

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МУКОЦИЛИАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

М.Т.Луценко, А.Н.Одиреев, Ю.М.Перельман, М.И.Шматок

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

## РЕЗЮМЕ

Проведен анализ причин снижения активности мукоцилиарного клиренса у 140 больных бронхиальной астмой. Всем пациентам выполнено клинико-функциональное обследование, биопсия слизистой оболочки бронхов с исследованием морфологической структуры слизистой и функциональной активности реснитчатого эпителия, изучение вязкоэластических свойств секрета бронхов и биохимического состава гликозамингликанов в бронхиальном секрете. Установлено, что по мере нарастания тяжести заболевания у больных бронхиальной астмой отмечаются выраженные морфофункциональные изменения, особенно в нижних отделах бронхиального дерева. На фоне хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов усиливается рост соединительной ткани, что приводит к снижению количества мелких кровеносных сосудов и формированию тканевой жидкости. В эпителии слизистой происходит перестройка эпителиального слоя: снижается количество бокаловидных клеток, секретирующих жидкий секрет. У больных тяжелой бронхиальной астмой в просвете бронхов увеличивается количество хондроитинсульфатов и снижается содержание гиалуроновой кислоты и гепарина, что повышает вязкость бронхиального секрета. Оставшиеся мерцательные клетки теряют свои реснички и в 50% случаев погибают. В просвете бронха создается ситуация пониженной активности эскалации секрета во внешнюю среду.

*Ключевые слова:* этиопатогенез, бронхиальная астма, мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная недостаточность.

## SUMMARY

## ETIOPATHOGENESIS OF MUCOCILIARY INSUFFICIENCY IN BRONCHIAL ASTHMA

M.T.Lutsenko, A.N.Odireev, J.M.Perelman, M.I.Shmatok

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The analysis of the causes of mucociliary clearance decrease in 140 patients with bronchial asthma was done. All the patients had clinical-functional examination, biopsy of bronchi mucosa with the study of morphological structure of mucous and functional activity of respiratory cilia, the study of viscoelastic properties of bronchi secretion and biochemical composition of glycosaminoglycans in the bronchial secretion. It was

found out that the more severe the disease was, the more intensive morphofunctional changes, especially in the low parts of the bronchial tree, there were in the patients with bronchial asthma. Against the chronic inflammatory process the growth of the conjunctive tissue increases in bronchi mucosa, which leads to the decrease of the number of tiny blood vessels and to the formation of tissue liquid. In the mucosa epithelium there is the alteration of the epithelium layer: the number of beaker cells secreting the liquid secretion decreases. In bronchi lumen in the patients with severe bronchial asthma the number of chondroitin sulfate grows and the contents of hyaluronic acid and heparin decreases, which increases the viscosity of bronchial secretion. The rest ciliary cells lose cilia and die in 50% of cases. In the bronchial lumen the situation of low activity of secretion escalation into the outside is created.

*Key words:* etiopathogenesis, bronchial asthma, mucociliary clearance, mucociliary insufficiency.

В патогенезе нарушения бронхиальной проходимости лежат многие факторы, среди которых большое значение имеет состояние атмосферного воздуха окружающей среды [6]. Дальневосточный регион относится к территориям со сложными климатическими условиями, связанными с резкими суточными колебаниями температуры, а также сочетанием высокой влажности и низких температур, что оказывает неблагоприятное влияние на организм человека [1, 3, 4]. Нарушение бронхиальной проходимости происходит вследствие активации холинэргических механизмов вегетативной нервной системы, приводящей к усилению бронхоспастических реакций, нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК) и формированию мукоцилиарной недостаточности (МЦН) [14]. Попытки регулировать освобождение бронхиального дерева от накопившегося секрета при тяжелых заболеваниях дыхательной системы заставляет исследователей разрабатывать различные методы активизации МЦК как медикаментозного, так и немедикаментозного характера, в том числе и с применением лазерного облучения слизистой оболочки дыхательных путей [5, 8, 13, 14]. Основные усилия при этом направлены на активизацию двигательной активности мерцательного эпителия бронхиального дерева, которая зависит как от общего состояния кардиореспираторной системы организма, так и от строения реснитчатого аппарата, имеющего в своей основе фосфолипидное строение [7, 15].

В последние годы большое внимание уделяется изучению характера работы реснитчатого эпителия в зависимости от качественного состава бронхиального секрета. На этой основе разработаны новые методы оценки состояния секрета бронхов в зависимости от

характера метаболической работы слизистой дыхательных путей [9, 10, 11].

Большое значение в оценке МЦК имеет состав гликозаминогликанов (ГАГ), вырабатываемых в просвет бронхов, от чего во многом зависит интенсивность двигательной активности ресничек мерцательного эпителия.

Цель исследования – провести параллельное изучение состава ГАГ бронхиального секрета, вязкоэластических свойств секрета бронхов и двигательной активности мерцательного эпителия при бронхиальной астме (БА).

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 140 больных смешанной формой БА (J 45.8), в том числе 40 пациентов с легким персистирующим течением астмы, 60 – с БА средней степени тяжести, 40 – с тяжелой астмой. Диагноз БА и степень тяжести заболевания были выставлены в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами (GINA). Обследование пациентов проводили в условиях пульмонологического отделения клиники ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в период обострения заболевания, при снижении интенсивности клинических симптомов и достижении частичного фармакотерапевтического контроля астмы. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения. Критерием отбора пациентов служили отсутствие общих противопоказаний для проведения функциональных и эндоскопических исследований, тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, а также полное согласие больного и осознание цели обследования. Все пациенты подписывали протокол информированного согласия.

В контрольную группу были включены 20 практически здоровых добровольцев. При отборе лиц для контрольной группы пользовались следующими критериями: отсутствие жалоб со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем, отсутствие легочных заболеваний в анамнезе, отсутствие физикальных данных, подтверждающих легочную или сердечно-сосудистую патологию, нормальные показатели спирографии, отсутствие изменений в легких по данным крупнокадровой флюорографии грудной клетки.

Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате Ultrascreen (Erich Jaeger, Германия). Вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Использовались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% выдыхаемой ЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>). Все параметры выражались в процентном отношении к должным величинам.

С целью уточнения механизмов обструкции, определения обратимого и выделения необратимого компонента обструктивных нарушений выполняли

ингаляционные бронходилатационные пробы с применением фенотерола (беротек) и ипратропиума бромидом (атровент). Для проведения пробы использовали дозированные аэрозоли для ингаляций. О нарушении бронхиальной проходимости судили по уменьшению функциональных признаков обструкции после ингаляции этих препаратов. Контрольные функциональные исследования проводили до и через 15 мин после ингаляции беротека и через 30 минут – при пробе с атровентом. Рассчитывались изменения абсолютных значений показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха и относились в процентах к исходной величине ( $\Delta$ , %). Оценка результатов пробы проводилась на основе границ нормы, разработанных при обследовании здоровых людей. Пробы считались положительными при увеличении ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10% от исходной величины.

Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева проводили при помощи бронхоскопии, которая выполнялась под местной анестезией. Забор биопсийного материала со слизистой оболочки среднедолевого бронха и сегментарных бронхов базальной пирамиды нижней доли правого легкого осуществлялся через инструментальный канал бронхоскопа. Биопсийный материал изучался как на полутонких срезах (фиксация глутаральдегидом с последующей заливкой), так и после фиксации в спирт-формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы исследовали после окраски гематоксилином Бёмера-эозином, по Ван Гизону, Ван-Дуйну, методом люминесцентной микроскопии. Для выявления ГАГ применяли окрашивание срезов 0,5% раствором метиленового синего при pH 1,0. Прижизненное изучение подвижности ресничек мерцательного эпителия проводили путем помещения биоптата со шпоры среднедолевого бронха в специальную камеру с питательной жидкостью Хенкса при комнатной температуре на микроскоп Micros MC-10 (Австрия) и исследовали на телекамере Sony SK-2134 AIR (Япония) с помощью компьютера.

Трахеобронхиальный секрет исследовали методом изучения реологических свойств жидкостей по динамике утончения капиллярной нити. Во время бронхоскопии проводили забор бронхиального содержимого при помощи силиконового катетера из бронхов базальной пирамиды правого легкого, после чего секрет помещали в камеру для изучения вязкоэластических свойств. Контролируемым параметром являлась характеристика времени релаксации ( $\tau$ ), отражающая интегральные свойства вязкоэластических свойств бронхиального секрета [2].

Строение и энергетическая активность ресничек мерцательного эпителия изучалась гистохимическим методом на сукцинатдегидрогеназу. Биохимический состав ГАГ в бронхиальном секрете исследовали методом гель-электрофореза на аппарате Bio Doc Analyze (Германия).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики.

**Результаты исследования и их обсуждение**

В процессе многолетней работы накопились данные, раскрывающие течение заболевания у больных БА. В ходе проведенных исследований было установ-

лено, что у большей части больных (свыше 69%) при поступлении в стационар выявлялись значительные нарушения бронхиальной проходимости. У 31% эти изменения были умеренными (табл. 1).

**Таблица 1**

**Показатели функции внешнего дыхания у больных БА и здоровых лиц (% от долж.)**

Показатели	Контроль	Степень тяжести БА			P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
		Легкая	Средняя	Тяжелая			
ЖЕЛ	103,0±2,0	94,9±3,7 p>0,05	82,5±3,9 p<0,001	69,1±4,2 p<0,001	<0,05	<0,001	<0,05
ФЖЕЛ	99,4±2,2	92,3±3,0 p>0,05	75,5±4,0 p<0,001	64,2±3,8 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
ОФВ <sub>1</sub>	93,0±2,4	83,5±4,3 p>0,05	64,5±4,1 p<0,001	45,7±4,4 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
ИВТ	92,2±2,1	86,1±3,6 p>0,05	75,2±5,3 p<0,01	63,2±5,0 p<0,001	>0,05	<0,01	>0,05
ПОС	95,5±3,3	84,6±5,0 p>0,05	66,5±3,8 p<0,001	46,3±5,2 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
МОС <sub>25</sub>	93,0±5,4	71,2±5,0 p<0,01	52,4±3,0 p<0,001	40,2±4,3 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
МОС <sub>50</sub>	87,8±4,2	64,3±5,8 p<0,01	45,2±3,3 p<0,001	36,2±3,0 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05
МОС <sub>75</sub>	84,9±5,2	56,2±5,0 p<0,001	40,6±2,5 p<0,001	32,4±2,9 p<0,001	<0,01	<0,001	<0,05

*Примечание:* здесь и далее p – уровень значимости различий по отношению к здоровым лицам; здесь и в следующей таблице p<sub>1</sub> – уровень значимости различий средних значений показателей между группами больных с легким течением БА и астмой средней степени тяжести, p<sub>2</sub> – между группами больных с легким течением БА и тяжелой астмой, p<sub>3</sub> – между группами больных БА средней степени тяжести и тяжелой астмой.

При оценке средних параметров, характеризующих объемы легких, у больных с легким течением БА достоверного снижения ЖЕЛ и ФЖЕЛ в сравнении с показателями здоровых лиц установлено не было. Не отличались от значений, зафиксированных у здоровых лиц и средние показатели интегрального индикатора обструкции дыхательных путей – ОФВ<sub>1</sub>. Вместе с тем, уже у пациентов с легким течением астмы установлено достоверное снижение параметров, характеризующих бронхиальную проходимость на уровне крупных, средних и, особенно, мелких бронхов. У больных средне-тяжелой и тяжелой астмой показатели функций внешнего дыхания были значительно снижены в сравнении со здоровыми лицами. Хотя достоверное нарастание бронхиальной обструкции отмечалось уже при переходе от легкой тяжести БА к средней, наиболее выраженное снижение функциональных параметров бронхиальной проходимости наблюдалось у больных тяжелой БА и астмой средней тяжести. У больных тяжелой БА зафиксировано более выраженное снижение показателей бронхиальной проходимости, по всей видимости, обусловленное более тяжелыми воспалительными и морфологическими изменениями в дыхательных путях в сочетании с бронхиальной гиперреактивностью и гладкомышечным

спазмом.

С целью определения реактивности дыхательных путей всем больным проводились бронходилатационные пробы (табл. 2).

Частичная обратимость бронхиальной обструкции на всех стадиях заболевания отражает ключевую роль бронхиальной гиперреактивности в формировании нарушений бронхиальной проходимости при БА. Во всех группах наибольшая величина прироста скоростных показателей форсированного выдоха была получена в пробе с фенотеролом с максимальной величиной на уровне мелких бронхов. Сохранение бронходилатационной реакции в ответ на β<sub>2</sub>-адренергический стимул при среднетяжелой и тяжелой астме свидетельствует, что наряду с процессами ремоделирования бронхиальной стенки, в большей степени характерными для ХОБЛ и связанными со структурной перестройкой, сохраняется мощный сократительный потенциал гладкой мускулатуры.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при тяжелой форме заболевания БА образуется тяжелая обструкция дистальных отделов бронхиальных путей, которая приводит к выраженным морфофункциональным изменениям в слизистой оболочке бронхов. Уже при БА средней тяжести отме-

чаются глубокие морфофункциональные изменения в слизистой оболочке средних и мелких бронхов. При нарастании в организме большого количества интерлейкинов – TNF $\alpha$ , IL-2, IL-5, эпителий слизистой оболочки начинает перестраиваться в сторону снижения количества клеток мерцательного эпителия, а также числа бокаловидных клеток, которые вырабатывают в норме большое количество слизи жидкой консистенции [5]. Изменения происходят не только в количественном снижении жидкого секрета, но и в нарастании в секрете содержания хондроитинсульфа-

тов (табл. 3). Это подтверждается изучением состава ГАГ бронхиального секрета с помощью гель-электрофореза. При тяжелой форме БА, в связи с нарастанием в слизистой оболочке бронхов количества соединительной ткани, число мелких кровеносных сосудов резко снижается, что приводит к нарушению формирования тканевой жидкости, циркулирующей через утолщенный базальный слой слизистой оболочки, что еще больше увеличивает вязкость содержимого бронхов (рис. 1, 2).

Таблица 2

**Реакция дыхательных путей у больных БА на ингаляцию фенотерола и ипратропиума бромидом (в % от исх. величины)**

Показатели	Степень тяжести БА			p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	Легкая	Средняя	Тяжелая			
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	$\frac{17,8 \pm 3,8}{10,2 \pm 2,9}$	$\frac{32,0 \pm 4,2}{28,9 \pm 7,1}$	$\frac{51,1 \pm 8,5}{39,7 \pm 9,0}$	$\frac{<0,05}{<0,01}$	$\frac{<0,001}{<0,05}$	$\frac{<0,05}{>0,05}$
$\Delta$ ПОС	$\frac{18,3 \pm 3,5}{12,5 \pm 4,0}$	$\frac{30,8 \pm 4,0}{33,4 \pm 9,2}$	$\frac{60,3 \pm 9,0}{36,7 \pm 11,1}$	$\frac{<0,05}{<0,05}$	$\frac{<0,001}{<0,05}$	$\frac{<0,05}{>0,05}$
$\Delta$ МОС <sub>25</sub>	$\frac{41,2 \pm 9,3}{24,4 \pm 10,1}$	$\frac{67,7 \pm 9,4}{69,3 \pm 14,2}$	$\frac{71,9 \pm 12,2}{53,8 \pm 10,6}$	$\frac{<0,05}{<0,05}$	$\frac{<0,05}{<0,05}$	$\frac{>0,05}{>0,05}$
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	$\frac{42,5 \pm 5,3}{23,0 \pm 5,6}$	$\frac{66,8 \pm 10,3}{26,2 \pm 10,9}$	$\frac{65,1 \pm 9,2}{41,8 \pm 7,5}$	$\frac{<0,05}{>0,05}$	$\frac{<0,05}{<0,05}$	$\frac{<0,05}{>0,05}$
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	$\frac{39,9 \pm 10,2}{18,6 \pm 6,2}$	$\frac{76,8 \pm 15,2}{61,4 \pm 16,0}$	$\frac{82,4 \pm 18,2}{38,5 \pm 7,7}$	$\frac{<0,05}{<0,05}$	$\frac{<0,05}{<0,05}$	$\frac{>0,05}{>0,05}$

Примечание: в числителе – проба с фенотеролом; в знаменателе – проба с ипратропиума бромидом.

Таблица 3

**Содержание ГАГ в бронхиальном секрете у больных БА и здоровых лиц (в %)**

Исследуемые группы	Виды ГАГ в бронхиальном секрете					
	Гиалуроновая кислота	Гепарин-сульфат	Гепарин	Хондроитин-4-сульфат	Хондроитин-6-сульфат	Кератин-сульфат
Контроль	7,85 $\pm$ 1,31	23,05 $\pm$ 1,20	25,00 $\pm$ 1,20	19,60 $\pm$ 0,80	15,90 $\pm$ 0,45	6,10 $\pm$ 0,45
Легкое течение БА	6,76 $\pm$ 1,89 p<0,01	14,37 $\pm$ 2,50 p<0,01	19,20 $\pm$ 1,30 p<0,01	31,04 $\pm$ 0,85 p<0,001	21,55 $\pm$ 0,60 p<0,001	7,80 $\pm$ 0,41 p<0,01
БА средней тяжести	5,90 $\pm$ 0,95 p<0,001	13,90 $\pm$ 1,80 p<0,001	19,15 $\pm$ 1,80 p<0,01	25,30 $\pm$ 1,30 p<0,001	25,90 $\pm$ 0,50 p<0,001	8,20 $\pm$ 0,75 p<0,01
Тяжелое течение БА	5,35 $\pm$ 1,23 p<0,001	14,15 $\pm$ 1,05 p<0,001	13,50 $\pm$ 0,90 p<0,001	31,92 $\pm$ 1,30 p<0,001	27,85 $\pm$ 0,54 p<0,001	8,50 $\pm$ 0,61 p<0,01

Таким образом, основной причиной, нарушающей двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, становится резкое уменьшение в секрете бронхов ГАГ гепаринового и гиалуронового профиля, от которых зависит снижение вязкости мокроты, и нарастание количества хондроитинсульфатов, препятствующих свободному движению ресничек. Можно с уверенностью сделать предположение, что при сложившейся морфофункциональной ситуации в бронхиальных путях, секрет уже на уровне субсегментарных бронхов, по мере снижения поступления в просвет

бронхиального дерева через слизистую оболочку гиалуроновых кислот и гепарина, будет приобретать более вязкий характер. Это подтверждается проведенными опытами. Так, при легкой степени тяжести БА средние значения времени релаксации нити секрета составляют не выше 0,036 $\pm$ 0,007 с, при средней степени тяжести БА эти показатели вырастают до 0,042 $\pm$ 0,006 с, а при тяжелой форме заболевания – до 0,076 $\pm$ 0,015 с (контроль – 0,014 $\pm$ 0,006 с). Параллельно с этим в секрете бронхов нарастает количество хондроитинсульфатов (табл. 4).

Таблица 4

Изменение вязкости секрета бронхов по мере увеличения поступления в секрет хондроитинсульфатов

Исследуемые группы	Хондроитин-4-сульфат, %	Хондроитин-6-сульфат, %	Время релаксации, с
Контроль	19,60±0,80	15,90±0,45	0,014±0,006
Легкое течение БА	31,04±0,85 p<0,001	21,55±0,60 p<0,001	0,036±0,007 p<0,01
БА средней тяжести	28,30±1,30 p<0,001	25,90±0,50 p<0,001	0,042±0,006 p<0,001
Тяжелое течение БА	31,92±1,30 p<0,001	27,85±0,54 p<0,001	0,076±0,015 p<0,001

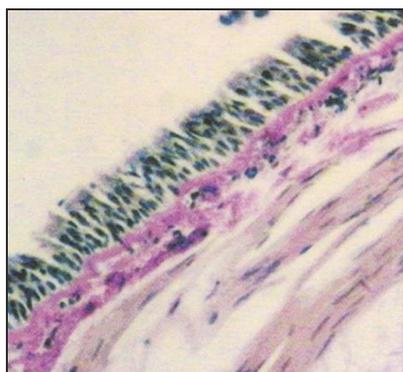


Рис. 1. Слизистая оболочка бронха больного БА. Переходная стадия от средней степени тяжести к тяжелой. Усиливается обструкция мелких бронхов в связи с нарастанием под эпителием слизистой оболочки соединительной ткани. Окраска гематоксилином Бёмера-эозином. Увеличение: 10×40.

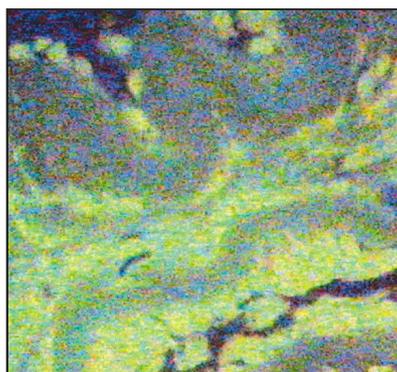


Рис. 2. Слизистая оболочка бронха больного БА при тяжелой форме заболевания. Резкое увеличение базального слоя. Люминесцентная микроскопия. Увеличение: 10×40.

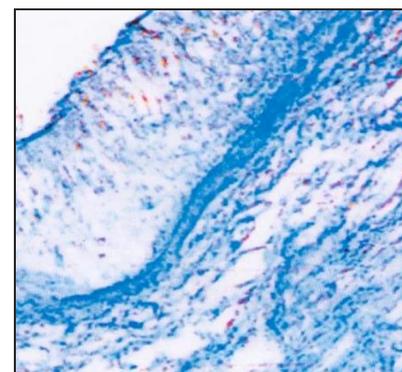


Рис. 3. Слизистая оболочка бронха при легкой степени тяжести БА. Базальный слой интенсивно окрашен 0,5% раствором метиленового синего при pH 1,0 на гиалуроновые кислоты и гепарин. Увеличение: 10×40.

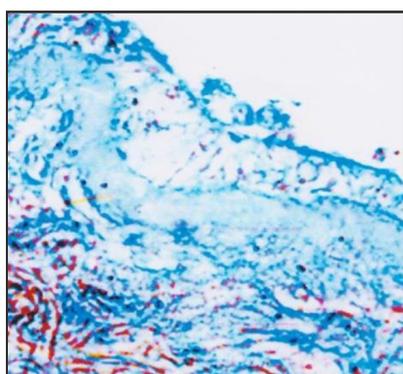


Рис. 4. Слизистая оболочка бронха при тяжелой форме БА. Базальный слой слабо окрашен 0,5% раствором 0,5% метиленового синего при pH 1,0. Содержание полимерных белков, включающих хондроитинсульфаты, увеличивается как в соединительной ткани, так и между эпителиальными клетками. Увеличение: 10×100.

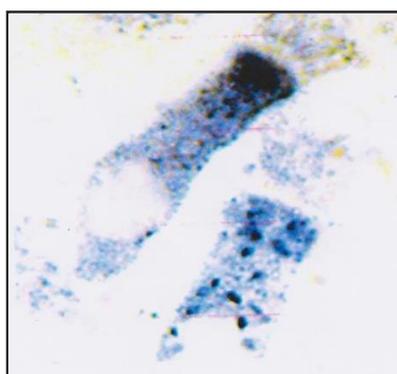


Рис. 5. Мерцательные клетки слизистой оболочки бронхов у здоровых лиц. Клетка на апикальном полюсе содержит множество ресничек. Вблизи базальных телец активная реакция на сукцинатдегидрогеназу. Реакция на сукцинатдегидрогеназу по Шелтон-Шнейдеру. Увеличение: 10×100.

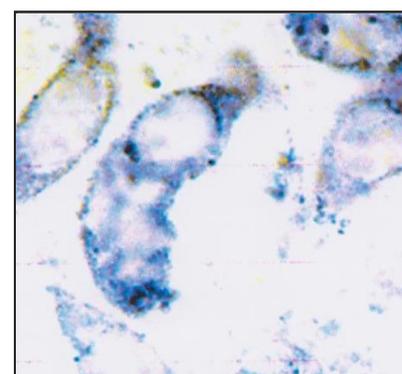


Рис. 6. Мерцательные клетки в лаважной жидкости у больного тяжелой формой БА. Реснички у большинства клеток отсутствуют. Интенсивность реакции на сукцинатдегидрогеназу резко снижена. Реакция на сукцинатдегидрогеназу по Шелтон-Шнейдеру. Увеличение: 10×100.

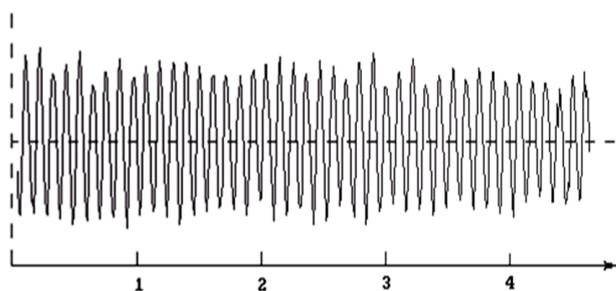


Рис. 7. Запись мерцательной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов у здорового добровольца. Частота биения ресничек – 11,1 Гц. Здесь и далее: ось абсцисс – время (с), ось ординат – амплитуда колебаний.

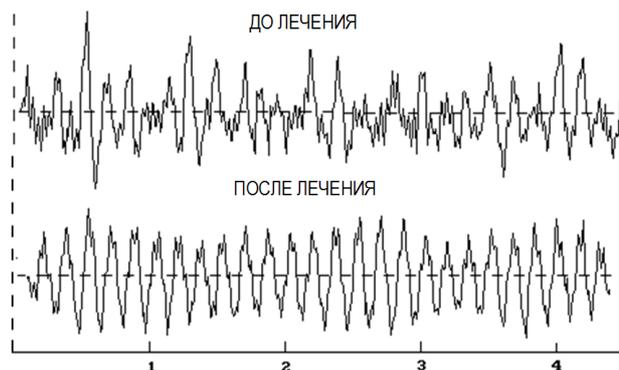


Рис. 8. Запись мерцательной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов у больного с легким течением БА. Частота биения ресничек – 4,3 Гц. После проведенного курса лечения зафирлукастом частота биения ресничек возрастает до 6,3 и становится стабильной.

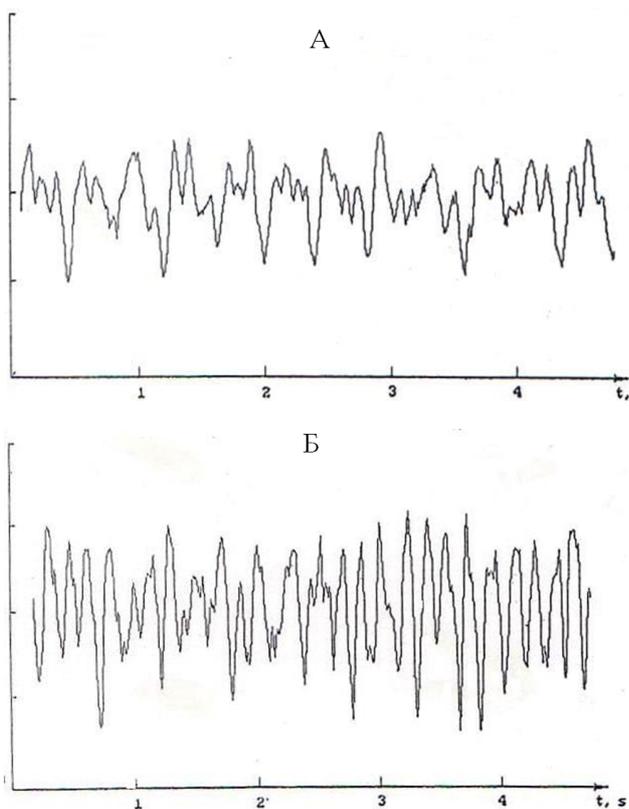


Рис. 9. Запись мерцательной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов у больного БА средней степени тяжести. А – до лечения (частота биения ресничек 3,5 Гц); Б – после лечения зафирлукастом (частота биения ресничек 5,6 Гц).

Прибегнув к методу метахромазии, мы должны видеть интенсивно окрашенными в голубой цвет в растворе 0,5% метиленовой сини при рН 1,0 структуры, содержащие гиалуроновую кислоту и гепарин. Однако если в контроле и при легкой степени тяжести БА базальный слой интенсивно выявляется метиленовым раствором при рН 1,0 (рис. 3), то по мере усиления степени тяжести заболевания базальный слой слизистой оболочки бронхов становится слабо окрашенным (рис.

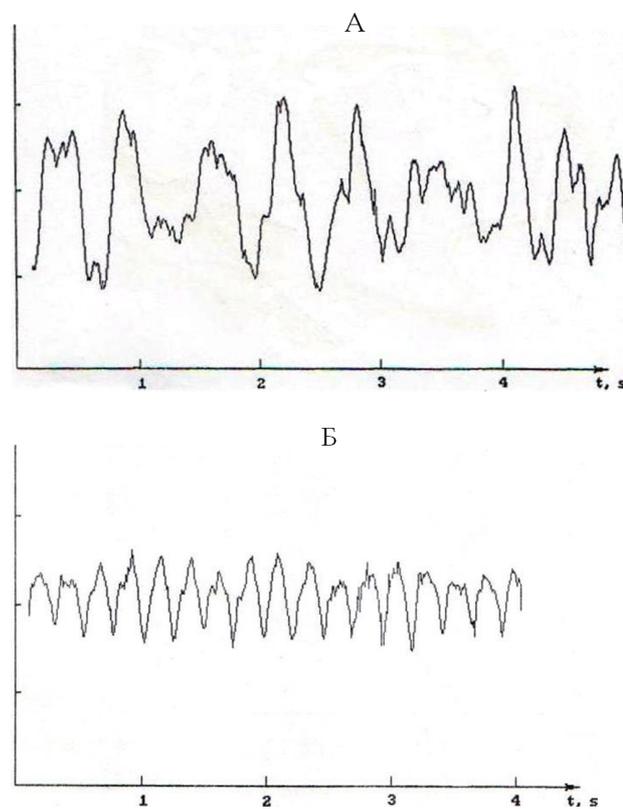


Рис. 10. Запись мерцательной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов у больного тяжелой БА. А – до лечения (частота биения ресничек 1,5 Гц); Б – после лечения зафирлукастом (частота биения ресничек 4,2 Гц).

4), что свидетельствует о резком снижении выработки гепарина и гиалуроновой кислоты клетками соединительной ткани. Красным цветом окрашены только структуры, содержащие хондроитинсульфаты.

Этим и объясняется, что секрет бронхов у больных тяжелой формой БА становится более вязким, а работа реснитчатого аппарата мерцательных клеток резко подавляется. В такой ситуации реснитчатые клетки при тяжелом и даже среднетяжелом течении БА резко от-

личаются по своим морфофункциональным свойствам. При снижении двигательной активности до 50% мерцательных клеток встречаются в бронхиальной лаважной жидкости с деформированными ресничками или их совсем теряют. Активность их энергетической деятельности резко снижается, что подтверждается низким уровнем реакции на сукцинатдегидрогеназу (рис. 5, 6).

При перестройке эпителия слизистой оболочки и трансформации ГАГ, в бронхиальном секрете отмечается снижение активности мерцательного эпителия, что играет основную роль в формировании МЦН и является явным функциональным показателем, характеризующим недостаточность эскалаторной функции мукоцилиарной системы. Средняя частота биения ресничек мерцательного эпителия у здоровых лиц колебалась от 9 до 13 Гц (рис. 7).

Следует отметить, что у пациентов со средней степенью тяжести БА и, особенно, при тяжелой форме астмы почти в 20% случаев на поверхности слизистой можно встретить участки, лишенные двигательной активности ресничек мерцательных клеток.

Анализируя рисунки, отражающие биение ресничек у больных БА, можно отметить различные нарушения (рис. 8-10). Так, у лиц со средней степенью тяжести течения астмы часто встречается снижение частоты колебания ресничек до 4-5 Гц, а у больных с тяжелой БА этот показатель доходит до 2-3 Гц. В среднем частота колебания ресничек составляла у больных с легким течением астмы  $4,62 \pm 0,42$  Гц, средней степени тяжести –  $3,31 \pm 0,35$  Гц, тяжелой БА –  $2,27 \pm 0,14$  Гц, тем самым двигательная активность ресничек статистически достоверно ухудшалась при переходе от астмы легкого течения к тяжелой. Ежедневный прием больными в составе комбинированной ингаляционной кортикостероидной терапии антагониста лейкотриеновых рецепторов зафирлукаста (Аколат, «AstraZeneca», Великобритания) в стандартной суточной дозе 40 мг в течение 12 недель сопровождался снижением функциональных проявлений МЦН (рис. 8-10).

### Заключение

Таким образом, эффективность МЦК у больных БА зависит от комплекса нарушений морфофункционального состояния дыхательных путей. Наряду с нарастанием бронхиальной обструкции, в нижних отделах дыхательных путей происходит морфологическая перестройка слизистой оболочки, приводящая к стимуляции роста соединительнотканых элементов. Это нарушает трофику всей слизистой оболочки вследствие снижения количества мелких кровеносных сосудов, питающих слизистую и формирующих транспорт тканевой жидкости в просвет бронхов. При этом снижается продукция гепариновых элементов и гиалуроновой кислоты в просвет бронхиального дерева, что существенно увеличивает вязкость секрета и подавляет структуру реснитчатого аппарата слизистой. Число мерцательных клеток при этом резко уменьшается. Все вместе взятое становится причиной формирования вязкой консистенции секрета в бронхах и затрудняет его

эскалацию во внешнюю среду.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Пригорнев В.Б. Состояние и перспективы развития пульмонологической помощи населению на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.27. С.7–8.
2. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания / В.П.Колосов, В.А.Добрых, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.
3. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты / В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, П.Ф.Кику, Е.В.Полянская. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.
4. Луценко М.Т., Самсонов В.П. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.2. С.1–9.
5. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии / М.Т.Луценко, В.Б.Приходько, А.Н.Одиреев, А.А.Галигберов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.49–53.
6. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика органов дыхания в зависимости от экологических условий окружающей среды // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.22. С.33–36.
7. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. Благовещенск: АМГУ, 2006. 164 с.
8. Мукоцилиарный клиренс в условиях нарушения адренорецепции при лечении аколатами больных бронхиальной астмой (сообщение II) / А.Н.Одиреев, А.Б.Пирогов, В.Б.Приходько, И.Н.Лукьянов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2000. Вып.7. С.44–49.
9. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.23 (приложение). С.47–50.
10. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. СО РАМН. 2009. №2(139). С.75–80.
11. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме / А.Н.Одиреев, С.Д.Чжоу, Ц.Ли, В.П.Колосов, М.Т.Луценко // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.
12. Перельман Ю.М., Луценко М.Т. Кардиореспираторная система при беременности. Новосибирск, 1986. 116 с.
13. Показатели мукоцилиарного клиренса и состояние  $\beta$ -адренергической рецепции у больных бронхиальной астмой при различных вариантах медикаментозной терапии (сообщение I) / А.Б.Пирогов, И.Н.Лукьянов, А.Н.Одиреев, А.А.Попов, Л.Ю.Зай-

цева // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.12–16.

14. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой / А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып. 12. С.28–32.

15. Целуйко С.С. Ультраструктурная организация мукоцилиарного клиренса в норме и при холодовом воздействии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.33. С.7–12.

#### REFERENCES

1. Kolosov V.P., Manakov L.G., Prigornev V.B. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2007; 27:7–8.

2. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. *Dispergatsionnyy i mucotsiliarnyy transport pri boleznyakh organov dykhaniya* [Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

3. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. *Zabolevaniya organov dykhaniya na Dal'nem Vostoke Rossii: epidemiologicheskie i sotsial'no-gigienicheskie aspekty* [Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemiologic and social-hygienic aspects]. Vladivostok: Dal'nauka; 2013.

4. Lutsenko M.T., Samsonov V.P. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 1999; 2:1–9.

5. Lutsenko M.T., Prikhod'ko V.B., Odireev A.N.,

Galigberov A.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 1999; 4:49–53.

6. Lutsenko M.T. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 22:33–36.

7. Lutsenko M.T. *Fosfolipidy pri narushenii dykhatel'noy funktsii organizma* [Phospholipids at respiratory dysfunction]. Blagoveshchensk; 2006.

8. Odireev A.N., Pirogov A.B., Prikhodko V.B., Lukianov I.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2000; 7:44–49.

9. Odireev A.N., Kolosov V.P., Surnin D.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 23(Suppl.):47–50.

10. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN – Bulletin SB RAMS* 2009; 2:75–80.

11. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:15–21.

12. Perelman J.M., Lutsenko M.T. *Kardiorespiratornaya sistema pri beremennosti* [Cardiorespiratory system during pregnancy]. Novosibirsk; 1986.

13. Pirogov A.B., Lukianov I.N., Odireev A.N., Popov A.N., Zaytseva L.Yu. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 1999; 4:12–16.

14. Pirogov A.B., Odireev A.N., Lutsenko M.T., Babtsev B.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2002; 12:28–32.

15. Tseluyko S.S. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2009; 33:7–12.

Поступила 29.10.2014

Контактная информация  
Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru