

Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов

Н. А. Генне, И. В. Озерская, У. С. Малявина, Г. Чокроборти

Effects of Medications on Ciliary Epithelium in Pediatric Patients with Viral Respiratory Infections

N. A. Gepp, I. V. Ozyorskaya, U. S. Malyavina, G. Tchokroborti

Блезни органов дыхания относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. У детей они составляют до 90% всех инфекционных патологий. Среди данных нозологий львиная доля приходится на ОРВИ. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются у детей раннего возраста. Пациенты младшего возраста в среднем болеют ОРВИ 6–8 раз в год, а 10–15% из них — не менее 12 раз в год. Перечисленные факты делают данную проблему крайне актуальной для педиатрии.

Цель обзора — обобщить сведения о влиянии ОРВИ на состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей, о последствиях воспалительного процесса для мукоцилиарного клиренса (МЦК), а также о воздействии наиболее часто используемых лекарственных препаратов на функциональное состояние цилиарного эпителия.

Этиология

ОРВИ представляют собой этиологически разнородную группу, их причиной могут стать различные вирусы: гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-сентициальный вирус, метапневмовирус, реовирусы, коронавирусы и др. «Входными воротами» для большинства возбудителей данных заболеваний является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, где чаще всего локализуется воспаление. Однако некоторые вирусы (респираторно-сентициальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, коронавирусы) поражают не только верхние, но и нижние дыхательные пути, вызывая бронхит, бронхиолит и пневмонию и приводя к тяжелому течению болезни, особенно у детей младшего возраста.

В процессе ОРВИ возникает не только воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, но и ослабление иммунной защиты, что нередко способствует активации эндогенной микрофлоры или экзогенному бактериальному инфицированию. Бактериальная инфекция является причиной осложнений, отягощающих течение ОРВИ (синусита, отита, пневмонии).

Строение слизистой оболочки верхних дыхательных путей

Первым барьером на пути возбудителей ОРВИ оказывается слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Именно здесь чаще всего разворачивается первичный воспалительный ответ и формируются предпосылки для дальнейшего распространения патологического процесса. Носовой МЦК является важнейшим звеном защиты нижних дыхательных путей.

Практически все отделы дыхательных путей начиная от полости носа и вплоть до терминальных бронхиол покрыты мерцательным (цилиарным) эпителием. Он также выстилает околоносовые пазухи, евстахиеву трубу, барабанную полость.

Эпителий слизистой оболочки носа, трахеи, главных, крупных и средних бронхов — многорядный мерцательный, в мелких бронхах — двухрядный мерцательный, а в терминальных бронхиолах — однорядный мерцательный. В составе слизистой оболочки дыхательных путей находятся не только реснитчатые, но и бокаловидные (секретирующие слизь) и базальные (недифференцированные) клетки. Реснитчатые клетки, на каждой из которых располагается до 200 ресничек длиной 5–7 мкм и шириной 0,2 мкм, составляют до 80% от общего количества клеток. В норме клетки слизистой оболочки обновляются каждые 4–8 недель [13].

Цилиарный эпителий, перилиарный слой секрета и собственно слизь являются частями функционально связанного комплекса — мукоцилиарной системы (МЦС), важнейшего механизма естественной защиты респираторного тракта. Движение ресничек происходит в перилиарном слое и состоит из двух фаз: быстрого эффективного удара и медленного возвратного движения. Выпрямляясь во время удара, они своими верхушками погружаются в слизь и проталкивают ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами. В норме реснички движутся скоординированно, формируя однонаправленный поток слизи. Несмотря на свои малые размеры, они способны продвигать слизь со скоростью до 0,5 мм/с (что составляет около 3 см/мин) [20].

Описание ультраструктуры ресничек впервые было сделано Fawcett и Porter в 1954 г. и дополнено Afzelius в 1959 г. Они представляют собой выросты клетки, центральную часть которых занимает аксонема, состоящая из девяти дублетов микротрубочек и двух отдельных микротрубочек в центре (формула 9 + 2). Вдоль всей длины микротрубочек расположены внутренние и внешние динеиновые ручки, участвующие в преобразовании химической энергии АТФ в механическую. Радиальные спицы между дублетами и центральной парой обеспечивают структурную устойчивость [11].

Эффективный МЦК возможен лишь при скоординированной работе ресничек и продукции слизи, адекватной как по количеству, так и по составу. Его нарушение является важным звеном в патогенезе ОРВИ, их клинических проявлений как в острый период, так и в период восстановления.

Ключевую роль в осуществлении МЦК играет также частота биения ресничек (ЧБР). По данным разных авторов, ЧБР респираторного тракта человека в норме составляет от 3 до 15,5 Гц, у детей — в пределах 9–15 Гц (табл.). По-видимому, такая неоднородность сведений связана с используемыми методами исследования и условиями среды.

Разброс результатов по возрасту осложняет сравнение данных. Большинство исследователей указывают, что с возрастом ЧБР снижается. Однако в некоторых работах было показано, что она не зависит от возраста. В периферических

Частота биения ресничек слизистой оболочки носа человека в норме

Источник	Частота биения ресничек, Гц	Комментарии
Косяков [и др.], 2008 [1]	8,2	СНР, взрослые
	7,1	ННР
Шиленкова, 2008 [2]	3,19 ± 1,71	ННР, 7–17 лет
	6,95 ± 2,36	СНР, 7–17 лет
Chilvers, O'Callaghan, 2000 [5]	13,2	ННР, 3 года — 38 лет, 37 °С
Chilvers, Rutman, O'Callaghan, 2003 [6]	12,8	ННР, 6 месяцев — 18 лет, 37 °С
	11,5	ННР, 18–45 лет, 37 °С
de Iongh, Rutland, 1995 [9]	9,6–15,3	1 год — 76 лет
di Benedetto [et al.], 1989 [22]	7,8 ± 0,4	ННР, 2 года — 15 лет, 22,5 °С
	7,3 ± 0,4	ННР, 20–35 лет, 22,5 °С
Jorissen, Willems, van der Schueren, 1998 [14]	7 ± 2,6	1 год — 76 лет
Low [et al.], 1984 [8]	14,3	37 °С
Rutland, Griffin, Cole, 1982 [17]	13,1 ± 1,9	ННР
Shaari [et al.], 2006 [16]	12,6 ± 2,9	Взрослые, 37 °С
Sisson, Yonkers, Waldman, 1995 [19]	9,4 ± 0,4; 9,8 ± 1,1	Взрослые, 37 °С
Yager, Chen, Dulfano, 1978 [24]	11 ± 1,3	23 °С
	13,8 ± 1,8	37 °С

Примечание. ННР — нижняя носовая раковина; СНР — средняя носовая раковина.

дыхательных путях ЧБР меньше, чем в полости носа, трахее и крупных бронхах. Понижение температуры приводит к замедлению движения ресничек, их максимальная двигательная активность в эксперименте наблюдалась при 37 °С.

Последствия воспалительного процесса

Острый воспалительный процесс вызывает грубые морфологические изменения слизистой оболочки и нарушение транспортной функции цилиарного эпителия. Отмечаются разрушение и слущивание эпителиальных клеток, ультраструктурные изменения реснитчатых клеток и самих ресничек, уменьшение двигательной активности мерцательного эпителия, что приводит к нарушению функции МЦС. Уже через несколько часов после начала острого вирусного ринита наблюдается резкое угнетение или прекращение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия. В этих условиях микроорганизмы, оседающие на слизистой оболочке, задерживаются на ее поверхности, инфицируют клетки и способствуют усугублению воспаления. Восстановление МЦК происходит в среднем через 3–6 недель после перенесенной ОРВИ. Однако не все микроорганизмы вызывают одинаковое повреждение цилиарного эпителия. У части детей на фоне слизисто-гнойного отделяемого из носа структура и функция цилиарного эпителия остаются в норме [7].

Особенно выраженное деструктивное действие оказывают вирусы гриппа и аденовирусы. В случае поражения риновирусами и респираторно-сентициальным вирусом явного гистологического повреждения цилиарного эпителия не происходит, однако независимо от гистопатологических изменений инфицирование назального эпителия приводит к острому воспалительному ответу, в ходе которого выделяются воспалительные цитокины и происходит инфильтрация слизистой оболочки воспалительными клетками. В результате ее воспаления и отека может произойти обструкция отверстий околоносовых пазух или евстахиевой трубы, что предрасполагает к развитию бактериального синусита или среднего отита.

Нарушения в работе мукоцилиарного аппарата на фоне действия повреждающих агентов (вирусов) носят вторичный характер (в отличие от врожденных первичных цилиарных дискинезий) и являются обратимыми. Ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо их полной неподвижностью, либо снижением ЧБР, либо изменением паттерна биения и исчезают после культивирования эпителия [18]. Наиболее часто встречаются дефекты периферических микротрубочек. К нарушениям функции ресничек могут приводить также метаболические изменения. Вторичные ультраструктурные дефекты иногда сохраняются до 12 недель после перенесенной ОРВИ [6].

Среди детей, часто болеющих ОРЗ, немалую долю составляют пациенты с аллергической патологией — аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Значение нарушений МЦС в патогенезе аллергических болезней органов дыхания также немаловажно.

МЦК играет большую роль в формировании и поддержании аллергического воспаления дыхательных путей. Он является одним из основных механизмов очищения последних от неспецифических триггерных факторов и аллергенов, а также продуктов гиперсекреторной деятельности клеток слизистой оболочки и подслизистых желез. При аллергическом рините происходят довольно выраженные изменения структуры и функции слизистой оболочки: метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, снижение количества клеток с подвижными ресничками в соскобе слизистой носа, потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой клетками воспаления, утолщение базальной мембраны, патологические изменения сосудов, выраженность которых напрямую зависит от длительности заболевания. Ультраструктурные изменения ресничек при данной нозологии неспецифичны. Наиболее частым морфологическим признаком в этом случае является потеря ресничек («облысение» эпителия). Изменение структуры слизистой

оболочки носа неизменно ведет к нарушению функций мерцательного эпителия и МЦК, снижая, таким образом, защиту всего респираторного тракта.

Методы изучения мукоцилиарного клиренса

Изучать МЦК можно различными методами, например при помощи сахаринового и угольного тестов, теста с окрашенными полимерными пленками, радиоаэрозольным методом, непосредственно изучая двигательную активность мерцательного эпителия в соскобах слизистых оболочек.

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

Препараты для лечения острых респираторных заболеваний

Учитывая важную роль нарушения МЦК в патогенезе ОРВИ, необходимо принимать во внимание влияние назначаемых лекарственных препаратов на функцию цилиарного эпителия. Следует избегать применения лекарственных средств, обладающих цилиотоксическим действием, так как это будет еще больше усугублять патологический процесс и затягивать выздоровление. Препараты должны положительно влиять на восстановление МЦК или, в крайнем случае, не оказывать негативного действия.

Лечение респираторных заболеваний, как правило, сводится к назначению симптоматической терапии. Этиотропная терапия в основном используется при гриппе и тяжелых ОРВИ и включает противовирусные препараты. Однако сложность выявления вируса гриппа в рутинной практике и необходимость раннего назначения лекарственных средств (в течение 48 часов после появления первых симптомов) ограничивают применение последних.

Важное место в лечении ринита, сопровождающего большинство случаев ОРВИ, отводится промыванию полости носа физиологическим раствором или изотоническими растворами морской воды. Изотонические растворы не оказывают повреждающего действия на эпителий, не угнетают ЧБР. Именно поэтому практически все доступные в настоящее время средства для промывания носа на основе морской воды или солевых растворов приведены к изотоническому состоянию. Физиологические солевые растворы (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера и др.), а также изотонические растворы на основе морской воды при регулярном применении оказывают положительное воздействие на состояние цилиарного эпителия.

При бронхите обязательны обильное теплое питье, массаж грудной клетки для улучшения дренажа бронхов и стимуляции кашлевого рефлекса. При сухом надсадном кашле назначают противокашлевые средства. При влажном кашле недопустимо применение препаратов, снижающих кашлевой рефлекс. Основное место в лечении бронхита отводится средствам, повышающим продуктивность кашля, — муколитикам (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.).

Они способствуют разжижению мокроты, повышению секреции ее жидкой части, выработке сурфактанта; стимулируют работу реснитчатого эпителия. Основным направлением действия препаратов данной группы является оптимизация реологических свойств секрета дыхательных путей, что может способствовать восстановлению нарушенного МЦК.

При оказании неотложной помощи детям с бронхообструктивным синдромом основу медикаментозного лечения составляют бронхолитические препараты короткого действия. Бронхолитики назначаются при обструктивном бронхите, бронхиолите, угрозе обострения или обострении бронхиальной астмы. Используют различные группы бронхолитиков: β_2 -агонисты, антихолинергические препараты, метилксантины. Способ доставки зависит от возраста ребенка и тяжести заболевания: β_2 -агонисты могут применяться в виде дозированных аэрозольных ингаляторов (со спейсером и без), растворов для ингаляции через небулайзер, внутрь.

При нетяжелых проявлениях бронхиальной обструкции и наличии трудноотделяемой мокроты на фоне ОРВИ эффективно назначение комплексных препаратов, содержащих муколитики и бронхолитики, например Аскорила экспекторанта, в состав которого входят сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин, рацементол. Компоненты препарата имеют бронхолитическое, муколитическое и отхаркивающее действие.

Сальбутамол как быстродействующий β_2 -агонист оказывает бронхолитическое действие, как и другие β -агонисты, стимулирует ЧБР. Этот эффект опосредуется повышением внутриклеточной концентрации цАМФ [12].

Бромгексин (и его активный метаболит амброксол) обладает выраженным муколитическим и отхаркивающим действием посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты. Кроме того, он стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов, продуцирующих сурфактант. В экспериментах на животных амброксол увеличивал ЧБР респираторного эпителия. Он также улучшает бронхиальный МЦК у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. В ряде экспериментальных работ было показано, что амброксол обладает выраженной антиоксидантной активностью, что может играть роль в защите легочной ткани от оксидативного стресса [3, 4, 15, 21, 23]. Данное лекарственное средство вызывает выраженное ингибирование перекисного окисления липидов, существенно снижает разрушение гиалуроновой кислоты под действием свободных радикалов, подавляет синтез супероксидного аниона, миелопероксидазы и эластазы фагоцитирующими клетками.

Амброксол обладает и противокашлевым эффектом, что связано с его местноанестезирующим действием. Данный эффект подтвержден в ходе пяти рандомизированных контролируемых исследований у взрослых пациентов, где было показано, что он значительно уменьшает боль в горле при рассасывании в полости рта, а также способен существенно снижать индуцированное гистамином сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей. Установлено, что амброксол способствует повышению концентрации различных антибиотиков (амоксциллина, цефуроксима, эритромицина) в бронхиальном секрете. Имеются данные о том, что он увеличивает проникновение амоксициллина в легочную ткань [10].

Гвайфенезин стимулирует секрецию жидкой части бронхиальной слизи, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, не имеет негативного влияния на ЧБР цилиарного эпителия [19].

Ментол (рацементол) оказывает мягкое спазмолитическое действие, обладает слабыми антисептическими свойствами.

По нашим данным, применение Аскорила экспекторанта у детей в возрасте от 2 до 10 лет с легким или средне-тяжелым течением ОРЗ имеет выраженное положительное влияние на течение заболевания как по оценке врачей, так и по результатам анкетирования родителей.

ОРЗ протекали с кашлем вследствие вовлечения в воспалительный процесс различных отделов респираторного тракта (ларингит, фарингит, трахеит, бронхит). Детям до 6 лет Аскорил экспекторант назначали по 5 мл (1 чайная ложка) 3 р/сут, от 6 до 10 лет — по 5–10 мл (1–2 чайные ложки) 3 р/сут. Наиболее эффективен препарат оказался при раннем назначении — с первых суток от начала заболевания. Продолжительность лечения составляла 7–10 дней в зависимости от динамики состояния пациентов.

У больных старше 6 лет оценивали ФВД по данным спирографии. У всех пациентов, в том числе у детей раннего возраста, для оценки ФВД проводили бронхофонографию. Данный метод позволяет оценить звуковые характеристики дыхания, отражающие нарушения проходимости дыхательных путей. Их изменения в диапазоне свыше 1200 Гц могут свидетельствовать о наличии бронхиальной обструкции.

У 15% детей клинические признаки данной патологии характеризовались кратковременными эпизодами одышки, приступами малопродуктивного кашля, небольшим количеством хрипов в легких. По данным спирографии легкие и умеренные проявления нарушения проходимости дыхательных путей были выявлены у 57% обследованных. По данным бронхофонографии повышенные показатели акустического компонента работы дыхания в высокочастотной части спектра (более 5000 Гц), свидетельствующие о наличии бронхиальной обструкции, были отмечены у 62% пациентов.

У детей, получавших Аскорил экспекторант, наблюдалась более выраженная положительная динамика, чем в группе сравнения, представители которой использовали только муколитик (бромгексин). Ко 2–3-му дню лечения кашель становился влажным, наблюдалось облегчение отхождения мокроты, к 6–7-му дню терапии у большинства детей симптомы исчезли ($p < 0,05$). У многих пациентов из группы сравнения выздоровление отмечалось к 9–10-му дню терапии. Таким образом, у детей, получавших Аскорил экспекторант, купирование дневного кашля отмечалось на 3–4 дня раньше ($p < 0,05$). Также на фоне терапии данным препаратом на 3–5 дней быстрее исчезал ночной кашель (к 5–6-му дню лечения, в группе сравнения — к 8–10-му дню; $p < 0,05$). Уменьшение кашля сопровождалось улучшением сна и эмоционального состояния, увеличением физической активности. Суммарная балльная оценка клинических симптомов на фоне лечения показала более быстрый эффект Аскорила экспекторанта по сравнению с обычным муколитиком. Положительная динамика клинических симптомов сопровождалась статистически значимым улучшением показателей бронхофонографии и спирографии, свидетельствующим о нормализации бронхиальной проходимости.

Состояние цилиарного эпителия у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями

Для регистрации, просмотра и хранения видеороликов движения ресничек мерцательного эпителия с целью оценки его функционального состояния использовали цифровой видеокомплекс, который состоял из светового микроскопа с тринокулярной насадкой, цифровой высокоскоростной видеокамеры для микроскопа, компьютера и специального программного обеспечения.

Соскобы мерцательного эпителия производили 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, переносили на предметное стекло, добавляли несколько капель физиологического раствора и покрывали покровным стеклом. Исследование выполняли в течение первых 15–30 минут после получения соскоба. 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.

Оценку функционального состояния мерцательного эпителия осуществляли по следующему алгоритму:

- оценка общей картины движения ресничек: число подвижных клеток в п/зр, характер их расположения — единичные, группами, пластами;
- подсчет средней и определение максимальной ЧБР;
- оценка синхронности и амплитуды движения ресничек;
- оценка характера движения (ундулирующий, маятникообразный, спастический).

Дальнейшее более детальное изучение (например, определение длины ресничек, их количества на клетке, угла отклонения, размера клеток и т. д.) может быть проведено с помощью специальных программ для морфометрического анализа.

У больных с ОРВИ наблюдалась довольно пестрая картина состояния цилиарного эпителия, что могло быть связано с различными этиологическими агентами, вызвавшими заболевания. Характерными особенностями цилиарного эпителия слизистой оболочки носа у данных детей, в том числе с заболеванием на фоне бронхиальной астмы и аллергического ринита, были:

- отсутствие подвижных ресничек более чем в 50% п/зр;
- большое количество слущенного эпителия;
- большое количество частично или полностью «оголенного» эпителия без ресничек («лысеющий» эпителий);
- часто встречающиеся конгломераты клеток в виде глобулы с «оголенным» эпителием (слущенный эпителий, свернувшийся в виде клубка);
- сохранение относительно синхронного движения ресничек в пласте клеток лишь в отдельных участках (не более 10%);
- движение ресничек лишь местами в большей части п/зр (отдельные подвижные клетки или группы клеток);
- часто патологический характер движения ресничек (маятникообразный, спастический или пульсирующий);
- асинхронное движение ресничек как на соседних клетках, так и на одной клетке;

- сниженная амплитуда движения;
- сбивчивый ритм движения.

Приведем несколько примеров нарушения функции цилиарного эпителия верхних дыхательных путей при ОРВИ.

Больная К., 7 лет, 1-й день ОРВИ, ринит, фарингит. В соскобе слизистой оболочки нижней носовой раковины — большое количество слущенных клеток (рис. 1). Большинство цилиарных клеток не имеют на поверхности ресничек («оголенные» клетки). Встречаются лишь единичные подвижные клетки. ЧБР — 5–6 Гц. Движение ресничек дискоординированное, спастическое.

Больная А., 12 лет, 4-й день ОРВИ, трахеобронхит, ринит. В соскобе слизистой оболочки нижней носовой раковины отмечается большое количество слущенного эпителия, свернувшегося в клубочки в виде глобул, ресничек нет, эпителий «оголенный» (рис. 2). Много слизи.

Мы исследовали функциональное состояние цилиарного эпителия слизистой оболочки носа у детей, получавших Аскорил экспекторант, на 3–5-й день ОРВИ и на 10–14-й день. У всех обследованных отмечено клиническое улучшение. В тех случаях, когда исходные изменения цилиарного эпителия не были выражены, на фоне лечения нарастало число клеток с подвижными ресничками, уменьшалось количество слущенного эпителия.

Заключение

Указанные изменения функции цилиарного эпителия могут поддерживать нарушения мукоцилиарного клиренса, что требует своевременной коррекции. Учитывая воздействие компонентов препарата Аскорил экспекторант (в частности, сальбутамола) на частоту биения ресничек цилиарного эпителия, а также влияние амброксола (как активного метаболита одного из компонентов препарата) на восстановление сурфактанта и реологию секрета дыхательных путей, можно предполагать, что данное лекарственное средство способно содействовать стабилизации и восстановлению мукоцилиарного клиренса при ОРВИ у детей.

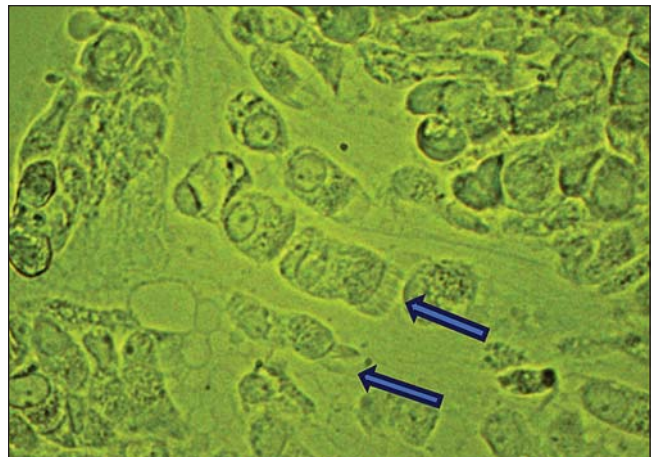


Рис. 1. Слущенный цилиарный эпителий, увеличение ×400. Фото И. В. Озерской

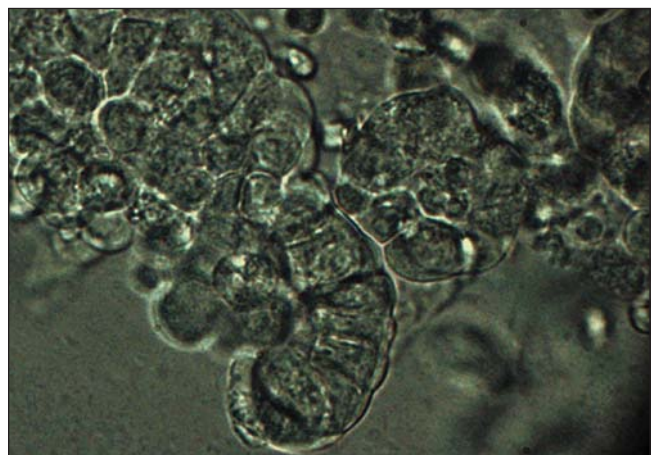


Рис. 2. «Оголенный» цилиарный эпителий без ресничек, свернувшийся в виде глобул, увеличение ×400. Фото И. В. Озерской

Резюме

Цель обзора — обобщить сведения о влиянии ОРВИ на состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей, о последствиях воспалительного процесса для мукоцилиарного клиренса (МЦК), а также о воздействии наиболее часто используемых лекарственных препаратов на функциональное состояние цилиарного эпителия.

Основные положения. Острый воспалительный процесс вызывает грубые морфологические изменения слизистой оболочки и нарушение транспортной функции цилиарного эпителия. Отмечаются разрушение и слущивание эпителиальных клеток, ультраструктурные изменения реснитчатых клеток и самих ресничек, уменьшение двигательной активности мерцательного эпителия, что приводит к нарушению МЦК.

Заключение. Учитывая важную роль нарушения МЦК в патогенезе ОРВИ, необходимо принимать во внимание влияние назначаемых лекарственных препаратов на функцию цилиарного эпителия.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), цилиарный эпителий, мукоцилиарный клиренс (МЦК), дети.

Summary

Objective of the Paper: To summarize the influence in pediatric patients of acute respiratory viral infections (ARVI) on ciliary epithelium in the upper respiratory tract; the impact of inflammation on the mucociliary clearance; and the effects of the most commonly used drugs on the functions of ciliary epithelium.

Key Points: Acute inflammation causes serious changes in morphology of the mucous membrane and affects the transport function of ciliary epithelium. This is associated with the destruction and desquamation of epithelial cells, changes in the ultrastructure of ciliary cells and cilia, and a decrease in ciliary beating, which results in the impairment of mucociliary clearance.

Conclusion: Impairment of mucociliary clearance plays an important role in the pathogenesis of ARVI. Thus, specialists should consider the effects of drugs on the ciliary epithelial function when making treatment decisions.

Keywords: acute respiratory viral infections (ARVI), ciliary epithelium, mucociliary clearance (MCC), pediatric patients.

Литература

1. Исследование цилиарной активности как метод экспертной оценки фармакологического воздействия на слизистую оболочку респираторного типа / С. Я. Косяков [и др.] // Рос. ринология. 2008. № 2. С. 44–45.
2. Шиленкова В. В. Острые и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 43 с.
3. Ambroxol inhibits endotoxin-induced lipid peroxidation in mice / D. Nowak [et al.] // Pol. J. Pharmacol. 1993. Vol. 45. № 3. P. 317–322.

4. Antioxidant function of ambroxol in mononuclear and polymorphonuclear cells in vitro / A. Gillissen [et al.] // *Lung*. 1997. Vol. 175. № 4. P. 235–242.
5. Chilvers M. A. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods / M. A. Chilvers, Ch. O'Callaghan // *Thorax*. 2000. Vol. 55. № 4. P. 314–317.
6. Chilvers M. A. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults / M. A. Chilvers, A. Rutman, Ch. O'Callaghan // *Thorax*. 2003. Vol. 58. № P. 333–338.
7. Ciliary abnormalities in respiratory disease / R. M. Buchdahl [et al.] // *Arch. Dis. Child*. 1988. Vol. 63. № 3. P. 238–243.
8. Ciliary beat frequency of human respiratory tract by different sampling techniques / P. M. Low [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis*. 1984. Vol. 130. № 3. P. 497–498.
9. de Jongh R. U. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis, and primary ciliary dyskinesia / R. U. de Jongh, J. Rutland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995. Vol. 151. № 5. P. 1559–1567.
10. Effect of mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases / F. Frascini [et al.] // *Cur. Ther. Res*. 1988. Vol. 43. № 4. P. 734–742.
11. Fawcett D. W. A study of the fine structure of ciliated epithelia / D. W. Fawcett, K. R. Porter // *J. Morphol*. 1954. Vol. 94. № 2. P. 221–281.
12. Hermens W. A. The influence of drugs on nasal ciliary movement / W. A. Hermens, F. W. Merkus // *Pharm. Res*. 1987. Vol. 4. № 6. P. 445–449.
13. Herzon F. S. Nasal ciliary structural pathology // *Laryngoscope*. 1983. Vol. 93. № 1. P. 63–67.
14. Jorissen M. Nasal ciliary beat frequency is age independent / M. Jorissen, T. Willems, B. van der Schueren // *Laryngoscope*. 1998. Vol. 108. № 7. P. 1042–1047.
15. Oxidative and anti-oxidative effects of ambroxol on acute hydrochloric acid-induced lung injury in rats / S. P. Zhao [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 586–588.
16. Regional analysis of sinonasal ciliary beat frequency / J. Shaari [et al.] // *Am. J. Rhinol*. 2006. Vol. 20. № 2. P. 150–154.
17. Rutland J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways / J. Rutland, W. M. Griffin, P. J. Cole // *Am. Rev. Respir. Dis*. 1982. Vol. 125. № 1. P. 100–105.
18. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract / B. Bertrand [et al.] // *Acta. Otorhinolaryngol. Belg*. 2000. Vol. 54. № 3. P. 309–316.
19. Sisson J. H. Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers / J. H. Sisson, A. J. Yonkers, R. H. Waldman // *Chest*. 1995. Vol. 107. № 3. P. 747–751.
20. Sleight M. A. Movement and coordination of tracheal cilia and the relation of these to mucus transport // *Prog. Clin. Biol. Res*. 1982. Vol. 80. P. 19–24.
21. Stetinová V. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol / V. Stetinová, V. Herout, J. Kvetina // *Clin. Exp. Med*. 2004. Vol. 4. № 3. P. 152–158.
22. The effect of dibutyryl-cyclic AMP on the ciliary activity of human respiratory epithelium in vitro / G. di Benedetto [et al.] // *Proc. Physiol. Soc. — St. Georges meeting*. 1989.
23. The inhibitory effect of ambroxol on hypochlorous acid-induced tissue damage and respiratory burst of phagocytic cells / Y. Cho [et al.] // *Eur. J. Pharmacol*. 1999. Vol. 383. № 1. P. 83–91.
24. Yager J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium / J. Yager, T. M. Chen, M. J. Dulfano // *Chest*. 1978. Vol. 73. № 5. P. 627–633. ■

Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

Е. Б. Павлинова, Н. А. Геппе

Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: Role of Polymorphism in Antioxidant Enzyme Genes

Е. В. Pavlinova, N. A. Geppe

Блезни легких занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей. С неонатальным периодом связана такая патология легких, как бронхолегочная дисплазия (БЛД), формирующаяся преимущественно у недоношенных детей и имеющая хроническое течение. Проблема БЛД является актуальной в педиатрии, и в частности в детской пульмонологии. Это связано с тем, что данная патология является наиболее распространенной формой среди хронических заболеваний легких в раннем возрасте и второй по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства [1].

Патогенез БЛД многофакторный. Хорошо известны основные риски ее развития: повреждение легких при ИВЛ, незрелость легочной ткани, недостаточность антиоксидантной защиты, внутриутробная и постнатальная инфекции [5].

В связи с развитием перинатальных технологий и улучшением оказания помощи глубоконедоношенным детям (применение препаратов сурфактанта, современные методики ИВЛ) ятрогенные причины развития БЛД максимально предупреждены, однако количество пациентов, страдающих данным заболеванием, не становится меньше [2]. Поэтому главную роль отводят эндогенным факторам риска, к которым, в частности, относится генетическая предрасположенность [3].

В последнее время был проведен ряд исследований по выявлению генов-кандидатов, вызывающих при БЛД нарушения на уровне антиоксидантной и иммунной систем защиты организма, функционирования сосудистой системы легких и системы продукции белков сурфактанта [10, 18]. Одним из перспективных направлений является определение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов.