

4. Климат Сахалина [Текст]/А.И.Земцова.-Л., 1968.
5. Этиопатогенетические аспекты бронхиальной астмы в Дальневосточном регионе [Текст]/М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.4.-С.6-11.
6. Распространение и характер течения бронхиальной астмы на территории Дальнего Востока. Оценка эффективности лечения. [Текст]/М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев//Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы.-Благовещенск, 2005.-Т.1.-С.137-142.
7. Методика прогнозирования метеопатических реакций, обусловленных термическим дискомфортом и метеопатическими эффектами атмосферы [Текст]/В.Ф.Овчарова, И.В.Кутьева: методические рекомендации.-М., 1982.-35 с.
8. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания [Текст]/Ю.М.Перельман//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2001.-Вып.8.-С.20-26.
9. Скорая медицинская помощь как критерий оценки эффективности антиастматической программы [Текст]/Пунин А.А. [и др.]//Пульмонология.-2003.-№6.-С.70-74.
10. Очерки гелиометеотропных катастроф, май 2004 г. [Электронный ресурс]/А.Н.Устеленцев.-http://boyrski.mail15.com/\_press/Meteo.htm
11. Контроль бронхиальной астмы в амбулаторных условиях [Текст]/Федосеева Л.С. [и др.]//Пульмонология.-2002.-№5.-С.72-83.
12. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL [Текст]/А.Н.Цой, В.В.Архипов//Пульмонология.-2004.-№4.-С.92-104.
13. Тяжелые формы бронхиальной астмы [Текст]/А.Г.Чучалин//Тер. архив.-2001.-№3.-С.5-9.
14. Респираторная медицина [Текст]: Руководство/под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина.-М.: Геотар-медиа, 2007.-Т.1.-С.665-686.
15. Климат Южно-Сахалинска [Текст]/Ц.А.Швер, Д.Ф.Лазарева.-Л., 1982.-С.127-133.
16. Climatic variables are associated with seasonal acute asthma admissions to accident and emergency room facilities in Trinidad, West Indies [Text]/M.A.Ivey, D.T.Simeon, M.A.Monteil//Clin. Exp. Allergy.-2003.-Vol.33, №11.-P.1526-1530.
17. Seasonality in adult asthma admissions, air pollutant levels, and climate: a population – based study [Text]/C.H.Chen, S.Xirasagar, H.C.Lin//J. Asthma.-2006.-Vol.43, №4.-P.287-292.
18. The role of climate on the geographic variability of asthma, allergic rhinitis and respiratory symptoms: results from the Italian study of asthma in young adults [Text]/Zanolin M.E. [et al.]//Allergy.-2004.-Vol.59, №3.-P.306-314.

Поступила 05.06.2008

УДК 616.248-002:616.15-039.76

А.Н.Одиреев, И.А.Андриевская, М.Т.Луценко

**ВКЛАД ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИЕ МУКОЦИЛИАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН*

**РЕЗЮМЕ**

Обследовано 86 больных бронхиальной астмой, у 81,4% из них установлено наличие мукоцилиарной недостаточности. Доказано, что тяжесть мукоцилиарной недостаточности тесно взаимосвязана с выраженностью эндоскопических проявлений воспалительного процесса и концентрации гистамина и серотонина в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. На основании изучения корреляционных взаимосвязей указанных параметров с бронхиальным мукоцилиарным клиренсом предложен способ диагностики мукоцилиарной недостаточности.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, медиаторы воспаления, мукоцилиарная недостаточность.

**SUMMARY**

A.N.Odireev, I.A.Andrievskaya, M.T.Lutsenko

**THE CONTRIBUTION OF CHANGES IN THE SYSTEM OF INFLAMMATION MEDIATORS TO THE FORMATION OF MUCOCILIARY INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**

The study comprised 86 patients with bronchial asthma, with 81,4% of the patients having mucociliary insufficiency. It was established that the severity of mucociliary insufficiency was closely connected with the intensity of bronchoscopy manifestations of inflammatory process and concentration of histamine and serotonine in bronchoalveolar lavage fluid. The study of correlation between the above parameters and bron-

**Chial mucociliar clearance enabled us to suggest a diagnostic method of mucociliar insufficiency.**

*Key words: bronchial asthma, inflammation mediators, mucociliary insufficiency.*

Известно, что снижение функции мукоцилиарной системы (МЦС) у больных бронхиальной астмой (БА) в большой степени обусловлено воздействием комплексного аллергического воспалительного процесса, который начинается с повреждения эпителия бронхов, расстройства микроциркуляции и последующего взаимодействия первичных и вторичных эффекторных клеток и их медиаторов [1, 12]. В свою очередь, персистенция воспаления в значительной мере является результатом нарушения координированной деятельности механизмов очищения трахеобронхиальной системы, и обуславливает дальнейшее ухудшение дренажной функции бронхов, участвуя в формировании «порочного круга», поддерживающего неблагоприятное течение и низкий фармакотерапевтический контроль астмы [2, 3, 6, 11]. Поэтому своевременная диагностика мукоцилиарной недостаточности (МЦН) у больных БА с целью коррекции последней на ранних этапах формирования, на наш взгляд, является актуальной задачей современной пульмонологии. Вместе с тем, в клинической практике не всегда имеется возможность применять эффективный радиоаэрозольный метод диагностики интегрального показателя мукоцилиарного клиренса (МЦК), в полной мере характеризующего состояние и взаимодействие отдельных звеньев МЦС. Данное обстоятельство диктует необходимость разработки и внедрения новых диагностических подходов к оценке нарушений очистительной функции легких, реализующихся в доступных методах диагностики.

К настоящему времени установлено, что в патофизиологических механизмах астмы участвует множество различных биологически активных веществ, 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, усиливают секрецию слизи, оказывая негативное влияние на трахеобронхиальный МЦК [4, 10]. И все же, с клинических позиций, характер взаимосвязи степени нарушения функции МЦС и изменений в системе медиаторов воспаления у больных БА изучен недостаточно. Не используются потенциальные возможности диагностики МЦН путем определения концентрации биогенных аминов (гистамина, серотонина) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ).

Целью исследования явилось изучение характера взаимосвязи выраженности МЦН, бронхоскопических показателей активности воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве и изменений в системе медиаторов воспаления в БАЛЖ у больных БА, разработке на этой основе способа диагностики МЦН.

**Материалы и методы исследования**

Работа основана на результатах комплексного об-

следования 86 больных БА (28 мужчин и 58 женщин) и 11 здоровых добровольцев. У всех больных диагностирована смешанная форма астмы (J 45.8), различной степени тяжести, в том числе легкая степень установлена у 29 обследованных, среднетяжелая – у 41 больного, тяжелая – у 16 пациентов. Возраст пациентов составлял от 19 до 57 лет, продолжительность болезни – от 4 до 20 лет. Исследования проводили в период обострения болезни во внеприступном периоде, при условии достижения частичного фармакотерапевтического контроля над симптомами астмы.

Всем больным БА и здоровым лицам было выполнено исследование скорости МЦК (% за 1 час) радиологическим методом при помощи динамической пульмоноскопической с мечеными <sup>99m</sup>Tc-микросферами альбумина [7].

Выраженность воспалительного процесса в нижних дыхательных путях изучали при бронхоскопии с расчетом индекса активности эндобронхита (ИАЭ, в % от максимального значения), учитывающего комплекс эндоскопических признаков воспаления в трахеобронхиальном дереве [5]. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли по стандартной методике [6].

Исследование БАЛЖ осуществляли на базе лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких под руководством академика РАМН М.Т. Луценко. Содержание гистамина и серотонина в БАЛЖ определяли по методу Л.Я.Прошиной (1981), основанном на экстракции, элюции и конденсации с О-фталевым альдегидом гистамина, и нингидрином – серотонина [8]. Флюоресценцию образовавшихся флюорофторов измеряли на флюориметре «Hitachi» (Япония). Определение общего белка производилось спектрофотометрическим методом с использованием стандартных наборов ООО «АГАТ-МЕД» (г. Москва).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [9].

**Результаты и обсуждение**

При исследовании показателей, характеризующих выраженность воспаления в трахеобронхиальном дереве и скорость МЦК, у здоровых лиц и больных БА были установлены статистически достоверные отличия по всем изучаемым параметрам (табл. 1).

Так, только у одного (9,1%) из 11 практически здоровых добровольцев при бронхоскопии были обнаружены визуальные признаки воспаления (следствие недавно перенесенного острого респираторного вирусного заболевания). У остальных здоровых лиц слизистая оболочка в доступных для исследования бронхах характеризовалась бледно-розовой окраской, отчетливо различимым сосудистым рисунком, сохраненной типичной складчатостью и четким рельефом хрящевых полуколец. Напротив, у больных БА, несмотря на стихание клинических проявлений симптомов астмы, воспалительные изменения в трахеобронхиальном дереве были выявлены у 78 (90,7%) из включенных в исследование пациентов, что свидетельствовало о значительном отставании регрессии воспаления в бронхах у больных астмой от динамики

клинических проявлений заболевания.

Утолщение слизистой оболочки бронхов вследствие отека, циркулярное сужение устьев сегментарных бронхов и дискрипия превалировали в эндоскопической картине у больных БА, формируя высокие значения суммарного ИАЭ. Результаты изучения уровня биогенных аминов в БАЛЖ свидетельствовали о двукратном превышении содержания гистамина и серотонина у пациентов с астмой в сравнении со здоровыми лицами. У больных БА установлена достоверная корреляционная взаимосвязь между ИАЭ и увеличением количества гистамина ( $r=0,26$ ;  $p<0,05$ ), серотонина ( $r=0,24$ ;  $p<0,05$ ). У здоровых лиц такого рода корреляционные взаимосвязи были статистически незначимыми ( $r=0,10$ ;  $p>0,05$  и  $r=0,07$ ;  $p>0,05$ , соответственно).

У больных БА и здоровых лиц были установлены статистически значимые ( $p<0,001$ ) различия в скорости МЦК. Средние значения скорости МЦК в группе здоровых лиц значительно превышали аналогичный показатель у больных БА. У пациентов с астмой выявлена тесная обратная корреляционная зависимость между ИАЭ и МЦК ( $r=-0,31$ ;  $p<0,01$ ); МЦК и содержанием в БАЛЖ гистамина ( $r=-0,40$ ;  $p<0,01$ ) и серотонина ( $r=-0,32$ ;  $p<0,01$ ). У здоровых лиц корреляционные взаимосвязи между скоростью МЦК и содержанием в БАЛЖ гистамина ( $r=-0,12$ ;  $p>0,05$ ) и серотонина ( $r=-0,19$ ;  $p>0,05$ ) падали ниже уровня статистической значимости.

В результате анализа полученных индивиду-

альных значений МЦК были выделены три степени МЦН. На основании рекомендаций Н.Н.Канаева (1980) с учетом величины среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) показателя от среднего норматива нами статистически обоснованы границы нормы и градации отклонения от нее для МЦК. Для показателя, изменения которого носят, как в нашем случае, одностороннюю направленность, за диапазон нормы были взяты изменения, находящиеся в пределах  $M\pm 1,65\sigma$ . При отклонении параметра на величину, превышающую установленную границу, диагностировали МЦН. Отклонения в интервале  $1,65-3\sigma$  от среднего значения были отнесены к умеренной (I) степени МЦН (МЦК=36,9-29,7% за 1 час),  $3\sigma-5\sigma$  – к значительной (II) степени МЦН (МЦК=29,6-19,0% за 1 час), свыше  $5\sigma$  – к выраженной (III) степени МЦН (МЦК менее 19,0% за 1 час).

Из 86 больных БА с учетом разработанных критериев МЦН выявлена у 70 (81,4%) пациентов, в том числе I степень – у 20 (23,3%) больных, II степень – у 31 (36,0%) пациента и III степени (выраженная) – в 19 (22,1%) случаях. У остальных 16 (18,6%) больных показатели скорости МЦК находились в пределах нормальных значений.

При более детальном рассмотрении вопроса о характере и степени выраженности влияния содержания в БАЛЖ биологически активных веществ и показателей активности воспаления на функцию МЦК, были установлены различия количественно-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей активности эндобронхита, содержания гистамина и серотонина в БАЛЖ и скорости МЦК у больных БА и здоровых лиц**

Показатели	Здоровые лица	Больные БА	p
ИАЭ, %	4,6±0,3	40,1±1,9	<0,001
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
МЦК, % за 1 час	43,3±0,9	24,6±1,2	<0,001

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей выраженности воспаления в трахеобронхиальном дереве, содержания гистамина и серотонина в БАЛЖ у больных БА с различной выраженностью МЦН**

Показатели	Группы больных БА				p
	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 $p<0,001$	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3>0,05$
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 $p<0,001$	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3>0,05$
ИАЭ, %	12,1±1,9	23,3±3,0 $p<0,01$	42,0±3,6 $p<0,001$	58,6±4,1 $p<0,001$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,01$

*Примечание:* p - уровень значимости различий по отношению к 1-й группе;  $p_1$  - уровень значимости различий между 2-й и 3-й группами;  $p_2$  - уровень значимости различий между 2-й и 4-й группами;  $p_3$  - уровень значимости различий между 3-й и 4-й группами; \* - нет различий по отношению к здоровым лицам.

го содержания гистамина, серотонина и интенсивности эндоскопических признаков воспаления у больных БА с наличием и отсутствием МЦН. При этом у пациентов в 1-й группе (с нормальными показателями МЦК) достоверных отличий от показателей содержания в БАЛЖ гистамина и серотонина, установленных у здоровых лиц, зафиксировано не было (табл. 2).

Вместе с тем, по мере нарастания тяжести проявлений МЦН, увеличивалось избыточное содержание биогенных аминов в лаважной жидкости, достигая максимальных значений у больных БА с МЦН II и III степени. В целом, у пациентов с наличием МЦН были выявлены достоверные корреляции между скоростью МЦК и содержанием в БАЛЖ гистамина ( $r=-0,45$ ;  $p<0,01$ ) и серотонина ( $r=-0,39$ ;  $p<0,01$ ). У больных БА с отсутствием МЦН корреляционные взаимосвязи между скоростью МЦК и количеством гистамина в БАЛЖ ( $r=-0,10$ ;  $p>0,05$ ) и серотонина ( $r=-0,12$ ;  $p>0,05$ ) были незначимыми.

Достоверная корреляционная взаимосвязь у больных с МЦН была установлена между ИАЭ и содержанием в БАЛЖ гистамина ( $r=0,32$ ;  $p<0,01$ ) и серотонина ( $r=0,34$ ;  $p<0,01$ ). У больных БА с нормальными показателями МЦК корреляции между ИАЭ и количеством гистамина ( $r=-0,08$ ;  $p>0,05$ ) и серотонина ( $r=-0,11$ ;  $p>0,05$ ) падали ниже уровня статистической значимости.

Таким образом, воспаление в дыхательных путях у больных БА характеризуется повышенным содержанием биологически активных веществ (гистамина, серотонина), что тесно связано с угнетением скорости МЦК. По нашему мнению, наличие такой взаимосвязи дает основание для расширения возможности диагностики МЦН у больных БА. Мы провели дискриминантный анализ в двух группах больных астмой – с наличием и отсутствием МЦН по всем приведенным выше параметрам. Достоверность различий выборок в двух группах по показателям содержания в БАЛЖ гистамина и серотонина составила 99,96%. Разработано дискриминантное уравнение вида:

$$d = 4,828 \times G_c + 38,534 \times C_p,$$

где:  $G_c$  – содержание в БАЛЖ гистамина (мкг/мл);  $C_p$  – содержание в БАЛЖ серотонина (мкг/мл);  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составило 5,29. При  $d$  более 5,29 на основании предложенного уравнения с вероятностью 84,0% у больных БА можно диагностировать МЦН.

Вероятность ошибочной классификации снижается до 9,5% при введении в уравнение показателя ИАЭ (в % от максимального значения), при этом уравнение приобретает следующий вид:

$$d = 0,128 \times \text{ИАЭ} + 3,625 \times G_c + 22,257 \times C_p,$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составило 6,72. При  $d$  более 6,72 на основании данного уравнения с вероятностью 90,5% у больных астмой можно диагностировать МЦН.

## Выводы

1. У больных БА более чем в 80,0% случаев формируется МЦН, степень выраженности которой тесно взаимосвязана с активностью воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве и дисбалансом в системе медиаторов воспаления (гистамина, серотонина).

2. Диагностику МЦН у больных БА можно осуществлять с помощью решения дискриминантного уравнения по показателям содержания в БАЛЖ гистамина и серотонина без применения дорогостоящего радиоаэрозольного метода определения скорости МЦК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме [Текст]/В.Н.Абросимов, Г.В.Порядин//Тер. арх. -1994.-№11.-С.60-64.

2. Механизмы развития цилиарной дисфункции дыхательных путей при неспецифических заболеваниях легких [Текст]/Б.И.Гельцер//Тер. архив.-1994.-№11.-С.56-59.

3. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы [Текст]/В.И.Кобылянский //Тер. архив.-2001.-Т.73, №3.-С.73-76.

4. Механизмы этиопатогенеза бронхиальной астмы [Текст]/М.Т.Луценко, В.И.Кононенко, А.Б.Пирогов.-Новосибирск; Благовещенск, 2002.-240 с.

5. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы [Текст]/С.И.Овчаренко, М.В.Шеянов, В.И.Маколкин//Тер. архив.-1998.-Т.70, №3.-С.18-22.

6. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии [Текст]/А.Н.Одиреев: автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Благовещенск, 2004.-26 с.

7. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой [Текст]/Пирогов А.Б. [и др.]//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2002.-Вып.12.-С.28-32.

8. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови [Текст]/Л.Я.Прошина//Лаб. дело.-1981.-№2.-С.90-93.

9. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека [Текст]/Н.В.Ульянычев.-Новосибирск: ВО «Наука», 1993.-246 с.

10. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов [Текст]/Федосеев Г.Б. [и др.]//Л.: Наука, 1984.-280 с.

11. Airway remodeling and repair [Text]/Busse W. [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1999.-Vol.160, №3.-P.1035-1042.

12. Epithelial damage and response [Text]/S.T.Holgate//Clin. Exp. Allergy.-2000.-Vol.30.-P.37-41.

Поступила 04.06.2008