

И.В. Озерская,
аспирант кафедры детских болезней лечебного
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.А. Геппе,
д.м.н., заслуженный врач РФ, директор НОКЦ
«Здоровый ребенок», профессор,
заведующая кафедрой детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

У.С. Малявина,
к.м.н., врач-оториноларинголог, заведующая
оториноларингологическим отделением клиники
детских болезней, ассистент кафедры болезней уха
горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г. Чакроборти,
к.м.н., докторант кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

I.V. Ozerskaya,
post-graduate student of the the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

N.A. Geppe,
MD, honoured doctor of Russia, director of the Research
and educational clinical centre «Healthy Child»,
prof., head of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

U.S. Malyavina,
PhD, doctor-otolaryngologist, head of the Otorhinolaryn-
gology department of children's diseases clinic,
assistant lecturer of the chair of ear, nose and throat
diseases of the I.M. Sechenov First MSU

G. Chakroborti,
PhD, lecturer of the the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSU

ОСОБЕННОСТИ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

MUCOCILIARY SYSTEM OF THE RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Наталия Анатольевна Геппе, директор НОКЦ «Здо-
ровый ребенок», профессор, заведующая кафе-
дрой детских болезней

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

Статья поступила в редакцию: 27.02.2014

Статья принята к печати: 11.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Nataliya Anatolievna Geppe, director of the Research and educational
clinical centre «Healthy Child», prof., head of the chair of childhood
diseases

Address: 19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

The article received: 27.02.2014

The article approved for publication: 11.03.2014

Аннотация. В патогенезе бронхолегочных заболеваний важное место отводится нарушениям работы мукоцилиарной системы. В статье приведены предварительные результаты исследования функции мукоцилиарной системы у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Оценка функционального состояния назального цилиарного эпителия проводилась с помощью цифрового видеокомплекса. Полученные данные свидетельствуют в пользу выраженных изменений структуры и функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Annotation. Mucociliary system disturbances play a significant role in the pathogenesis of bronchopulmonary diseases. Preliminary results of our research concerning mucociliary system functioning in children with asthma and allergic rhinitis are listed. Digital videocomplex was used to assess functioning of nasal ciliary epithelium. Our data suggest significant structural and functional abnormalities of ciliary epithelium in asthma and allergic rhinitis.

Ключевые слова. Цилиарный эпителий, бронхиальная астма, аллергический ринит.

Keywords. Ciliary epithelium, asthma, allergic rhinitis.

Мукоцилиарная система (МЦС) является важнейшей составной частью врожденной защитной системы респираторного тракта. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) — естественный процесс очищения

дыхательных путей. В патогенезе бронхолегочных заболеваний важное место отводится нарушениям МЦК, что обуславливает мукоцилиарную недостаточность (МЦН). Дисфункция МЦС является

характерной чертой хронических заболеваний респираторного тракта. Нарушение МЦК — одно из ведущих звеньев в патогенезе многих бронхолегочных заболеваний.

Ключевую роль в осуществлении МЦК, помимо координированной работы ресничек, играет частота биения ресничек (ЧБР). По данным разных авторов, ЧБР респираторного тракта человека в норме составляет от 3 до 15,5 Гц, у детей ЧБР по данным большинства авторов находится в пределах 9–15 Гц. По-видимому, такая неоднородность данных связана с особенностями методик и условиями внешней среды, при которых проводились исследования. Значения ЧБР по данным разных авторов приведены в табл.

Таблица.

Частота биения ресничек слизистой оболочки носа человека в норме

Источник	Частота биения ресничек, Гц	Комментарии
Rutland, 1982	13,1±1,9	ННР
Chilvers, 2000	13,2	ННР, от 3 до 38 лет, 37 °С
Low, 1984	14,3	37 °С
Shaari, 2006	12,6±2,9	Взрослые, 37 °С
de Iongh, 1995	9,6–15,3	от 1 до 76 лет
Sisson, 1995	9,4±0,4 9,8±1,1	Взрослые, 37 °С
Chilvers, 2003	12,8	6 мес–18 лет, ННР, 37 °С
Chilvers, 2003	11,5	18–45 лет, ННР, 37 °С
Jorissen, 1998	7±2,6	1–76 лет
Шиленкова В.В., 2008	3,19±1,71 6,95±2,36	7–17 лет, ННР 7–17 лет, СНР
J Yager, 1978	11±1,3 13,8±1,8	23 °С 37 °С
Di Benedetto, 1989	7,3±0,4 7,8±0,4	20–35 лет, 22,5 °С, ННР 2–15 лет, 22,5 °С, ННР
Косяков С.Я. и соавт., 2008	8,2 7,1	Взрослые, СНР ННР

Сокращения: ННР — нижняя носовая раковина, СНР — средняя носовая раковина

Большинство исследователей полагают, что с возрастом ЧБР изменяется: у детей ЧБР выше, чем у взрослых [1]. Однако в некоторых работах было показано, что ЧБР не зависит от возраста [2]. В периферических дыхательных путях ЧБР ниже, чем в полости носа, трахее и крупных бронхах [3]. Понижение температуры приводит к замедлению движения ресничек. Максимальная двигательная активность ресничек в эксперименте наблюдалась при 37 °С [4].

Мукоцилиарная недостаточность возникает при различных повреждениях работы мукоцилиарного аппарата. Они могут быть врожденными (напри-

мер, при первичной цилиарной дискинезии) или вторичными на фоне действия повреждающих агентов (например, инфекции), и в этом случае они обратимы. Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо полной неподвижностью ресничек, либо снижением частоты биения ресничек, либо изменением паттерна биения ресничек. При первичной цилиарной дискинезии это приводит к рецидивирующим синуситам и бронхитам, образованию бронхоэктазов.

Вторичная цилиарная дискинезия — это нарушение работы ресничек, связанная с появлением ультраструктурных дефектов после перенесенного заболевания (например, инфекции). Изменения в этом случае локальны и полностью обратимы. Характерно, что ультраструктурные дефекты исчезают после культивирования эпителия (в отличие от дефектов при первичной цилиарной дискинезии). Чаще встречаются дефекты периферических микротрубочек. Метаболические нарушения также могут приводить к нарушению работы ресничек. Вторичные ультраструктурные дефекты могут сохраняться до 12 недель после перенесенной острой респираторной инфекции [1, 5].

Предполагается, что нарушения в работе мукоцилиарного аппарата могут иметь большое значение в формировании и поддержании аллергического воспаления дыхательных путей. Мукоцилиарный клиренс является одним из основных механизмов очищения дыхательных путей от неспецифических триггерных факторов и аллергенов, а также продуктов гиперсекреторной деятельности клеток слизистой оболочки и подслизистых желез. При аллергическом рините (АР) происходят довольно выраженные изменения структуры и функции слизистой оболочки: метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, в соскобе слизистой носа снижено количество клеток с подвижными ресничками, отмечается потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой оболочки клетками воспаления, утолщение базальной мембраны, патологические изменения сосудов. Выраженность патологических изменений напрямую зависит от длительности аллергического ринита [6]. Ультраструктурные изменения ресничек при АР неспецифичны [7]. Наиболее частым морфологическим признаком при АР является потеря ресничек (облысение эпителия) [8].

Было показано, что при АР снижается ЧБР и нарушается их координированная работа, а также изменяются свойства и объем слизи. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных с персистирующим среднетяжелым/тяжелым АР [9].

Нарушения МЦК отмечены и у больных бронхиальной астмой (БА). Было показано, что даже в состоянии клинической ремиссии сохраняются нарушения МЦК, что ставит под сомнение саму воз-

можность полной ремиссии при БА. Степень МЦН коррелирует с активностью воспалительного процесса, тяжестью течения и является существенным фактором бронхиальной проходимости [10].

При БА происходят гиперплазия бокаловидных клеток, что ведет к нарушению соотношения бокаловидных и реснитчатых клеток, к замещению реснитчатых клеток. Усилено слушивание эпителия, а при его восстановлении происходит неадекватная реакция организма, что может проявляться ремоделированием стенки бронхов. Признаки повреждения эпителия выявляют даже у больных с легкой астмой [11].

В настоящее время большое внимание уделяется роли эпителия в патогенезе БА. Важно отметить, что функциональные и морфологические изменения эпителия возникают гораздо раньше клинических проявлений. Уменьшается количество ресничек и реснитчатых клеток, нарушается ориентация ресничек, они имеют разную длину, утраченные реснички замещаются цитоплазматическими выростами [12].

Большую роль в патогенезе астмы играют метаболиты арахидоновой кислоты, в т.ч. цистеиновые лейкотриены. Они способствуют не только бронхоконстрикции, но и нарушению МЦК вследствие снижения активности реснитчатого эпителия, усиления секреции слизи и нарушения координированной работы ресничек.

Изучение состояния МЦК проводят различными методами. К ним относятся: сахариновый тест, угольный тест, тест с окрашенными полимерными пленками, радиоаэрозольный метод, непосредственное изучение двигательной активности мерцательного эпителия в соскобах слизистых оболочек.

Наиболее доступным источником получения образцов мерцательного эпителия является слизистая оболочка носа. Материал можно получить с помощью цитологической щеточки, но удобнее выполнять соскоб с помощью специальной пластиковой одноразовой ложечки (например, RhinoPro®, производство Arlington scientific, США). К ее преимуществам относятся: нетравматичность, возможность забора материала без анестезии, возможность получения материала из конкретного участка слизистой (диаметр рабочей поверхности всего 2 мм), получение достаточного количества клеток, получение более цельных пластов эпителия. Благодаря способности цилиарного эпителия к автономному существованию, возможно его изучение *ex vivo*.

В настоящее время на кафедре детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова проводится работа по изучению состояния МЦА верхних дыхательных путей у детей с БА и АР. Некоторые предварительные результаты будут приведены ниже.

Было обследовано 30 детей от 6 до 17 лет с БА в сочетании с АР. БА легкого течения была у 21 ребен-

ка, среднетяжелого течения — у 9 детей. АР легкого течения был у 19 детей, среднетяжелого — у 11 детей, ремиссия АР была отмечена у 14 детей, обострение — у 16 детей.

В ходе проводимого исследования был апробирован цифровой видеокомплекс для регистрации, просмотра и хранения видеороликов движения ресничек мерцательного эпителия для последующей оценки функционального состояния мерцательного эпителия. Цифровой видеокомплекс состоит из медицинского светового микроскопа с тринокулярной насадкой, цифровой высокоскоростной видеокамеры для микроскопа, ПК с достаточной мощностью процессора и видеокартой и специального программного обеспечения.

Соскобы мерцательного эпителия производились ложечкой RhinoPro® с нижней носовой раковины, отступая около 1 см от ее переднего конца. Полученный материал немедленно помещали в пробирку с физиологическим раствором при температуре 22–24 °С. Полученный материал переносили на предметное стекло, добавляли несколько капель физиологического раствора и покрывали покровным стеклом. Исследование проводилось в течение первых 15–30 мин. Микроскопию нативных неокрашенных соскобов проводили в светлом поле с затемнением при увеличении $\times 400$. Интересующие области записывали в архив в виде видеороликов длительностью 2 секунды.

Алгоритм оценки функционального состояния мерцательного эпителия следующий: проводится оценка общей картины движения ресничек: число подвижных клеток в поле зрения, характер их расположения — единичные, группами, пластами. Проводится подсчет средней частоты биения ресничек и определение максимальной частоты биения. Проводится оценка синхронности движения ресничек и оценка амплитуды движения ресничек. Оценивается характер движения (ундулирующий, маятникообразный, спастический). Дальнейший более детальный анализ (например, длина ресничек, количество ресничек на клетке, угол их отклонения, размер клеток и т. д.) может быть проведен с помощью специальных программ, позволяющих провести морфометрический анализ.

Кроме того, проводился сахариновый тест. Таблетку пищевого сахара разделяли на 4 части, придавали кусочкам сахара округлую форму. Кусочки сахара помещали на нижнюю носовую раковину, отступая около 1 см от ее переднего конца. Ребенку предлагали не сморкаться, по возможности не чихать, периодически сглатывать слюну. Засекали время до появления сладкого ощущения во рту. По данным разных авторов в норме у детей сахариновое время составляет от 10 до 15 мин.

По данным сахаринового теста время МЦК у подавляющего большинства детей с БА и АР было в

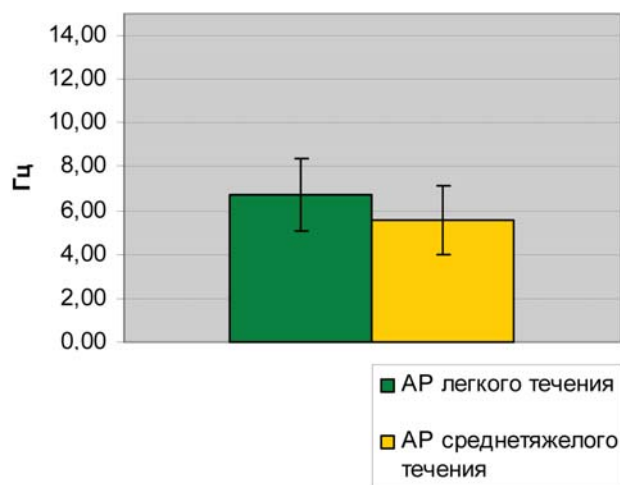


Рис. 1. Средняя ЧБР при АР легкого и среднетяжелого течения

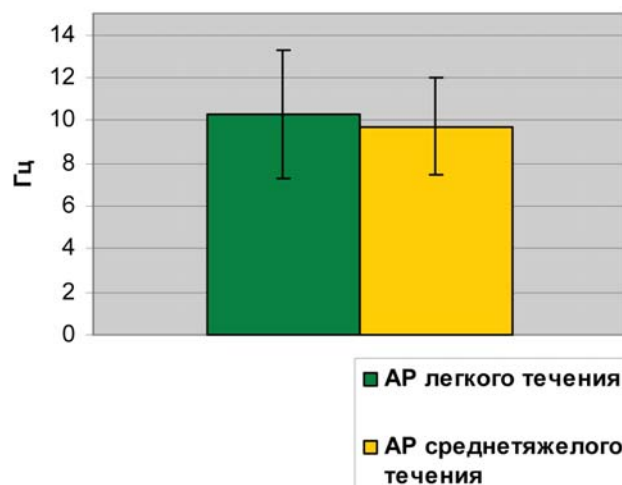


Рис. 2. Максимальная ЧБР при АР легкого и среднетяжелого течения

пределах нормы и даже ускорено. В среднем этот показатель оставил $5,7 \pm 3$ мин. Отмечалась тенденция к сокращению времени сахаринового теста до 1-2 мин, что может быть связано с наличием жидкого водянистого секрета, смывающего сахарин в ротоглотку.

Средняя ЧБР у детей с БА легкого течения составила $6,02 \pm 1,25$ Гц, максимальная ЧБР $9,95 \pm 2,37$ Гц. При БА среднетяжелого течения показатели были соответственно $6,72 \pm 2,13$ Гц и $9,7 \pm 3,35$ Гц. Статистически значимых различий показателей у детей с БА легкого и среднетяжелого течения не выявлено.

Средняя ЧБР у детей с БА и сопутствующим АР легкого течения составила $6,72 \pm 1,63$ Гц, у детей с АР среднетяжелого течения $5,53 \pm 1,58$ Гц. Различия статистически недостоверны. (Рис.1) Также значительно не отличалась и максимальная ЧБР в этих двух группах: $10,28 \pm 3,02$ Гц и $9,7 \pm 2,28$ Гц соответственно (рис. 2).

При сравнении ЧБР в стадии ремиссии и обострения АР также не было выявлено существен-

ных различий. В стадии ремиссии АР средняя ЧБР составила $7,00 \pm 1,89$ Гц, в стадии обострения $5,58 \pm 1,09$ Гц (рис. 3). Максимальная ЧБР соответственно $11,29 \pm 2,75$ Гц и $8,86 \pm 2,19$ Гц (рис. 4).

Полученные данные позволяют предположить, что даже в стадии ремиссии АР не происходит полного восстановления морфофункциональных свойств цилиарного эпителия. Тяжесть течения АР существенно не влияет на ЧБР. Даже при АР легкого течения имеются достаточно выраженные нарушения структуры и функции цилиарного эпителия.

Характерными особенностями цилиарного эпителия у детей с БА и АР в нашем исследовании были следующие:

Отсутствие подвижных ресничек более чем в 50% полей зрения

Большое количество слущенного эпителия

Большое количество частично или полностью «оголенного» эпителия без ресничек («лысеющий» эпителий)

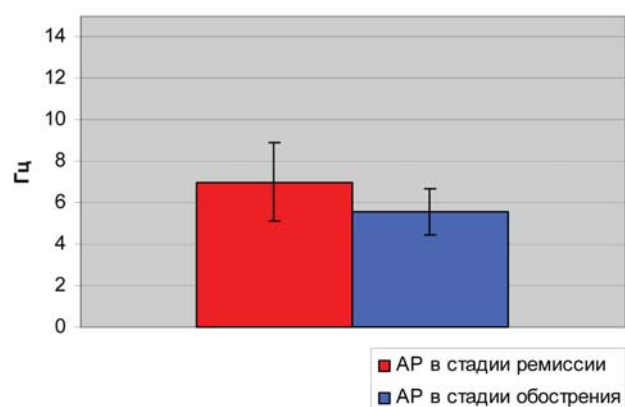


Рис. 3. Средняя ЧБР при АР в стадии ремиссии и обострения

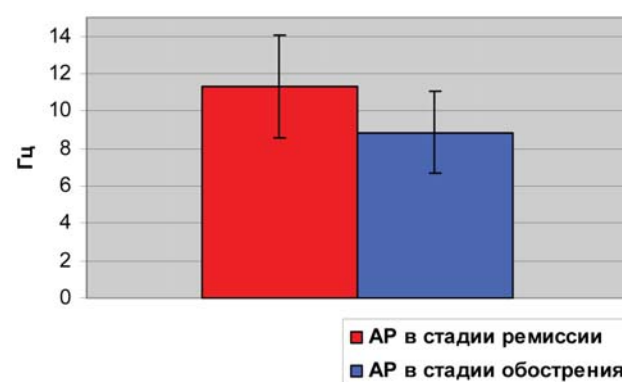


Рис. 4. Максимальная ЧБР при АР в стадии ремиссии и обострения

Часто встречаются конгломераты клеток в виде глобулы с оголенным эпителием (слущенный эпителий, свернувшийся в виде клубка)

Относительно синхронное движение ресничек в пласте клеток сохранено лишь в отдельных участках, их не более 10%

В большинстве полей зрения движение ресничек лишь местами (отдельные подвижные клетки или группы клеток)

Часто патологический характер движения ресничек (маятникообразный, спастический или пульсирующий)

Асинхронное движение ресничек как на соседних клетках, так и ресничек одной клетки

Амплитуда движения ресничек снижена

Ритм движения сбивается

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу выраженных изменений структуры и функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Список литературы

1. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults // *Thorax* 2003; 58: 333–338.
2. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. Nasal ciliary beat frequency is age independent // *Laryngoscope*. 1998. Jul; 108(7):1042–7.
3. Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways // *Am Rev Respir Dis*. 1982. Jan; 125(1):100–5.
4. Yager J., Chen T.M., Dulfano M.J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium // *Chest* 1978; 73:627–633.
5. Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract // *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000; 54(3):309–16.
6. Liu Y.H., Tao Z.Z. Effect of intranasal glucocorticoid on the pathological change of nasal mucosa in rats with allergic rhinitis // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2009 Nov; 44(11): 935–40.
7. Maurizi M., Paludetti G., Todisco T. et al Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis // *Rhinology*. 1984. Dec; 22(4): 233–240.
8. Yang P.C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1990; 25(2): 95–96, 126.
9. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis // *Laryngoscope*. 2009. Aug; 119(8): 1458–1462.
10. Ошур Л.Ю. Мукоцилиарный клиренс и бронхиальная проходимость при стандартной базисной терапии у больных бронхиальной астмой. Дисс. ... канд. мед. н. Благовещенск. 2004.
[Oshur L.Yu. Mucociliary clearance and bronchial permeability at standard basic therapy in patients with bronchial asthma. PhD diss. Blagoveschensk. 2004.]
11. White S.R., Dorscheid D.R. Corticosteroid-Induced Apoptosis of Airway Epithelium // *Chest*. 2002; 122: 278–284.
12. Загорулько А.К., Аскара Т.А., Загорулько А.А. и др. Комплексная электронно-микроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте // *Украинский пульмонологический журнал*. 2002. № 2: 51–53.
[Zagorulko A.K., Askara T.A., Zagorulko A.A. et al. Integrated electron-microscopic evaluation of changes in the ultrastructure of the epithelium of the bronchial tubes in asthma in the experiment // *Ukrainsky pulmonologicheskyy zhurnal*. 2002. 2: 51–53.]