

А.Н.Одиреев

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАФИРЛУКАСТОМ***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
Благовещенск***РЕЗЮМЕ**

Обследовано 92 больных бронхиальной астмой, у 85% из них установлено наличие мукоцилиарной недостаточности, степень выраженности которой прямо пропорциональна тяжести течения заболевания и активности воспалительного процесса в дыхательных путях. Тяжесть мукоцилиарной недостаточности определяется выраженностью морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и нарушений структуры реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, степенью снижения цилиарной активности мерцательного эпителия. Зафирлукаст является патогенетически обоснованным эффективным препаратом для коррекции мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой. Применение зафирлукаста в стандартной дозе в течение 12-ти недель сопровождается снижением функциональных проявлений мукоцилиарной недостаточности. Корректирующий эффект зафирлукаста в отношении мукоцилиарной недостаточности можно прогнозировать по исходным показателям скорости мукоцилиарного клиренса, или тесно связанным с ним параметрам активности воспаления, частоты биения и длины ресничек мерцательного эпителия, высоте эпителия бронхов и толщине базальной мембраны решением дискриминантных уравнений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, мукоцилиарная система, мукоцилиарная недостаточность, зафирлукаст.

SUMMARY

A.N.Odireyev

**THE PECULIARITIES OF MUCOCILIARY
SYSTEM FUNCTIONING IN PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA
AT ZAFIRLUKAST TREATMENT**

The study comprised 92 patients with bronchial asthma, with 85% of them having mucociliary insufficiency the intensity of which was in direct proportion to the severity of the disease and the activity of inflammatory process in airways. The severity of mucociliary insufficiency is diagnosed through the intensity of morphological changes in the bronchi mucosa and the disturbance of ciliated epithelium ciliary mechanism structure, the drop of ciliated epithelium ciliary activity. Zafirlukast is a pathogenetically proved effective medication for mucociliary insufficiency correction in patients with bronchial asthma. The use of zafirlukast in a standard dose during 12 weeks leads to the decrease of functional manifes-

tations of mucociliary insufficiency. The correcting zafirlukast effect upon mucociliary insufficiency can be prognosticated by initial data of mucociliary clearance speed or by closely connected parameters of inflammation activity, cilia beat frequency and ciliated epithelium cilia length, the height of bronchi epithelium and the thickness of the basic membrane with discriminant equations solving.

Key words: bronchial asthma, mucociliary system, mucociliary insufficiency, zafirlukast.

Несмотря на прогресс в лечении и профилактике бронхиальной астмы (БА), лишь у немногих больных удается достичь полного контроля над симптомами болезни даже при использовании современных моделей базисной терапии [1]. Поэтому, поиск наиболее патогенетически значимых путей формирования воспалительного процесса в дыхательных путях (ДП) и эффективно воздействующих на них медикаментозных средств является чрезвычайно важным. Развитие грубых структурных морфофункциональных изменений в ДП, наряду с кортикостероидной резистентностью, является одной из ведущих причин недостаточной эффективности фармакотерапии БА [11, 12]. Взаимосвязь процессов ремоделирования (РМ) и воспалительных изменений в трахеобронхиальной системе отражается на деятельности бронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК), являющегося функциональным индикатором выраженности патологических изменений в ДП [16]. Нарушения МЦК и формирование мукоцилиарной недостаточности (МЦН) тесно связаны с тяжестью РМ эпителиального покрова слизистой оболочки и всех морфологических структур ДП [7, 13]. Вместе с тем, в клинической практике изучение деятельности мукоцилиарной системы (МЦС) в качестве функционального маркера эффективности терапии у больных БА не находит широкого применения по различным причинам.

Важным механизмом развития РМ бронхов является нарушение обмена арахидоновой кислоты с гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, в частности, лейкотриенов [15]. Современные возможности воздействия на ключевые метаболические звенья морфофункциональных нарушений при БА с помощью антагонистов цистеиновых лейкотриенов – зафирлукаста, монтелукаста и др., позволяют активно вмешиваться в процессы перестройки ДП [4]. 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 препарата на структурные изменения слизистой оболочки бронхов и функцию МЦК у больных БА.

Цель работы: изучить характер зависимости МЦН от тяжести течения БА и выраженности структурных и воспалительных изменений в ДП, установить клиническую эффективность зафирлукаста для коррекции МЦН, разработать способ прогнозирования корригирующего эффекта зафирлукаста в отношении МЦН.

Материалы и методы исследования

Обследовано 92 больных с установленной смешанной формой БА (атопической, инфекционно-аллергической), 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. Легкое персистирующее течение БА диагностировано у 24 больных, среднетяжелое – у 48 пациентов, тяжелое – у 20 участников исследования. У всех пациентов на момент начала наблюдения терапия носила неадекватный или нерегулярный характер по различным причинам.

Лечение больных проводили с соблюдением ступенчатого подхода, направленного на достижение контроля над течением астмы [2]. В 12-ти недельное проспективное клиническое исследование было включено 68 больных БА, в том числе 23 пациента с легким течением заболевания, и 45 больных с астмой средней степени тяжести. На момент начала наблюдения у всех больных установлено фармакотерапевтически неконтролируемое течение БА, все пациенты находились на 3-й ступени терапии. Основу последней составляли фармакотерапевтические модели, базирующиеся на применении низких и средних доз ингаляционных кортикостероидов, 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. В 1-й группе 38 пациентов получали низкие или средние дозы флутиказона пропионата (Фликсотид, «Glaxo Wellcome», Великобритания) в сочетании с ежедневным приемом зафирлукаста (Аколат, «Astra-Zeneca», Великобритания), в стандартной суточной дозе 40 мг. Во 2-й группе 30 больных получали только низкие или средние дозы флутиказона пропионата. Для купирования приступов больные применяли комбинированный бронходилататор (фенотерол/ипратропия бромид).

Клинико-функциональное обследование пациентов осуществляли исходно и через 12 недель наблюдения. Исследование функции внешнего дыхания проводили на компьютерном спироанализаторе «Ultrascreen» (Erich Jaeger, Германия), вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем форсированного выдоха».

Скорость МЦК (% за 1 час) определяли радиологическим методом при помощи ингаляционной динамической пульмоноскопии с мечеными ^{99m}Tc -микросферами альбумина из стандартного набора «ТСК-5» (Cea-Ire-Sorin, Франция). Распределение ингалированных частиц в ДП и их эвакуацию анализировали с использованием гамма-камеры «MB

9100-9101/A» (Венгрия) и компьютерной системы, сразу же после ингаляции и через 1 час. При бронхофиброскопии выраженность воспаления оценивали по системе баллов [5] путем расчета индекса активности эндобронхита в % от максимального значения (ИАЭ, % от макс.). Для изучения функциональной активности ресничек мерцательного эпителия (МЭ) биоптат со шпоры среднедолевого бронха помещали в питательную среду Хенкса, частоту биения ресничек МЭ (Гц) фиксировали с помощью микроскопа «Micros MC-10» (Австрия), телевизионной камеры «SK-2134 AIP» (Sony, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера [9]. Биоптаты для морфологического исследования фиксировали в жидкости Карнуа, после обезживания заливали в парафин. Срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм готовили на ультрамикротоме «LKB-8800» (Швеция), окрашивали толудиновым синим. Компьютерную морфометрическую оценку изображений биоптатов в виде микрофотографий выполняли в графическом редакторе «Adobe Photo-Shop 5.0» [3]. Измеряли высоту ресниччатой каймы и эпителиального пласта, толщины базальной мембраны (мкм).

Статистический анализ полученного материала проводили с помощью экспертной системы [10] на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t критерию Стьюдента, критерию χ^2 К. Пирсона и использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент начала наблюдения, показатели скорости общего МЦК легких у больных БА оказались более низкими по сравнению с параметрами у здоровых лиц ($25,7 \pm 2,4\%$ за 1 час и $43,3 \pm 0,9\%$ за 1 час, соответственно, $p < 0,001$), установленных нами в выполненных ранее исследованиях [8]. В результате анализа индивидуальных значений скорости МЦК у здоровых лиц и больных БА, с учетом величины среднеквадратичного отклонения (σ) 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 $1,65-3\sigma$ от среднего значения были отнесены к умеренной (1-й) степени МЦН (МЦК в пределах от $36,9$ до $29,7\%$ за 1 час), $3-5\sigma$ – к значительной (2-й) степени МЦН (МЦК в интервале от $29,6$ до $19,0\%$ за 1 час), свыше 5σ – к выраженной (3-й) степени МЦН (МЦК менее $19,0\%$ за 1 час).

Среди 92 больных астмой МЦН выявлена у 78 (85%) пациентов, в том числе 1-я степень – у 20 (22%) больных, 2-я степень – у 38 (41%) пациентов и 3-я степень – в 20 (22%) случаях. У 14 (15%) больных показатели скорости МЦК находились в пределах «нормальных» значений.

Снижение интегрального показателя скорости МЦК носило прогрессирующий характер в зависимости от тяжести течения астмы. Так, крайне низкие средние значения скорости МЦК у больных тяжелой

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

Нарастание тяжести МЦН у больных БА было обусловлено активностью воспаления, снижением функциональной способности ресничек МЭ и тяжестью структурных морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов, при этом у пациентов с выраженным угнетением скорости МЦК установлены максимальные проявления такого дисбаланса (табл. 1).

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

Выраженность МЦН зависела от тяжести структурных морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов. Так, более или менее «нормаль-

ный» план строения слизистой оболочка имела у 11 (79%) пациентов с отсутствием МЦН и у 10 (50%) больных с МЦН 1-й степени: эпителий местами приобретал переходный характер, содержал много бокаловидных клеток, базальная мембрана была утолщена, встречались участки с многослойным эпителием. У 12 (86%) больных с отсутствием МЦН реснитчатая кайма сохранялась полностью, а у 2 (14%) пациентов обнаружены участки ее разрежения. Среди больных с МЦН 1-й степени наличие разреженной каймы наблюдалось у 17 (85%) обследованных, у остальных 3 (15%) пациентов отмечалось полное отсутствие МЭ на фоне плоскоклеточной метаплазии. Последняя была характерна для 20 (53%) больных с МЦН 2-й степени, при этом участки метаплазии чередовались с зонами полной десквамации эпителия или областями с относительно «нормальным» его строением. У 11 (29%) пациентов с наличием МЦН 2-й степени наблюдалась полная десквамация эпителия. Только у 7 (18%) больных в указанной выборке эпителий находился в стадии «гиперсекреции» при практически сохраненном плане строения. У пациентов с МЦН 3-й степени в 3 (15%) случаях наблюдалась полная десквамация эпителия, у 12 (60%) больных эпителий был метаплазирован, реснитчатая кайма отсутствовала. В стадии метаплазии реснички МЭ сохранялись в единичных случаях, на фоне полного разрежения реснитчатой каймы. У 5 (25%) больных с МЦН 3-й степени были обнаружены участки с сохранившимся МЭ. Несмотря на такую разнообразную морфологическую картину, в общей выборке 78 больных с наличием МЦН выявлена достоверная взаимосвязь между низкой скоростью МЦК и высотой реснитчатой каймы ($r = 0,29$; $p < 0,05$), толщиной базальной мембраны ($r = -0,33$; $p < 0,01$), высотой эпителиального пласта ($r = -0,25$; $p < 0,05$). В этой же выборке корреляционный продемонстрировал наличие достоверной зависимости снижения скорости МЦК от активности воспалительного процесса в бронхах ($r = -0,38$; $p < 0,01$) и выраженности цилиарной дискинезии ($r = 0,33$; $p < 0,01$).

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 ус-

Таблица 1

Сравнительная характеристика средних значений параметров скорости МЦК, ИАЭ, частоты биения ресничек МЭ и морфометрических показателей бронхобиоптатов в выборках больных БА с различной выраженностью МЦН

Показатели	МЦН отсутствует (n=14)	МЦН 1-й степени (n=20)	МЦН 2-й степени (n=38)	МЦН 3-й степени (n=20)
МЦК, % за 1 час	40,7 $\pm$ 1,4	35,3 $\pm$ 1,9*	29,7 $\pm$ 2,5***	17,5 $\pm$ 3,8***
ИАЭ, % от макс.	13,3 $\pm$ 1,6	23,8 $\pm$ 4,7*	44,2 $\pm$ 6,4***	58,6 $\pm$ 3,4***
Частота биения ресничек МЭ, Гц	7,19 $\pm$ 0,25	5,31 $\pm$ 0,74*	4,46 $\pm$ 0,60**	2,33 $\pm$ 0,21***
Длина ресничек МЭ, мкм	6,15 $\pm$ 0,52	4,97 $\pm$ 0,23*	4,06 $\pm$ 0,36**	0,69 $\pm$ 0,28***
Высота эпителия, мкм	42,5 $\pm$ 2,0	40,2 $\pm$ 6,4	60,3 $\pm$ 8,3*	58,9 $\pm$ 10,5
Толщина базальной мембраны, мкм	5,5 $\pm$ 0,35	8,3 $\pm$ 1,42	8,9 $\pm$ 1,63*	10,1 $\pm$ 2,2*

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

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-функциональных показателей в группах больных БА в процессе 12-ти недель терапии

Показатели	1-я группа	2-я группа	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 ₁ , % от должного	$\frac{58,7 \pm 3,6}{82,8 \pm 3,0^{***}}$	$\frac{60,9 \pm 3,9}{74,0 \pm 3,1^{**}}$	<0,05

Примечание: здесь и далее вверху представлены исходные показатели, внизу – через 12 недель терапии. Достоверность различия между исходными показателями и после 12-ти недель лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; p – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 12-ти недель терапии.

Таблица 3

Динамика изменения скорости МЦК, выраженности ИАЭ и морфометрических параметров бронхобиоптатов у больных БА через 12 недель терапии

Показатели	1-я группа	2-я группа	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
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 МЭ, 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
Длина ресничек МЭ, 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

тановлены среди пациентов, дополнительно принимавших зафирлукаст (табл. 2).

Так, к завершению наблюдения в обеих группах наблюдалась статистически достоверная регрессия симптомов БА, хотя более выраженные изменения в клинической симптоматике и восстановлении параметров, характеризующих бронхиальную проходимость, были отмечены у пациентов, принимавших зафирлукаст, что не противоречит результатам исследований других авторов [14, 15]. Реализация такого эффекта происходила за счет дополнительного положительного влияния препарата на обратимые компоненты бронхиальной обструкции, такие как гладкомышечный спазм, воспаление слизистой оболочки бронхов, нарушение транспортной функции МЭ (табл. 3).

Средние значения скорости МЦК в общей выборке 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, несмотря 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 скорости МЦК в сравнении с исходными были обусловлены более высокой обратимостью МЦН (табл. 4).

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 2-й и 3-й степени. С позиции оценки функции МЦС такой ответ на терапию был расценен как неудовлетворительный. С целью выяснения причин различной реакции МЦК на 12-ти недельную терапию зафирлукастом, больные 1-й группы по результатам лечения были разделены на две подгруппы. В подгруппу 1А были включены 27 пациентов с отсутствием или умеренными нарушениями МЦН 1-й степени (удовлетворительный результат терапии). В подгруппу 1В вошли 11 больных с наличием МЦН 2-й и 3-й степени (неудовлетворительный результат терапии). При ретроспективном анализе в указанных подгруппах были выявлены достоверные различия как по исходным клинико-функциональным показателям, так и параметрам, характеризующим деятельность МЦС. Так, у больных в 1В подгруппе в сравнении с пациентами в 1А подгруппе исходно выявлялось более выраженное снижение скорости МЦК

Таблица 4

Характер обратимости МЦН в группах больных в результате терапии (абсолютные значения)

Степень МЦН	1-я группа	2-я группа	χ^2	p
МЦН отсутствует	$\frac{6}{22}^{***}$	$\frac{7}{10}$	4,05	<0,05
1-я степень	$\frac{10}{5}^*$	$\frac{8}{10}$	3,96	<0,05
2-я степень	$\frac{18}{9}^*$	$\frac{13}{8}$	0,08	>0,05
3-я степень	$\frac{4}{2}$	$\frac{2}{2}$	0,06	>0,05

Примечание: χ^2 – значение критерия альтернативного распределения (Пирсона) показателей между больными в 1-й и 2-й группах после 12-ти недель терапии.

(21,4±2,5 и 34,6±2,0 % за 1 час, соответственно, $p<0,001$), снижение функциональной активности ресничек МЭ бронхов (2,71±0,13 и 5,23±0,54 Гц, соответственно, $p<0,001$); наблюдались отличия в длине ресничек МЭ (2,02±0,29 и 5,88±0,52 мкм, соответственно, $p<0,001$), высоте эпителия (56,8±8,2 и 37,8±4,0 % за 1 час, соответственно, $p<0,05$), толщине базальной мембраны (8,9±1,63 и 4,8±0,92 мкм, соответственно, $p<0,05$). Отличия в сторону ухудшения исходных параметров наблюдались и в эндоскопической картине – ИАЭ в 1В подгруппе составлял 55,2±4,8%, а в 1А подгруппе только 37,5±3,0% ($p<0,01$).

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 зафирлукаста для коррекции МЦН у больных БА с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = -0,451 \cdot \text{МЦК},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет -12,44; МЦК – скорость мукоцилиарного клиренса (% за 1 час). При d менее или равно -12,44 у больных БА прогнозируют положительное воздействие зафирлукаста на МЦК, при d более -12,44 прогнозируют резистентность МЦС к терапии зафирлукастом с вероятностью правильного прогноза 87,9 %.

При дискриминантном анализе между изучаемыми подгруппами 1А и 1В были установлены не менее значимые различия по исходным значениями параметров, взаимосвязанных с интегральным показателем МЦК. Для прогнозирования корректирующего эффекта зафирлукаста в отношении МЦН предлагается применять дискриминантное уравнение:

$$d = 0,408 \cdot \text{ИАЭ} - 0,407 \cdot \text{ЧБРМЭ} - 0,029 \cdot \text{ДРМЭ} + 0,048 \cdot \text{ВЭ} + 0,469 \cdot \text{ТБМ},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 13,38; ИАЭ – индекс активности эндобронхита (% от макс.); ЧБРМЭ – частота биения ресничек МЭ (Гц); ДРМЭ – длина ресничек

МЭ (мкм); ВЭ – высота эпителия (мкм); ТБМ – толщина базальной мембраны (мкм). При d менее или равно 13,38 прогнозируют положительное воздействие зафирлукаста на МЦК, при d более 13,38 прогнозируют резистентность МЦС к терапии зафирлукастом с вероятностью правильного прогноза 92,5%.

Таким образом, у 85% больных БА выявляется снижение скорости МЦК и формируется МЦН, степень выраженности которой прямо пропорциональна тяжести течения заболевания и активности воспалительного процесса в ДП. Тяжесть МЦН определяется выраженностью морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и нарушений структуры реснитчатого аппарата МЭ, степени снижения цилиарной активности МЭ. Зафирлукаст является патогенетически обоснованным эффективным препаратом для коррекции МЦН у больных БА. Применение зафирлукаста в стандартной дозе в течение 12-ти недель сопровождается снижением функциональных проявлений МЦН. Корректирующий эффект зафирлукаста в отношении МЦН можно прогнозировать по исходным показателям скорости МЦК, или тесно связанных с ним параметрам ИАЭ, частоты биения и длины ресничек МЭ, высоте эпителия бронхов и толщине базальной мембраны решением дискриминантных уравнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.В., Цой А.Н., Гавришина Е.В. Клинико-экономическая модель базисной терапии бронхиальной астмы // Клини. мед. 2007. №2. С.63–67.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
3. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы / Волкова Л.И. [и др.] // Пульмонология. 2002. №5. С.68–72.
4. Лещенко И.В., Пономарева Н.Д. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2008. №1. С.101–107.
5. 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.
6. Бирне П.М.О., Израэль Э., Дрейзен Дж.М. Применение антилейкотриенов при бронхиальной астме // Междунар. журн. медицинской практики. 1999. №5. С.32–40.
7. Мукоцилиарный клиренс в условиях нарушения адренорецепции при лечении аколлатом больных бронхиальной астмой (Сообщение II) / Одириев А.Н. [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2000. Вып.7. С.44–49.
8. Одириев А.Н., Андриевская И.А., Луценко М.Т. Вклад изменений в системе медиаторов воспаления в формирование мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.18–21.
9. Приходько В.Б. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов у больных хроническим бронхитом после лазерных бронхоскопий и применения препарата изотиарбамин: авто-

реф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1996. 15 с.

10. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: ВО Наука, 1993. 246 с.

11. Budesonide / formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol / fluticasone / Bousquet J. [et al.] // *Respir. Med.* 2007. Vol.101. P.2437–2446.

12. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / Bateman E.D. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170. P.836–844.

13. James A. Airway remodeling in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005. Vol.11, №1. P.1–6.

14. Nathan R.A., Bernstein J.A., Bielory L. Zafirlucast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. Vol.102. P.935–942.

15. Byrne P.M.O. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma // *Chest.* 1997. Vol.111. P.27–34.

16. 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.

Поступила 27.10.2008

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



УДК 611-018.73(616.233-088.9+616.248)-08:615.234

М.М.Луценко, М.Т.Луценко

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТАХРОМАЗИИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ БРОНХОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АКОЛАТОМ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, Благовещенск

РЕЗЮМЕ

Применён метод метакроматического окрашивания слизистой бронхов у лиц с бронхиальной астмой до и после лечения аколлатом. Выявлено, что при бронхиальной астме (особенно тяжелого течения) в слизистой оболочке накапливается большое количество интраэпителиальных лимфоцитов, в клеточной мембране которых выявляется интенсивная реакция на сialовые кислоты. После курса лечения больных аколлатом резко снижается как количество лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов, так и реакция на сialовые кислоты в их клеточных мембранах.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гистохимия бронхов, слизистая, аколлат.

SUMMARY

M.M.Lutsenko, M.T.Lutsenko

HISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF METACHROMASIA IN BRONCHIAL MUCOSA IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH ACCOLATE

Metachromatic staining procedure was used to study bronchial mucosa in patients with bron-

chial asthma before and after treatment with accolate. Patients with severe bronchial asthma had a great number of intraepithelial lymphocytes accumulated in bronchial mucosa. Their cellular membranes showed intense reaction to sialic acids. Patients who underwent treatment with accolate demonstrated reduced number of lymphocytes in bronchial mucosa as well as decreased reaction to sialic acids in their cellular membranes.

Key words: bronchial asthma, bronchus histochemistry, bronchial mucosa, accolate.

Метакромазия отражает структурно-молекулярные проявления в живых системах организма, формирующиеся под влиянием физико-химических процессов, как в норме, так и патологических состояниях. Прежде всего, в силу меняющихся условий гомеостаза, одни и те же тканевые структуры могут временно принимать полимерный, димерный или сохранять мономерный молекулярный физико-химический план строения как простых, так и сложных белков и полисахаридов. В ходе физико-химических трансформаций меняется взаимное расположение зарядных компонентов структурных образований. Ведущая роль отводится в этом плане в полисахаридах SO_3H , COOH , PO_4 -группам. Мета-