

Д.Е.Сурнин, А.Н.Одиреев, В.П.Колосов, А.В.Колосов

## Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при лечении тиотропия бромидом

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН": 675000, Амурская обл., Благовещенск, ул. Калинина, 22

*D.E.Surnin, A.N.Odireev, V.P.Kolosov, A.V.Kolosov*

## Peculiarities of mucociliary system functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease during treatment with tiotropium bromide

### Summary

Functioning of mucociliary system (MCS) including integral rate of tracheobronchial mucociliary clearance (MCC) using dynamic perfusion-lung scanning, ciliary activity in bronchial biopsy specimens and viscous and elastic properties of bronchial mucus was studied in 128 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Of them, 90 % had mucociliary insufficiency (MCI), the intensity of which was in direct proportion to the disease severity. Development of MCI was caused by decrease in ciliary beat frequency, increased viscosity of bronchial mucus and active inflammation identified during bronchoscopy. While considered correlations between these parameters and integral rate of MCC, a method for detection of MCI has been proposed based on the solution of a discriminant equation; this method allows diagnosing MCI with 81 % of probability. Changes of MCC rate were investigated in a 6-wk prospective comparative randomized controlled trial in 69 patients with stage II COPD under different therapies according to GOLD recommendations. As a result, functional MCI was improved in 14 of 29 patients (48 %) receiving standard therapy during exacerbation and in stable condition, whereas similar improvement was reached in 28 of 40 patients (70 %) who additionally took long-acting anticholinergic drug tiotropium bromide 18  $\mu$ g daily. Other 12 patients (30 %) had a weak response of MCC to tiotropium bromide due to low baseline MCC rate. A method predicting effect of tiotropium bromide on MCI in patients with stage II COPD using baseline MCC rate and a discriminant equation has been proposed.

**Key words:** mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium bromide.

### Резюме

У 128 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) проведена комплексная оценка функционирования мукоцилиарной системы (МЦС), включающая в себя исследование интегрального показателя скорости трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК) методом динамической пульмоноскоинтиграфии, регистрацию в бронхобиоптатах двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, изучение вязкоэластических свойств секрета бронхов. У 90 % больных ХОБЛ установлено наличие мукоцилиарной недостаточности (МЦН), выраженность которой прямо пропорциональна тяжести течения заболевания. Формирование МЦН обусловлено снижением частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, повышением вязкости бронхиального секрета и активным воспалительным процессом, выявленным при бронхоскопии. На основании изучения корреляционных взаимосвязей указанных параметров с интегральным показателем скорости МЦК предложен способ диагностики МЦН, основанный на решении дискриминантного уравнения и позволяющий судить о наличии МЦН с вероятностью правильного диагноза 81 %. У 69 больных ХОБЛ II стадии в 6-недельном проспективном сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании изучена динамика изменения скорости МЦК под влиянием различных режимов терапии согласно рекомендациям GOLD. В результате из 29 пациентов, получавших традиционную терапию в период обострения и при стабильном течении болезни, снижение функциональных проявлений МЦН достигнуто у 14 (48 %) больных, в то время как из 40 пациентов, дополнительно принимавших пролонгированный холинолитик тиотропия бромид в дозе 18 мгк в сутки, такой положительный эффект установлен у 28 (70 %) участников исследования. У остальных 12 (30 %) больных недостаточное реагирование МЦС на лечение тиотропия бромидом было обусловлено исходно более низкими показателями скорости МЦК. Предложен способ прогнозирования эффективности тиотропия бромида для коррекции МЦН у больных ХОБЛ II стадии по исходному уровню МЦК с помощью дискриминантного уравнения.

**Ключевые слова:** мукоцилиарная система, хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропиума бромид, мукоцилиарная недостаточность.

Нарушение очистительной функции мукоцилиарной системы (МЦС), обусловленное снижением мукоцилиарного клиренса (МЦК) трахеобронхиального секрета и развитием мукоцилиарной недостаточности (МЦН), оказывает существенное влияние на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и служит одной из причин ее неэффективного терапевтического контроля [1]. Поэтому своевременная диагностика и коррекция МЦН, особенно на ранних стадиях формирования ХОБЛ, имеет большое практическое значение. Следует под-

черкнуть, что используемые для лечения ХОБЛ бронхолитические препараты, в т. ч. холинолитик длительного действия тиотропия бромид (ТБ), могут улучшать МЦК за счет устранения дисбаланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы и, предположительно, не прямой стимуляции энергетических механизмов биения ресничек мерцательного эпителия (МЭ) бронхов и регуляции секреторной активности бронхиальных желез [2, 3]. Вместе с тем в доступной литературе сведения о результатах клинических испытаний ТБ

у больных ХОБЛ с целью коррекции МЦК носят отрывочный характер [4], а исследований, касающихся прогнозирования корригирующего эффекта ТБ в отношении МЦН, не обнаружено.

Цель исследования – изучить особенности функционирования МЦС у больных ХОБЛ в зависимости от тяжести заболевания и активности воспалительного процесса в дыхательных путях (ДП), установить клиническую эффективность применения ТБ для коррекции МЦН у больных ХОБЛ II стадии.

## Материалы и методы

Исходное комплексное клиничко-функциональное обследование 128 больных ХОБЛ в стадии обострения проводили не позднее чем на 3–4-е сут. после поступления в стационар. Критерием включения в исследование было отсутствие застойной сердечной недостаточности, пневмонии, необходимости в респираторной поддержке. Среди пациентов преобладали мужчины – 82 (64 %), женщин обследовано 46 (36 %). Средний возраст пациентов составил  $49,1 \pm 3,7$  года, длительность заболевания –  $14,7 \pm 1,6$  года. Тяжесть ХОБЛ устанавливали согласно классификации GOLD [5]. В исследовании участвовали 25 (19,5 %) пациентов с I стадией ХОБЛ (легкое течение), 69 (53,9 %) – со II стадией (средней тяжести) и 34 (26,6 %) – с III стадией (тяжелое течение). Дополнительно обследованы 20 здоровых добровольцев (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст которых составил  $35,1 \pm 2,2$  года.

Терапию проводили с соблюдением принципов, изложенных в международных и отечественных руководствах по диагностике и лечению ХОБЛ [6]. В 6-недельном проспективном клиническом исследовании участвовали 69 больных ХОБЛ II стадии. В отличие от пациентов с тяжелой ХОБЛ (с преобладанием необратимого компонента бронхиальной обструкции), эта группа больных представлялась более "мобильной" в отношении оценки динамики реагирования МЦК на лечение. Пациенты с легким течением ХОБЛ были исключены из наблюдения в силу отсутствия показаний к терапии бронходилататорами длительного действия по критериям GOLD. Исследование было сравнительным, рандомизированным, контролируемым. В зависимости от вида лечения среди больных ХОБЛ II стадии были сформированы 2 группы, распределение в которые происходило в случайном порядке. В 1-ю группу вошли 40 пациентов, с первых дней наблюдения дополнительно к традиционной терапии обострения, а затем и при стабильном течении заболевания, принимавших ТБ через порошоквый капсульный ингалятор *HandiHaler* (*Boehringer Ingelheim*, Германия) в суточной дозе 18 мкг в течение 6 нед. Указанный препарат больные использовали впервые. 2-ю группу составили 29 пациентов, получавших только традиционную терапию, в которой использовались теofilлины, короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты и холинолитики. Группы были сопоставимы как в количественном отношении ( $\chi^2 = 3,50$ ;  $p > 0,05$ ), так и по полу, возрасту, длительности заболевания.

Клиничко-функциональное обследование больных выполняли до начала терапии и через 3 и 6 нед. лечения. Для клинической оценки выраженности одышки, кашля, хрипов и отделения мокроты использовали систему баллов [7]. Изучение функции внешнего дыхания проводили на компьютерном спироанализаторе *Ultrascreen* (*Erich Jaeger*, Германия), вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой поток–объем форсированного выдоха.

Исследование МЦК осуществляли радиологическим методом [8] при помощи ингаляционной динамической пульмоноскнтиграфии с мечеными  $^{99m}\text{Tc}$  микросферами альбумина из стандартного набора ТСК-5 (*Cea Ire Sorin*, Франция). После прохождения через ультразвуковой ингалятор создавалась дисперсия аэрозоля с диаметром частиц 5–10 мкм, ингаляцию проводили в течение 3 мин. Характер распределения в легких и эвакуации ингалированных частиц из ДП анализировали с использованием  $\gamma$ -камеры МВ 9100-9101/А (Венгрия) и компьютера сразу после ингаляции и через 1 ч.

Фибробронхоскопию (ФБС) выполняли под местной анестезией посредством бронхоскопа ВФ-1Т20 (*Olympus*, Япония). Выраженность воспалительного процесса изучали с применением индекса активности эндобронхита – ИАЭ (% $_{\text{max}}$ ) [9]. Вязкоэластические свойства (ВЭС) образцов секрета бронхов, взятых во время ФБС при помощи катетера из среднедолевого бронха, определяли методом утончающейся нити с измерением времени релаксации (ВР) секрета прибором "Реотестер" (Россия) [10]. Для исследования функциональной активности ресничек МЭ биоптат со шпоры среднедолевого бронха помещали в камеру с питательной средой Хенкса. Частоту колебаний ресничек МЭ фиксировали с помощью микроскопа *Micros MC-10* (Австрия), телевизионной камеры SK-2134 AIP (*Sony*, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера.

Групповой статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента и критерию  $\chi^2$  Пирсона с использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

## Результаты и обсуждение

У пациентов с ХОБЛ в исходном состоянии было установлено выраженное снижение скорости МЦК по сравнению со здоровыми лицами ( $28,4 \pm 2,3$  % и  $46,3 \pm 1,2$  % за 1 ч соответственно;  $p < 0,001$ ), которое прогрессировало в зависимости от тяжести болезни. Так, средние значения скорости МЦК у пациентов с III стадией ХОБЛ были достоверно ниже, чем у пациентов со II стадией ( $18,3 \pm 1,5$  % и  $28,8 \pm 1,9$  % за 1 ч соответственно;  $p < 0,001$ ) и с I стадией ( $38,2 \pm 3,0$  % за 1 ч;  $p < 0,001$ ). В результате анализа индивидуальных значений скорости МЦК с учетом величины среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) по-

казателя от среднего значения ( $M$ ) были статистически обоснованы границы нормы и градации отклонения от нее для показателя МЦК. За диапазон нормы были взяты изменения в пределах  $M \pm 1,65\sigma$  (МЦК  $> 37,5$  % за 1 ч). Отклонения в интервале  $1,65-3\sigma$  от среднего значения были отнесены к I степени МЦН, умеренной (МЦК  $- 37,4-30,2$  % за 1 ч),  $3-5\sigma$  – к II степени МЦН, значительной (МЦК  $- 30,1-19,5$  % за 1 ч),  $> 5\sigma$  – к III степени МЦН, выраженной (МЦК  $< 19,5$  % за 1 ч). Таким образом, МЦН выявлена у 117 (91 %) больных ХОБЛ, в т. ч. I степени – в 24 (20,5 %), II степени – в 38 (32,5 %) и III степени – в 55 (47 %) случаях.

Установлено, что выраженность МЦН тесно сопряжена с тяжестью течения ХОБЛ. Так, при тяжелой форме заболевания у 88 % обследованных была выявлена МЦН III степени, у остальных 12 % – II степени ( $\chi^2 = 39,76$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с наличием ХОБЛ средней тяжести в одинаковой мере ( $\chi^2 = 1,46$ ;  $p > 0,05$ ) встречалась МЦН III (36 %) и II степени (в 46 %), и только у 17 % больных зарегистрирована I степень МЦН ( $\chi^2 = 51,22$ ;  $p < 0,001$ ). Напротив, при легком течении болезни МЦН II степени была установлена лишь у 8 % пациентов, в то время как у 48 % больных определялась МЦН I степени, а у 44 % обследованных МЦН отсутствовала.

Следует полагать, что степень снижения скорости МЦК у больных ХОБЛ в определенной мере отражает тяжесть процессов морфофункциональной перестройки ДП. Такая зависимость была ранее продемонстрирована и у больных бронхиальной астмой [11]. В качестве основных патофизиологических механизмов развития вторичной МЦН рассматриваются нарушения ВЭС трахеобронхиального секрета и цилиарной активности МЭ [12]. Действительно, у больных ХОБЛ было выявлено достоверное снижение частоты колебания ресничек МЭ по сравнению со здоровыми добровольцами ( $4,74 \pm 0,53$  Гц и  $8,12 \pm 0,32$  Гц соответственно;  $p < 0,001$ ), а средние значения ВР секрета бронхов значительно превышали показатели у здоровых лиц ( $0,056 \pm 0,008$  с и  $0,025 \pm 0,003$  с соответственно;  $p < 0,001$ ). Результаты обследования 85 больных ХОБЛ позволили установить влияние выраженности цилиарной дискинезии, нарушений ВЭС секрета бронхов и активности эндобронхита на тяжесть МЦН (табл. 1).

Так, среди пациентов с МЦН III степени у 67 % снижение цилиарной активности МЭ было расценено как выраженное ( $< 2,9$  Гц), у остальных 33 % –

как значительное ( $4,9-3,0$  Гц). В этой же выборке у 38 % обследованных установлено выраженное ( $ВР > 0,070$  с) и у 62 % пациентов – значительное повышение ВЭС секрета бронхов ( $ВР - 0,051-0,070$  с). У больных со II степенью МЦН только в 9 % случаев снижение частоты колебания ресничек МЭ было умеренным ( $7,9-5,0$  Гц), в 72 % случаев отмечалась значительная, и в 19 % – выраженная цилиарная дискинезия. При этом умеренное повышение ВЭС секрета ( $ВР - 0,031-0,050$  с) было установлено в 12,5 % случаев, значительное – у 75 % и выраженное – у 12,5 % больных. Среди пациентов с МЦН I степени, напротив, в 67 % случаев преобладало умеренное снижение частоты биения ресничек МЭ, в 19 % была обнаружена значительная цилиарная дискинезия, и в 14 % случаев реснички МЭ функционировали с "нормальной" частотой ( $> 8,0$  Гц). В этой же группе у 10 % больных значения ВР секрета были в "нормальных" интервалах ( $0,015-0,030$  с), у 76 % пациентов установлено умеренное, и только у 14 % – значительное повышение ВЭС секрета. У больных с отсутствием МЦН в 45 % случаев определялась "нормальная" частота колебания ресничек МЭ, а у 55 % пациентов была установлена умеренная цилиарная дисфункция. У 64 % больных с отсутствием МЦН установлены "нормальные" значения ВР секрета, у 36 % изменения ВЭС секрета были умеренными.

Выраженность МЦН тесно соотносилась с установленной при БФС активностью воспалительного процесса в ДП. Гиперемия, отечность слизистой оболочки и гиперсекреция вязким слизистым и слизисто-гнойным секретом ( $ИАЭ > 55,0$  %<sub>max</sub>) преобладали в эндоскопической картине у 81 % больных с МЦН III степени и у 56 % пациентов с МЦН II степени. В выборке больных с МЦН I степени выраженный эндобронхит был обнаружен только у 19 % пациентов, у 71 % обследованных воспаление ДП характеризовалось как умеренное ( $ИАЭ - 22,0-44,0$  %<sub>max</sub>), в 10 % случаев – отсутствовало. Не было зафиксировано воспаление в бронхах и у 73 % больных с отсутствием МЦН, у остальных 27 % определена его умеренная интенсивность.

Посредством корреляционного анализа в общей выборке больных с МЦН установлена достоверная зависимость снижения скорости МЦК от выраженности ИАЭ ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ) и цилиарной дискинезии ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,01$ ), а также повышения ВЭС секрета бронхов ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ). В результате дискриминантного анализа у больных с наличием

Таблица 1

**Сравнительная характеристика средних значений показателей скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и активности эндобронхита у больных ХОБЛ с различной выраженностью МЦН**

Показатели	МЦН отсутствует	МЦН I степени	МЦН II степени	МЦН III степени
МЦК, % за 1 ч	40,6 ± 1,5	35,5 ± 2,0*	31,3 ± 1,8***	16,5 ± 1,3***
Частота биения ресничек МЭ, Гц	7,21 ± 0,32	5,14 ± 0,86*	4,85 ± 0,64**	2,61 ± 0,19***
ВР секрета, с	0,034 ± 0,004	0,040 ± 0,003	0,061 ± 0,009*	0,072 ± 0,011**
ИАЭ, % <sub>max</sub>	15,8 ± 1,7	27,5 ± 4,1*	48,3 ± 6,3***	58,8 ± 4,2***

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

**Таблица 2**  
**Оценка динамики изменения исходных показателей клиничко-функциональных симптомов у больных ХОБЛ через 3 и 6 нед. терапии**

Показатели	1-я группа			2-я группа			p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	исходно	через 3 нед.	через 6 нед.	исходно	через 3 нед.	через 6 нед.		
Одышка, баллы	2,77 ± 0,46	1,06 ± 0,12***	0,35 ± 0,04***	2,95 ± 0,53	1,14 ± 0,15**	0,56 ± 0,10***	> 0,05	< 0,05
Кашель, баллы	2,84 ± 0,59	0,58 ± 0,11***	0,11 ± 0,04***	2,36 ± 0,35	0,34 ± 0,14***	0,20 ± 0,02***	> 0,05	< 0,05
Хрипы, баллы	3,15 ± 0,61	1,15 ± 0,18**	0,21 ± 0,02***	2,78 ± 0,89	0,93 ± 0,14*	0,33 ± 0,05***	> 0,05	< 0,05
Количество мокроты, баллы	3,58 ± 0,66	1,46 ± 0,19**	0,25 ± 0,01***	3,95 ± 0,59	2,02 ± 0,25**	0,32 ± 0,03***	> 0,05	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	54,3 ± 2,5	61,8 ± 2,0*	67,5 ± 1,2***	55,0 ± 2,9	64,5 ± 2,4*	63,1 ± 1,5**	> 0,05	< 0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  (достоверность различий между исходными показателями и после 3 и 6 нед. лечения); p<sub>1</sub> – достоверность различия между показателями в 1-й и 2-й группах после 3 нед. терапии; p<sub>2</sub> – достоверность различия между показателями в 1-й и 2-й группах после 6 нед. лечения; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

и отсутствием МЦН достоверность различия выборов по указанным параметрам составила 99,6 %, что позволило разработать способ диагностики МЦН. Применяв его, можно установить МЦН, не используя трудоемкий и дорогостоящий радиоаэрозольный метод. Диагностика МЦН осуществляется решением дискриминантного уравнения:

$$d = 0,122 \times \text{ИАЭ} (\%) - 222,44 \times \text{ВР} (с) + 1,583 \times \text{МЭ} (\text{Гц}),$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 2,47. При  $d < 2,47$  можно судить о наличии МЦН у больных ХОБЛ с вероятностью правильного диагноза 81,0 %.

Результаты лечения больных ХОБЛ свидетельствовали о достаточной эффективности предпринятой терапии в обеих клинических группах. Вместе с тем более выраженные положительные изменения клиничко-функциональных симптомов были установлены среди пациентов, принимавших ТБ (табл. 2).

Через 3 нед. лечения у них отмечалась четко выраженная тенденция к более ранней нормализации аускультативной картины легких и уменьшению продукции мокроты. К завершению наблюдения в обеих группах происходила статистически достоверная регрессия симптомов ХОБЛ, хотя более выраженные изменения клиничко-функциональных симптомов и восстановления параметров, характеризующих бронхиальную проходимость, были зарегистрированы у пациентов, принимавших ТБ, что не противоречит результатам других исследований [13, 14]. Этот эффект реализовался за счет дополнительного положительного влияния препарата на обратимые компоненты бронхиальной обструкции, такие как спазм гладкой мус-

кулатуры бронхов, воспаление слизистой оболочки, дискриминация и нарушение транспортной функции МЭ (табл. 3).

Средние значения скорости МЦК в общей выборке больных ХОБЛ II стадии после лечения достоверно повысились (с  $28,8 \pm 1,9$  % до  $37,1 \pm 2,0$  % за 1 ч;  $p < 0,01$ ), но не достигли "нормы". При этом показатели МЦК во II группе, несмотря на отсутствие респираторных симптомов ХОБЛ, хотя и были выше исходных значений, но оставались низкими относительно параметров, установленных после лечения у больных I группы. В этой группе итоговые высокие средние значения скорости МЦК, в сравнении с исходными, были обусловлены достоверным снижением числа случаев с МЦН III и II степени и увеличением количества больных с I степенью МЦН или ее отсутствием (табл. 4).

Были обнаружены значительные различия реагирования МЦК на лечение ТБ и у больных I-й группы. Среди них у 12 (30 %) пациентов сохранялась МЦН II и III степени. С позиции оценки функции МЦС такой ответ на терапию был расценен как неудовлетворительный. Чтобы выяснить причины различной реакции МЦК на 6-недельную терапию ТБ, больных I-й группы по результатам лечения разделили на 2 подгруппы. В подгруппу 1А были включены 28 пациентов с отсутствием МЦН или умеренными нарушениями МЦН I степени (удовлетворительный результат терапии). В подгруппу 1В вошли 12 больных с МЦН II и III степени (неудовлетворительный результат терапии). При ретроспективном анализе в указанных подгруппах были выявлены достоверные различия как по исходным клиничко-функциональ-

**Таблица 3**  
**Динамика изменения скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и ИАЭ у больных ХОБЛ через 6 нед. терапии**

Показатели	1-я группа		2-я группа		p
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.	
ИАЭ, % <sub>max</sub>	45,5 ± 3,1	13,5 ± 1,7***	49,2 ± 2,6	19,4 ± 2,3***	< 0,05
ВР секрета, с	0,063 ± 0,009	0,042 ± 0,005*	0,068 ± 0,006	0,058 ± 0,004	< 0,05
Частота биения ресничек МЭ, Гц	3,45 ± 0,72	6,11 ± 0,18***	3,60 ± 0,30	4,63 ± 0,41*	< 0,01
МЦК, % за 1 ч	28,2 ± 2,6	38,6 ± 1,5**	29,1 ± 1,5	34,0 ± 1,7*	< 0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между исходными показателями и после 6 нед. лечения; p в таблице – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 6 нед. терапии.

Характер распределения больных ХОБЛ с различной выраженностью МЦН в исследуемых группах в результате терапии (абсолютные значения)

Степень МЦН	1-я группа		2-я группа		$\chi^2$	p
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.		
МЦН отсутствует	0	10**	0	2	3,84	< 0,05
I степень МЦН	7	18**	5	12*	0,08	> 0,05
II степень МЦН	19	8**	13	6*	0,005	> 0,05
III степень МЦН	14	4**	11	9	4,86	< 0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность различия между исходными показателями и после 6 нед. лечения;  $\chi^2$  – значение критерия альтернативного распределения показателей (Пирсона) между больными в 1-й и 2-й группах после 6 нед. терапии; p в таблице – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 6 нед. лечения.

ным показателям (интенсивность одышки и кашля, количество отделяемой мокроты, степень снижения ОФВ<sub>1</sub>), так и параметрам, характеризующим деятельность МЦС. Так, в подгруппе 1В в сравнении с подгруппой 1А исходно выявлялись более выраженное снижение функциональной активности ресничек МЭ бронхов ( $3,0 \pm 0,11$  Гц и  $5,12 \pm 0,76$  Гц соответственно;  $p < 0,01$ ), удлинение ВР секрета бронхов ( $0,079 \pm 0,005$  с и  $0,048 \pm 0,012$  с соответственно;  $p < 0,05$ ), снижение скорости МЦК ( $23,2 \pm 2,7$  % и  $33,7 \pm 2,3$  % за 1 ч соответственно;  $p < 0,01$ ). Отличия в сторону ухудшения исходных параметров наблюдались и в эндоскопической картине: ИАЭ в подгруппе 1В составлял  $55,6 \pm 2,9$  %<sub>max</sub>, а в подгруппе 1А – только  $40,2 \pm 3,5$  %<sub>max</sub> ( $p < 0,01$ ).

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 ТБ для коррекции МЦН у больных ХОБЛ II стадии с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = 4,064 \times \text{МЦК (\% за 1 ч)},$$

где  $d$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 97,45. При  $d \geq 97,45$  у больных ХОБЛ II стадии прогнозируют положительный эффект ТБ в отношении МЦК, при  $d < 97,45$  – резистентность МЦС к терапии ТБ с вероятностью правильного прогноза 81,3 %.

## Заключение

Таким образом, у 90 % больных ХОБЛ формируется МЦН, выраженность которой тесно связана с тяжестью заболевания и активностью воспалительного процесса в ДП. Нарушение двигательной активности ресничек МЭ и повышение вязкости секрета бронхов оказывают отрицательное влияние на скорость МЦК. Формирование МЦН у больных ХОБЛ сопряжено с активным воспалительным процессом в ДП, нарушением работы реснитчатого аппарата МЭ и повышением ВЭС секрета бронхов, интегральная оценка параметров которых позволяет диагностировать МЦН с помощью дискриминантного уравнения. Применение ТБ в стандартной дозе в течение 6 нед. у больных ХОБЛ 2-й стадии сопровож-

дается снижением функциональных проявлений МЦН. Эффективность терапии ТБ для коррекции МЦН можно прогнозировать по исходным показателям скорости МЦК.

## Литература

1. Корблянский В.И., Окунева Е.Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы. Тер. арх. 2006; 3: 74–84.
2. Wolkove N., Kamel H., Rotaple M. et al. Use of a mucus clearance device enhances the bronchodilator response in patients with stable COPD. Chest 2002; 121: 702–707.
3. Hansel T.T., Barnes P.J. Tiotropium bromide a novel once daily anticholinergic bronchodilator for the treatment of COPD. Drugs of Today 2002; 38: 585–600.
4. Hasani A., Toms N., Agnew J.E. et al. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. Chest 2004; 125: 1726–1734.
5. 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](http://www.goldcopd.org)
6. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М., 2004.
7. Шмелев Е.И., Хмелькова М.А. Опыт применения М-холинолитика длительного действия тiotропиум бромид (Спирива) у больных хронической обструктивной болезнью легких 3-й стадии. Тер. арх. 2005; 12: 74–76.
8. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Копьева Т.Н. и др. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода). Пульмонология 1992; 4: 14–17.
9. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы. Тер. арх. 1998; 70 (3): 18–22.
10. Добрых В.А., Кортелев В.В., Шапошник Э.Л. и др. Компьютерный анализ физических свойств секрета бронхов при сравнительном изучении эффективности мукоактивных лекарственных веществ. Бюл. физиол. и патол. дыхания 2002; 12: 20–22.
11. Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Благовещенск; 2004.
12. Козлов Б.И. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Пробл. клин. мед. 2005; 4: 88–91.

13. Визель А.А., Гильманов А.А., Самарханова А.Э. и др. К вопросу о современной комбинированной терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Казан. мед. журн. 2005; 86 (5): 361–364.
14. Павлицук С.А., Болотова Е.В. Сравнительная эффективность холиноантагонистов при хронической обструктивной болезни легких. Пробл. туб. 2005; 7: 37–40.

#### Информация об авторах

Сурнин Дмитрий Евгеньевич – к. м. н., научный сотрудник лаборатории немедикаментозных и хирургических методов коррекции неспецифических заболеваний легких ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; e-mail: cfpd@amur.ru.

Одиреев Андрей Николаевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, зав. эндоскопическим отделением ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; e-mail: cfpd@amur.ru.

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор и руководитель лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; факс: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpd@amur.ru.

Колосов Артем Викторович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; e-mail: cfpd@amur.ru.

Поступила 18.10.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-036.12-085.23-092