

мя 5-летней экспозиции установлена достаточно значимая сильная прямая корреляционная связь между носителями ГВ и показателями заболеваемости раком печени в интенсивных и стандартизованных величинах ($r=0,83$ и $r=0,88$). Тогда как с коэффициентами носителей ГС выявлено наличие прямой связи средней силы ($r=0,48$ и $r=0,62$ соответственно).

Выводы

Выявленные прямые корреляционные коэффициенты позволяют нам считать достаточно обоснованной гипотезу, утверждающую важнейшее ролевое участие хронических вирусных гепатитов, а также носителей гепатита В и С в формировании ПРП в Якутии. Вместе с тем необходимо дальнейшее проведение мониторинга хронических вирусных гепатитов и циррозов печени,

включая вирусоносительство, с целью выявления их непосредственного участия в процессе канцерогенеза ПРП, что, безусловно, будет способствовать формированию групп повышенного риска и, в конечном счете, повышению своевременной диагностики и профилактики ПРП среди населения.

Таким образом, на динамику показателей заболеваемости ПРП повлияли такие факторы, как изменение численности и возрастной структуры населения, факторы «риска заболеть» в основном за счет повсеместного распространения парентеральных вирусных гепатитов на территории Якутии.

Литература

1. Алексеева М.Н. Вирусный гепатит В в Якутии: клинические проявления и генотипирование / М.Н. Алексеева, С.С. Слепцова // Преканцерогенные состояния органов пищеварения в условиях Крайнего Севера: материалы научно-практической конференции. – Якутск, 2006. – С. 78-85.

2. Двойрин В.В. Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями: метод. рекомендации / Двойрин В.В., Аксель Е.М. – М., 1987. – 11 с.

3. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита / Т.Н. Лопаткина [и др.] // Гепатологический форум. – 2005. – №1. – С.20-22.

4. Иванов П.М. Первичный рак печени на Севере: материалы XII Российской конференции «Гепатология сегодня» 19-21 марта 2007 г. / П.М. Иванов, М.Н. Алексеева, Т.Т. Бугаева // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – №1. – Т. XVII. – С.15.

5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике / С.Н. Соринсон. – СПб., 1996. – 314 с.

6. Семенов С.И. Особенности течения хронического гепатита D в зависимости от репликативной активности вирусов: дисс. ... канд. мед. наук / С.И. Семенов. – 1999. – 120 с.

7. Шахильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.

8. Hepatitis C virus infection in the development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis / Naoumov N.V. [et al.] // Hepatology. – 1997. – Vol.2. – P.331-336.

А.Н. Оди́реев, А.В. Колосов

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТИОТРОПИЯ БРОМИДОМ НА МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

УДК 615.234:(616.248+616.24-002.2)-08-07:579.233

Цель исследования – клинико-морфофункциональная и прогностическая оценка эффективности тiotропия бромидом (ТБ) для коррекции мукоцилиарной недостаточности (МЦН) у больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Выявлено, что применение ТБ дополнительно к традиционной терапии ингаляционными кортикостероидами в комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами в течение 12 недель у больных БА в сочетании с ХОБЛ существенно снижает функциональные проявления МЦН. Эффективность ТБ для коррекции МЦН можно прогнозировать по исходным значениям интегрального показателя МЦК или тесно связанным с ним параметрам активности эндобронхита и морфофункционального состояния слизистой оболочки бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, мукоцилиарная недостаточность, тiotропия бромид.

Purpose. To estimate the clinical, morphofunctional and prognostic effectiveness by tiotropium bromide (TB) for the mucociliary insufficiency (MCI) correction in patients with bronchial asthma (BA) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

During 12 weeks 67 patients with BA combined with COPD were treated with the traditional therapy by inhaled corticosteroids accompanied with long-acting β_2 -agonist. It is revealed that the additional use of TB during 12 weeks of treatment in patients with BA combined with COPD significantly decreases the functional demonstration of MCI. TB effectiveness for MCI correction can be prognosticated by the initial data of integral MCC p□

Keywords: bronchial asthma, COPD, mucociliary insufficiency, tiotropium bromide.

Введение

Известно, что около 20% больных тяжелой бронхиальной астмой (БА) с резистентностью к стандартным средствам базисной терапии, нарастающими признаками дыхательной недостаточности и формированием легочного сердца страдают и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [6]. Для них характерно прогрессирующее ремоделирование (РМ) дыхательных путей (ДП), развитие гиперинфляции с феноменом воздушных ловушек, увеличение содержания нейтрофилов

и наличие активного воспалительного процесса в ДП, нарушение функции мукоцилиарной системы (МЦС), нарастание мукоцилиарной недостаточности (МЦН). Следует подчеркнуть, что МЦС принадлежит ведущая роль в очищении ДП от различных чужеродных агентов, как у больных БА, так и у пациентов с ХОБЛ [1]. Поэтому своевременная диагностика и коррекция МЦН является актуальной задачей для клинической пульмонологии.

Имеется предположение, что при сочетании БА и ХОБЛ происходит суммация патогенетических механизмов с явлениями взаимного отягощения, в значительной мере обусловленного усилением рефлекторных холинергических механизмов [15]. В связи с этим применение антихолинергических пре-

паратов с целью оптимизации терапии таких пациентов является потенциально полезным. В настоящее время для лечения ХОБЛ широко используют пролонгированный холиноблокатор тiotропия бромид (ТБ). Наряду с бронходилатацией ТБ может улучшать мукоцилиарный клиренс (МЦК) за счет устранения дисбаланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы и, предположительно, стимуляции энергетических механизмов биения ресничек мерцательного эпителия (МЭ) бронхов и регуляции секреторной активности бронхиальных желез [3, 13]. Результаты исследований свидетельствуют о существенном терапевтическом эффекте ТБ у больных с сочетанием БА и ХОБЛ, как при изолированном применении препарата,

ОДИ́РЕЕВ Андрей Николаевич – к.м.н., с.н.с., зав.отделением ДВНЦ ФПД СО РАМН. e-mail: cfpd@amur.ru; КОЛОСОВ Артем Викторович – к.м.н., с.н.с. ДВНЦ ФПД СО РАМН. e-mail: cfpd@amur.ru.

так и в комбинации с β_2 -агонистами [9]. Вместе с тем в доступной нам литературе отсутствуют сведения, позволяющие установить характер влияния ТБ на функцию МЦК и структурные изменения слизистой оболочки бронхов у такого рода пациентов.

Цель исследования: дать клинко-морфофункциональную и прогностическую оценку эффективности ТБ для коррекции МЦН у больных БА в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы

Пациенты: 67 больных с сочетанием БА и ХОБЛ, из них 50 (75%) мужчин и 17 (25%) женщин. Тяжесть БА и ХОБЛ определяли согласно классификации GINA [8] и GOLD [9]. 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: диагноз БА и ХОБЛ, возраст ≥ 40 лет, стаж курения >10 пачек-лет, лечение ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) в течение ≥ 1 года до вхождения в исследование, постбронходилатационный ОФВ1 $<80\%$ от должного, постбронходилатационное отношение ОФВ1/ФЖЕЛ $<70\%$, бронходилатационный ответ ≥ 200 мл и $\geq 12\%$ от добронходилатационного ОФВ1.

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 стационарно-го лечения (через 3 недели) и через 12 недель от начала терапии. Последнюю проводили с соблюдением принципов, изложенных в руководствах по диагностике и лечению БА [8] и ХОБЛ [7]. Основу традиционной терапии составляли ИГКС (флутиказона пропионат, будесонид) и их свободные или фиксированные комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (саль-метерол, формотерол) в адекватных тяжести астмы дозах. Часть пациентов принимала системные глюкокортикостероиды. Для купирования приступов больные применяли комбинированный бронходилататор (фенотерол/ипратропия бромид). В зависимости от вида терапии среди больных

были сформированы две группы. В 1-ю вошли 39 пациентов, с первых дней наблюдения дополнительно к традиционной терапии принимавших ТБ (Спирива, Boehringer Ingelheim, Германия) через порошковый капсульный ингалятор «Handi Haler» (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 18 мкг/сут в течение 12 недель. Указанный препарат больные использовали впервые. Ко 2-й группе отнесены 28 пациентов, получавших только традиционную терапию. Группы были сопоставимы как в количественном отношении ($\chi^2 = 3,61$; $p > 0,05$), так и по полу, возрасту, тяжести течения БА и ХОБЛ.

Все пациенты были информированы и дали согласие на участие в исследовании. Мониторинг клинических симптомов БА включал оценку количества дневных и ночных симптомов, потребности в препаратах для купирования приступов астмы [8]. Клиническая оценка симптомов ХОБЛ проводилась по системе баллов [5]. Вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем форсированного выдоха». Скорость МЦК (в % за 1 час) определяли методом ингаляционной динамической пульмоноскографии с мечеными ^{99m}Tc -микросферами альбумина из набора «ТСК-5» (Cea Ire Sorin, Франция). Выраженность воспаления в ДП оценивали при бронхофиброскопии по системе баллов [2] путем расчета суммарного индекса активности эндобронхита в % от максимального значения (ИАЭ, % от макс.). Частоту биения (Гц) ресничек МЭ на поверхности биоптатов изучали с помощью микроскопа «Micros MC-10» (Австрия), телевизионной камеры «SK-2134 AIP» (Sony, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера. Компьютерную морфометрическую оценку изображений полутонких срезов биоптатов в виде микрофотографий выполняли в графическом редакторе «Adobe Photo-

Shop 5.0». Оценивали высоту ресниччатой каймы и эпителиального пласта, толщину базальной мембраны. Статистический анализ материала проводили с помощью экспертной системы [4] на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t критерию Стьюдента, критерию χ^2 . Пирсона и использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

На начало исследования скорость интегрального МЦК у больных БА в сочетании с ХОБЛ была более низкой по сравнению с параметрами у здоровых лиц ($22,8 \pm 2,6$ и $46,3 \pm 1,4\%$ за 1 ч соответственно, $p < 0,001$), установленными нами в выполненных ранее исследованиях [3]. В результате анализа индивидуальных значений скорости МЦК у здоровых лиц и больных БА в сочетании с ХОБЛ, 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 $36,1\%$ за 1 ч). Отклонения в интервале $1,65-3\sigma$ от среднего значения были отнесены к умеренной (1-й) степени МЦН (МЦК от $36,0$ до $27,7\%$ за 1 ч), $3-5\sigma$ – к значительной (2-й) степени МЦН (МЦК от $27,6$ до $15,3\%$ за 1 ч), свыше 5σ – к выраженной (3-й) степени МЦН (МЦК менее $15,3\%$ за 1 ч). МЦН выявлена у всех 67 пациентов, в том числе 1-я степень – у 7 (11%), 2-я – у 35 (52%) и 3-я степень – у 25 (37%) больных.

Установлена зависимость степени снижения скорости МЦК от тяжести морфофункциональных нарушений и активности воспалительного процесса в ДП (табл. 1).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что снижение скорости МЦК является функциональ-

Таблица 1

Характеристика средних значений скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, морфометрических показателей и ИАЭ в выборках больных с различной выраженностью МЦН

Показатель	Степень МЦН		
	1-я	2-я	3-я
МЦК, % за 1 ч	$31,3 \pm 1,2$	$20,7 \pm 3,6^{**}$	$12,5 \pm 2,0^{***}$
Частота биения ресничек МЭ, Гц	$5,27 \pm 0,24$	$3,72 \pm 0,68^*$	$2,02 \pm 0,44^{***}$
Длина ресничек МЭ, мкм	$4,56 \pm 0,21$	$3,55 \pm 0,39^*$	$0,42 \pm 0,18^{***}$
Высота эпителия, мкм	$41,0 \pm 4,9$	$61,2 \pm 8,5^*$	$59,7 \pm 10,1$
Толщина базальной мембраны, мкм	$5,22 \pm 1,24$	$8,53 \pm 1,82$	$11,25 \pm 2,45^*$
ИАЭ, % от макс.	$21,9 \pm 4,8$	$45,6 \pm 6,1^{**}$	$57,5 \pm 3,8^{***}$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий с выборкой больных с МЦН 1-й степени.

ным «индикатором неблагополучия» состояния ДП и в значительной мере отражает характер их морфофункциональной перестройки, а тяжесть МЦН связана с выраженностью воспаления и РМ бронхов. При корреляционном анализе в общей совокупности 67 больных выявлена достоверная взаимосвязь между снижением скорости МЦК и выраженностью цилиарной дискинезии ($r=0,35$; $p<0,01$), высотой реснитчатой каймы ($r=0,37$; $p<0,01$), толщиной базальной мембраны ($r=-0,28$; $p<0,05$), высотой эпителиального пласта ($r=-0,26$; $p<0,05$) и активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов ($r=-0,39$; $p<0,01$). Полученные нами данные не противоречат результатам наблюдений других авторов. Так, S.H. Randell, R.C. Boucher [11] подчеркивают, что эффективный МЦК является основой нормального функционирования ДП, а нарушение секреторной деятельности железистого аппарата, повышение адгезивных свойств секрета бронхов, нарушение структуры ресничек МЭ и снижение цилиарной активности МЭ служат основными механизмами развития МЦН. Исследования M. Del Donno et al. [12] и P.K. Jeffery [10] указывают на тесную взаимосвязь МЦК, воспаления и РМ бронхов у больных БА и ХОБЛ.

Результаты лечения продемонстрировали достаточную эффективность предложенной терапии в обеих клинических группах, но более выраженная динамика клинко-функциональных симптомов наблюдалась у пациентов, дополнительно принимавших ТБ (табл. 2).

У них отмечалась тенденция к более раннему снижению количества ночных симптомов астмы, потребности в препаратах для купирования приступов, уменьшению выраженности одышки и количества мокроты. К завершению наблюдения в обеих группах наблюдалась статистически достоверная регрессия симптомов БА и ХОБЛ, хотя более выраженные положительные изменения в клинической симптоматике и частичном восстановлении бронхиальной проходимости были отмечены у пациентов 1-й группы. Похожие результаты были получены H. Magnussen et al. [9] в 12 недельном исследовании у 472 больных с сочетанием БА и ХОБЛ. Применение ТБ оказалось высокоэффективным: снизилась потребность в β_2 -агонистах, улучшились показатели спирометрии, уменьшилась выраженность респираторной симптоматики. В работе H. Iwamoto et al. [14] 17 больных тяжелой БА в течение 4 недель дополнительно к терапии

ИГКС принимали ТБ, при этом произошло значительное увеличение ОФВ₁ в сравнении с исходными значениями ($p<0,001$). Авторы считают рациональным использовать ТБ для лечения тяжелой астмы с неэозинофильным профилем индуцированной мокроты, в то время как ИГКС более эффективны при наличии в мокроте эозинофилии. Можно предположить, что установленный нами клинический эффект ТБ на фоне ИГКС и бронхолитической терапии β_2 -агонистами в большей степени обусловлен потенцированием бронходилатации, чем непосредственным воздействием на воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов. Вместе с тем препарат оказывал выраженное позитивное влияние как на интегральный показатель скорости МЦК, так и на тесно связанные с ним параметры, характеризующие цилиарную функцию ресничек МЭ и активность воспалительного процесса в ДП (табл. 3).

Средние значения скорости 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 ч, $p<0,01$), 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. 4).

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 ТБ, подобный эффект установлен у 24 (62%) больных ($\chi^2=4,15$; $p<0,05$). Вместе с тем и у больных 1-й группы

Таблица 2

Динамика изменения основных клинко-функциональных симптомов БА и ХОБЛ у больных в исследуемых группах через 3 и 12 недель терапии

Показатель	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=28)	P ₁ , P ₂
Дневные симптомы, число/сут	5,89±1,12 2,18±0,16** 1,15±0,11***	6,01±1,04 2,66±0,32** 1,98±0,34**	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Ночные симптомы, число/сут	1,33±0,17 0,55±0,12*** 0,08±0,02***	1,25±0,30 0,52±0,14* 0,36±0,11**	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Препараты для купирования приступов, ингаляций/сут	4,71±0,82 1,68±0,21** 0,51±0,12***	5,11±0,60 2,12±0,95* 1,98±0,63**	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Одышка, баллы	2,92±0,49 1,05±0,11*** 0,47±0,03***	2,74±0,55 0,98±0,19** 0,59±0,09***	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Кашель, баллы	2,94±0,60 0,61±0,12*** 0,12±0,05***	2,48±0,34 0,43±0,15*** 0,23±0,04***	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Количество мокроты, баллы	3,63±0,66 1,50±0,22** 0,26±0,02***	3,84±0,61 2,11±0,31* 0,34±0,03***	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
ОФВ ₁ , % долж.	53,2±2,9 62,1±2,3* 68,4±2,0***	54,6±3,2 64,8±2,5* 66,0±2,2**	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание. В верхней строке представлены исходные показатели, в нижних – 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; p₁ – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 3 недель, p₂ – после 12 недель лечения.

Таблица 3

Динамика изменения скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, некоторых морфометрических показателей бронхобиоптатов и ИАЭ у больных через 12 недель терапии

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
МЦК, % за 1 час	21,4±2,8 33,2±2,0**	22,1±2,1 27,8±1,7*	<0,05
Частота биения ресничек МЭ, Гц	3,55±0,64 5,93±0,21**	3,80±0,32 4,53±0,15*	<0,001
Длина ресничек МЭ, мкм	2,96±0,43 3,12±0,35	2,72±0,51 2,89±0,28	>0,05
Высота эпителия, мкм	56,2±8,2 48,0±9,3	52,9±7,4 45,8±6,9	>0,05
Толщина базальной мембраны, мкм	8,65±2,12 3,61±1,18*	9,04±1,71 6,81±1,03	<0,05
ИАЭ, % от макс.	44,5±3,8 12,9±1,5***	39,8±5,6 18,3±2,0***	<0,05

Примечание. В табл. 3-4 в верхней строке представлены исходные показатели, в нижней – 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.

были обнаружены значительные различия реагирования МЦК на лечение ТБ. Среди них у 15 (38%) пациентов сохранялась МЦН 2-й и 3-й степени, что было расценено как неудовлетворительный ответ на терапию с позиции оценки функции МЦС. Для выяснения причин различной реакции МЦК на те-

Таблица 4

Характер обратимости МЦН у больных в изучаемых группах через 12 недель терапии (количество больных в абсолютных значениях и %)

Степень МЦН	1-я группа	2-я группа	χ^2	p
МЦН отсутствует	0 6 (15,4)*	0 2 (7,2)	1,05	>0,05
1-я степень	4 (10,3) 18(46,1)***	3 (10,7) 10(35,7)*	0,73	>0,05
2-я	20 (51,3) 9(23,1)**	15 (53,6) 9 (32,1)	0,68	>0,05
3-я	15 (38,4) 6(15,4)*	10 (35,7) 7 (25,0)	0,96	>0,05

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

рапию ТБ больные 1-й группы по результатам лечения были разделены на две подгруппы. В подгруппу 1А были включены 24 пациента с отсутствием МЦН или МЦН 1-й степени (удовлетворительный результат терапии). В подгруппу 1В вошли 15 больных с МЦН 2-й и 3-й степени (неудовлетворительный результат терапии). При ретроспективном анализе в указанных подгруппах были выявлены достоверные различия как по исходным клиникофункциональным 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 ($15,4 \pm 1,8$ и $30,7 \pm 3,3$ % за 1 ч, соответственно, $p < 0,001$) и частоты биения ресничек МЭ ($2,32 \pm 0,15$ и $5,14 \pm 0,68$ Гц соответственно, $p < 0,001$). У них же относительно исходных показателей в 1А подгруппе, выявлены достоверные различия в длине ресничек МЭ ($1,74 \pm 0,53$ 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 пока-

зателю МЦК. На основании выявленных закономерностей разработан способ прогнозирования эффективности ТБ для коррекции МЦН у больных БА в сочетании с ХОБЛ с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = -0,597 \times \text{МЦК} (\% \text{ за } 1 \text{ ч}),$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет -13,42. При d менее или равно -13,42 у больных БА в сочетании с ХОБЛ прогнозируют положительный эффект ТБ в отношении МЦК, при d более -13,42 прогнозируют резистентность МЦС к терапии ТБ с вероятностью правильного прогноза 89,5 %.

При дискриминантном анализе между подгруппами 1А и 1В были установлены статистически значимые различия и по исходным значениям параметров, тесно взаимосвязанных с интегральным показателем МЦК. Для прогнозирования эффекта ТБ для коррекции МЦН предлагается применять дискриминантное уравнение:

$$d = -0,024 \times \text{частота биения ресничек МЭ} - 0,088 \times \text{длина ресничек МЭ} + 0,018 \times \text{высота эпителия} - 0,386 \times \text{толщина базальной мембраны} - 0,274 \times \text{ИАЭ},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет -10,93. При d более или равно -10,93 у больных БА в сочетании с ХОБЛ прогнозируют положительный эффект ТБ в отношении МЦК, при d менее -10,93 прогнозируют резистентность МЦС к терапии ТБ с вероятностью правильного прогноза 90,1 %.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у больных с сочетанием БА и ХОБЛ в 100% случаев выявляется снижение скорости МЦК и формируется МЦН. Тяжесть МЦН зависит от выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов и нарушений структуры реснитчатого аппарата МЭ, степени снижения цилиарной активности МЭ, активности воспалительного процесса в ДП. Дополнительное к традиционной терапии назначение ТБ в стандартной дозе в течение 12 недель у больных БА в сочетании с ХОБЛ сопровождается существенным снижением функциональных проявлений МЦН. Эффективность терапии ТБ для коррекции МЦН можно прогнозировать по исходным показателям скорости МЦК или тесно связанным с ним параметрам ИАЭ, частоты биения и длины ресничек МЭ, высоте эпителия и толщине

базальной мембраны решением дискриминантных уравнений. Использование последних может явиться основой дифференцированного терапевтического вмешательства с целью коррекции МЦН у больных БА в сочетании с ХОБЛ.

Литература

1. Кобылянский В.И. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы / В.И. Кобылянский, Е.Ю. Окунева // Тер. арх. – 2006. – № 3. – С. 74-84.
2. Овчаренко С.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы / С.И. Овчаренко, М.В. Шелянов, В.И. Маколкин // Там же. – 1998. – №3. – С. 18-22.
3. Оди́рев А.Н. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / А.Н. Оди́рев, В.П. Колосов, Д.Е. Сурнин // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2006. – Вып.23 (Приложение). – С.47-50.
4. Ульянычев Н. В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека / Н.В. Ульянычев. – Новосибирск: ВО «Наука», 1993. – 246 с.
5. Шмелев Е.И. Результаты длительного лечения бронходилататорами короткого действия больных хронической обструктивной болезнью лёгких и хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с бронхиальной астмой / Е.И. Шмелев, М.А. Хмелькова, З.О. Гринева // Пульмонология. – 2005. – №2. – С.101-106.
6. Шмелев Е.И. Тиотропий в лечении бронхиальной астмы / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №1 (28). – С. 18-22.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2007. The GINA reports are available on <http://www.ginasthma.org>.
9. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma / H. Magnussen [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 50-56.
10. Jeffery P.K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.K. Jeffery // Proc. Am. Thor. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 176-183.
11. Randell S.H. Effective mucus clearance is essential for respiratory health / S.H. Randell, R.C. Boucher // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2006. – Vol. 35. – P. 20-28.
12. The effect of inflammation on mucociliary clearance in asthma: an overview / M. Del Donno [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118, №4. – P.1142-1149.
13. 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.
14. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype / H. Iwamoto [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1379-1380.
15. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma / S. Wenzel // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33, №12. – P. 1622-1628.