоторых морфометрических показателей бронхобиоптатов у больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Высота реснитчатой каймы МЭ, 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 (78,6%) пациентов 1 группы и у 10 (50,0%) больных 2 группы: эпителий местами приобретал переходный характер, содержал большое количество бокаловидных клеток, базальная мембрана была утолщена, встречались участки с многослойным эпителием (рис. 1, 2). У 12 (85,7%) больных 1 группы реснитчатая кайма сохранялась полностью, а у 2 (14,3%) пациентов обнаружены участки ее разрежения. Среди больных 2 группы наличие разреженной каймы наблюдалось у 17 (85,0%) обследованных, у остальных 3 (15,0%) пациентов отмечалось полное отсутствие МЭ на фоне плоскоклеточной метаплазии (рис. 3, 4). Последняя была характерна для 20 (52,6%) больных 3 группы, при этом участки метаплазии чередовались с зонами полной десквамации эпителия или областями с относительно нормальным его строением. У 11 (28,9%) пациентов 3 группы наблюдалась полная десквамация эпителия. Только у 7 (18,4%) больных в указанной группе эпителий находился в стадии гиперсекреции при практически сохраненном плане строения. В 4 группе в 3 (15,0%) случаях отмечена полная десквамация эпителия, у 12 (60,0%) больных эпителий был метаплазирован, реснитчатая кайма отсутствовала (рис. 5, 6). В стадии метаплазии реснички МЭ обнаружены в единичных случаях на фоне полного разрежения реснитчатой каймы. У 5 (25,0%) больных 4 группы выявлены участки с сохранившимся МЭ.

Тем не менее, несмотря на такую разнообразную морфологическую картину, в общей совокупности больных БА была 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 ВЭС секрета бронхов ( $r=-0,29$ ;  $p<0,01$ ).

Таким образом, установленные корреляции в полной мере отражают характер взаимоотношений состояния функции МЦК и тяжести воспалительных и перестроечных процессов в ДП у больных БА, что не противоречит результатам исследований других авторов [11, 12]. МЦН является чувствительным функциональным «индикатором неблагополучия» состояния ДП у больных БА и может быть ассоциирована с формированием холодовой гиперреактивности ДП, а ее тяжесть тесно связана с выраженностью воспаления и РМ бронхов.

С учетом установленных корреляций построено уравнение регрессии:

$$\begin{aligned} \text{МЦК (\% за 1 час)} = & 23,0 - 84,0 \times \\ & \times \text{ВР секрета (с)} + 1,80 \times \\ & \times \text{частота биения ресничек МЭ (Гц)} + 0,64 \times \\ & \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)}. \end{aligned}$$

Уравнение отражает степень зависимости МЦК от характеристик ВЭС секрета и морфофункционального состояния реснитчатого аппарата бронхов. Полученная регрессия объясняет 83,4% дисперсии МЦК. Значимость регрессии составляет 99%.

При разделении общей совокупности больных БА на две выборки – с наличием и отсутствием МЦН, между ними были установлены статистически достоверные различия не только по параметрам интегрального МЦК, но и активности эндобронхита, частоте биения ресничек МЭ, ВЭС секрета бронхов, высоте реснитчатой каймы, высоте эпителиального пласта, толщине базальной мембраны (табл. 3).

Таблица 3

**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
ВР секрета, с	0,063±0,009	0,027±0,008	<0,01
Частота биения ресничек МЭ, 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

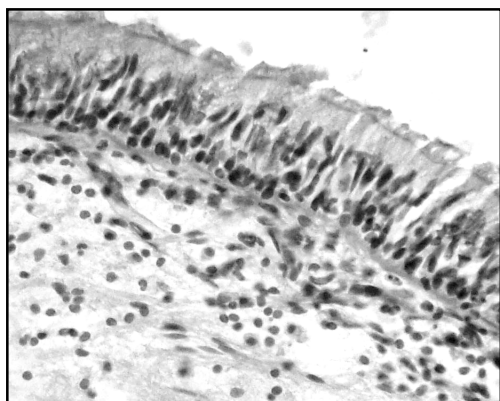


Рис. 1. Больной Б., БА, средней степени тяжести. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Реснитчатый аппарат сохранен. Эпителий с признаками метаплазии у базальной мембраны. Окраска альциановой голубой. Увеличение 15×40.

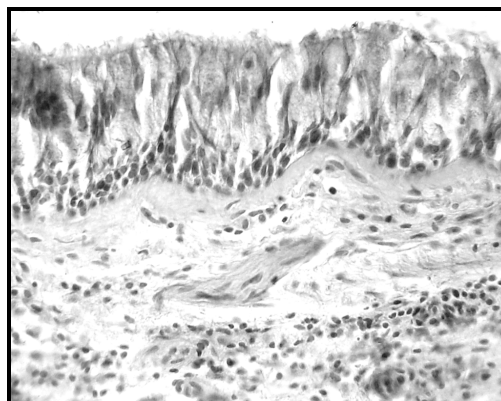


Рис. 2. Больная Р., БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. В эпителии признаки метаплазии у базальной мембраны. Гиперплазия бокаловидных клеток. Базальная мембрана утолщена. Умеренный отек и инфильтрация подслизистого слоя. Окраска альциановой голубой. Увеличение 15×40.

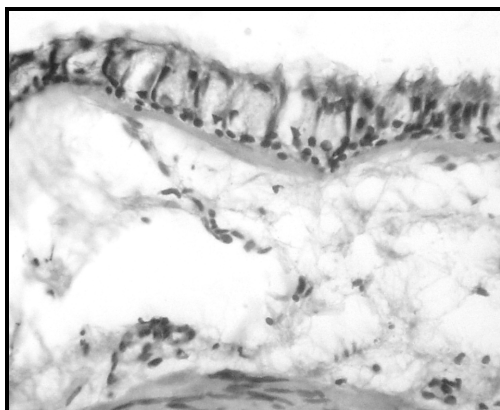


Рис. 3. Больной К., БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Эпителий в стадии «гиперсекреции». Гиперплазия бокаловидных клеток. Выраженный отек подслизистого слоя. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 15×40.

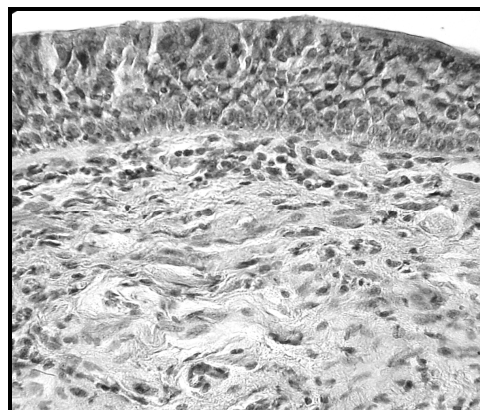


Рис. 4. Больная Д., БА, легкое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Метаплазия эпителия. Инфильтрация подслизистого слоя. Гиперплазия гладкомышечных клеток. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 15×20.

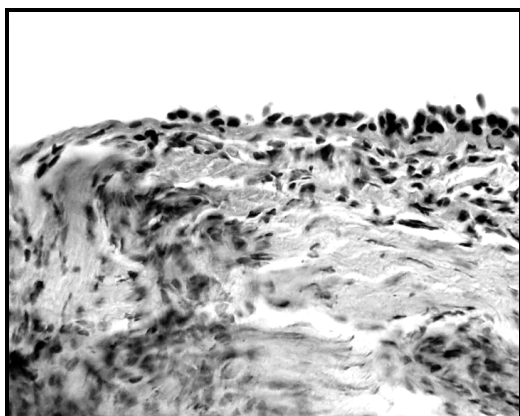


Рис. 5. Больной С., БА, тяжелое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Эпителий десквамирован до базального слоя. Имеются участки с «голой» утолщенной базальной мембраной, под ней определяются только гиперплазированные гладкие мышцы. Окраска по ван Гизон. Увеличение 15×20.

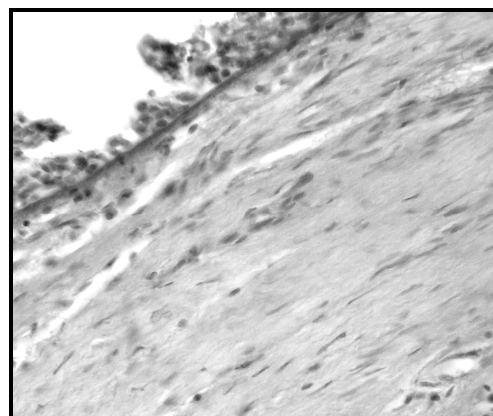


Рис. 6. Больная М., БА, тяжелое течение. Слизистая оболочка среднедолевого бронха. Эпителий метаплазирован, отслаивается от базальной мембраны. Подслизистый слой полностью склерозирован. Окраска альциановой-голубой. Увеличение 15×20.

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. Применяв данную формализованную модель диагностики, можно условно установить наличие или отсутствие МЦН, не используя трудоемкий и дорогостоящий радиоаэрозольный метод определения МЦК. Диагностика осуществляется решением дискриминантного уравнения:

$$d = 0,075 \times \text{ИАЭ (в \% от макс. значения)} + 11,870 \times \text{ВР секрета (с)} - 2,167 \times \text{частота биения ресничек МЭ (Гц)} + 0,447 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} + 0,094 \times \text{высота эпителия (мкм)} - 0,381 \times \text{толщина базальной мембраны (мкм)},$$

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 можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации 4,7%.

Для повседневной клинической практики, учитывая различную оснащенность учреждений здравоохранения, можно использовать более доступное с методической точки зрения уравнение следующего вида:

$$d = -0,62 \times \text{высота эпителия (мкм)} + 11,095 \times \text{высота реснитчатой каймы МЭ (мкм)} - 2,637 \times \text{толщина базальной мембраны (мкм)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой 12,40. Мы считаем, что при значении  $d$  более 12,40 можно диагностировать отсутствие МЦН, при значении  $d$  менее 12,40 у больных БА можно предполагать наличие МЦН. Вероятность ошибочной классификации 14,6%.

### Выводы

1. У большинства больных БА (в 85%) выявляется снижение эффективности МЦК и происходит развитие МЦН. Степень МЦН тесно сопряжена с тяжестью течения заболевания и активностью воспаления в ДП.

2. Тяжесть МЦН определяется выраженностью морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и нарушений структуры реснитчатого аппарата МЭ, степенью снижения цилиарной активности МЭ и повышения ВЭС секрета бронхов.

3. В повседневной клинической работе альтернативой радионуклидному методу диагностики интегрального показателя МЦК может являться использование других, тесно взаимосвязанных с ним диагностических критериев, характеризующих деятельность МЦС. Они основаны на применении эндоскопических параметров активности воспаления, показателей ВЭС секрета бронхов и частоты биения ресничек

МЭ, основных морфометрических параметров оценки структуры слизистой оболочки бронхов.

4. Использование методов математического моделирования позволяет применять указанные параметры оценки деятельности МЦС для проведения условной «качественной» диагностики нарушений МЦК и определять наличие или отсутствие МЦН с использованием скрининговых способов диагностики.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 10-04-91160).*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы / Волкова Л.И. [и др.] // Пульмонология. 2002. №5. С.68–72.
2. Гельцер Б.И. Механизмы развития цилиарной дисфункции дыхательных путей при неспецифических заболеваниях легких // Тер. архив. 1994. №11. С.56–59.
3. Кобылянский В.И., Окунева Е.Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы // Тер. архив. 2006. №3. С.74–84.
4. Козлов Б.И. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Пробл. клин. мед. 2005. №4. С.88–91.
5. 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.
6. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы // Тер. архив. 1998. №3. С.18–22.
7. Одиреев А.Н., Андриевская И.А., Луценко М.Т. Вклад изменений в системе медиаторов воспаления в формирование мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.18–21.
8. Приходько А.Г., Макарова Г.А. Иммунологические механизмы в инициации и модулировании холодовой реактивности дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.34. С.13–16.
9. Beckett P.A., Howarth P.H. Pharmacotherapy and airway remodeling in asthma // Thorax. 2003. Vol.58. P.163–174.
10. James A. Airway remodeling in asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. 2005. Vol.11, №1. P.1–6.
11. Nagai H. Immunopharmacological approach to elucidating the mechanism of allergic inflammation // Allerg. Inter. 2005. Vol.54. P.251–261.
12. 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.
13. Ward C., Walters H. Airway wall remodeling: the

influence of corticosteroids // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol.5. P.43–48.

14. The advance of therapeutical medication of mucus hypersecretion in chronic airway inflammation /

Zhou X.D. [et al.] // Chin. Pharmac. 2004. Vol.13, №4. P.366.

15. Zhou X.D. Clinical application and evaluation of expectoratum // Chin Pharmac. 2005. Vol.14, №7. P.16–18.

Поступила 18.08.2010

Андрей Николаевич Оди́реев, старший научный сотрудник,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;  
Andrey N. Odireev,  
22 Kalinin Str., Blagoveschensk, 675000;  
E-mail: cfpd@amur.ru



УДК 616.248-89-008.454:612.225/612.013

Н.Л.Перельман

**ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск*

**РЕЗЮМЕ**

С целью оценки взаимосвязи тревожно-депрессивных состояний и достижения контроля болезни обследованы 111 больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Уровень контроля БА оценивали с помощью АСТ-теста. В результате исследования, проведенного в контрастные сезоны года (зимний и летний), установлено, что уровень контроля болезни зависит от наличия и степени выраженности тревоги и депрессии. Разработана дискриминантная модель, позволяющая осуществлять сезонное прогнозирование неконтролируемого течения БА на основании степени выраженности тревоги и депрессии.

*Ключевые слова: бронхиальная астма, тревога, депрессия, контроль болезни.*

**SUMMARY**

N.L.Perelman

**INFLUENCE OF ANXIETY AND DEPRESSION ON BRONCHIAL ASTHMA CONTROL**

To estimate the relationship between the states of anxiety and depression and control of the disease, 111 patients with bronchial asthma of different severity were examined with the help of Hospital anxiety and depression scale. The level

of BA control was estimated with ACT. As a result of the research done in the contrast seasons of the year (winter and summer), it was established that the level of the disease control depends on the presence and the degree of anxiety and depression intensity. The discriminant model has been developed and it allows to carry out a seasonal prediction of non-controlled BA clinical course on the basis of the degree of anxiety and depression intensity.

*Key words: bronchial asthma, anxiety, depression, control of the disease.*

Известно, что хронические респираторные заболевания связаны с повышенным риском появления тревожности, депрессии и других психических нарушений [9, 15]. По данным M.Cordina et al. [8], более половины больных бронхиальной астмой (БА) в амбулаторной практике имеют клинически значимые уровни тревожности. Депрессивные состояния также нередки среди больных БА и встречаются существенно чаще, чем в общей популяции [2, 4, 12].

Есть мнение, что высокая частота встречаемости и большая степень выраженности тревоги и депрессии способствуют ухудшению уровня контроля БА [3, 16]. Депрессия снижает адаптационные возможности пациента, может служить фактором, ухудшающим прогноз болезни, в большей степени, чем хронические соматические заболевания, препятствует полноценной жизнедеятельности [1]. Клинически