

## Оглавление

---

Авторский коллектив .....	5
Список условных сокращений.....	6
Глава 1. Актуальность проблемы кашля	
<i>Мизерницкий Ю.Л.</i> .....	8
Глава 2. Анатомо-физиологические, гистологические особенности дыхательной системы у детей	
<i>Мельникова И.М.</i> .....	11
Глава 3. Патогенетические механизмы кашля	
<i>Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Фурман Е.Г.</i> .....	26
Глава 4. Клинико-патогенетические особенности мукоцилиарной дисфункции и образования мокроты при различной патологии органов дыхания у детей	
<i>Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.</i> .....	51
Глава 5. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей	
<i>Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В.</i> .....	59
5.1. Оценка кашля .....	59
5.2. Острый кашель.....	64
5.3. Затяжной кашель.....	65
5.4. Хронический кашель.....	68
5.5. Принципы диагностического поиска при затяжном и хроническом кашле .....	76
Глава 6. Терапия кашля у детей	
<i>Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.</i> .....	86
6.1. Противокашлевые средства центрального и периферического действия.....	86
6.2. Альтернативные методы лечения кашля	
<i>Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л.</i> .....	92
6.3. Мукоактивные и отхаркивающие средства для облегчения кашля .....	103
6.3.1. Классификация мукоактивных и отхаркивающих средств..	104

6.3.2. Муколитические препараты прямого действия.....	107
6.3.3. Муколитические препараты непрямого действия.....	111
6.3.5. Комбинированные препараты .....	147
6.3.6. Препараты других групп .....	159
Глава 7. Дифференцированная мукоактивная терапия при различных заболеваниях органов дыхания	
<i>Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.</i> .....	162
Глава 8. Ингаляционные методы терапии, массаж и лечебная физкультура у детей с кашлем	
<i>Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.</i> .....	170
Глава 9. Современные перспективные методы физиотерапии у детей с кашлем	
<i>Хан М.А., Лян Н.А., Микитченко Н.А.</i> .....	178
Заключение.....	188
Список литературы .....	191
Приложения	
Приложение 1 .....	223
Приложение 2 .....	226
Приложение 3 .....	227
Приложение 4 .....	228
Приложение 5 .....	239
SUMMARY .....	241

## Глава 3. Патогенетические механизмы кашля

*Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Фурман Е.Г.*

Известно, что комплексная эффективная защита дыхательных путей осуществляется с помощью естественных механизмов (аэродинамическая фильтрация, мукоцилиарный транспорт, кашлевой рефлекс) и факторов неспецифической и специфической противоинфекционной защиты [170, 265, 444].

Кашель — это защитный механизм, играющий важную роль в самоочищении трахеи и бронхов как от инородных тел, твердых частиц пыли, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов, составляющих бронхиальный секрет (слизь, гной, кровь, продукты тканевого распада и т.д.). В то же время известно большое количество заболеваний, при которых кашель не выполняет «свойственную» ему согласно данному определению функцию [222]. Кашель является сложным рефлекторным актом, заключающимся в толчкообразном форсированном выдохе при мгновенном открытии замкнутой голосовой щели за счет предварительного резкого повышения внутригрудного давления (до 300 мм водн.ст.), выдавливающего жидкий секрет и мокроту из мелких бронхов в крупные. Быстрое открытие голосовой щели сопровождается выхождением воздуха из альвеол со скоростью в трахее и бронхах до 200–300 м/с. При этом жидкий секрет выводится с воздушной струей в виде аэрозоля, с которым увлекаются также комки слизи и мелкие легкие инородные тела, что приводит к улучшению/восстановлению проходимости дыхательных путей [40].

Рецепторы кашлевого рефлекса относятся к окончаниям разветвления языкоглоточного, блуждающего и тройничного нервов. Кашлевые рецепторы располагаются в рефлексогенных зонах: в ротовой полости, околоносовых пазухах, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахи-

еюй трубе, трахее и в зоне ее бифуркации, а также в местах деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудке. В мелких бронхах и альвеолах кашлевых рецепторов нет. Этим может объясняться отсутствие кашля при пневмонии в тех случаях, когда плевра и бронхи не вовлечены в воспалительный процесс [175]. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, координированное сокращение которых приводит к реализации кашлевого акта.

В качестве основных раздражителей кашлевых рецепторов могут выступать холодный или сухой воздух, табачный дым, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, микроорганизмы, инородное тело, гастроэзофагеальный рефлюкс, лекарственные препараты (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, цитостатики), гипервентиляционный синдром и др. [265].

Кашлевые рецепторы делятся на несколько видов: ирритантные или быстро адаптирующиеся рецепторы, активирующиеся при воздействии термических и механических раздражителей, таких как холодный воздух, пыль, табачный дым, и немиелинизированные бронхиальные С-рецепторы [322], которые, в свою очередь, в зависимости от расположения делятся на 2 типа ноцицепторов. Первая группа связана с яремными ганглиями, а вторая с нижними грудными нервными ганглиями, располагающимися в легочной ткани. С-рецепторы активизируются при воздействии химических агентов: медиаторов воспаления, нейропептидов, примесей газов во вдыхаемом воздухе, изменении pH [184, 322]. Известна роль в активации С-рецепторов и стимуляции кашлевого рефлекса брадикинина, агонистов ионотропных рецепторов, рецепторов транзитного потенциала по ваниллоиду (капсаицин, ресинифератоксин) и по анкирину (аллилизотиоцианат, акролеин, коричный альдегид) [343]. В то же время нейрофизиология кашля недостаточно изучена и требует дальнейших исследований.

Считают, что одним из стимулов для кашлевого рефлекса является бронхоспазм. Бронхоспазм повышает чувствительность кашлевых рецепторов к раздражителям, а также вызывает кашель у лиц с индивидуальной предрасположенностью, например, у больных с кашлевым вариантом бронхиальной астмы [322].

В основе кашлевого рефлекса лежит развитие в ответ на воздействие химических или механических триггеров сложного рефлекса с афферентными путями от кашлевых рецепторов к «кашлевому центру» в стволе головного мозга и эфферентным звеном рефлекса, включающим возвратный, гортанный нерв и спинномозговые (С1 и С4) нервы, которые передают импульс к эффлекторам, включающим в себя дыхательные мышцы [265, 296]. Активизация кашлевого рефлекса является характерной чертой у пациентов с хроническим кашлем и может происходить через периферические и/или центральные механизмы. Оба вида хемочувствительных и механочувствительных кашлевых нервных волокон могут быть сенсibilизированы воспалением в дыхательных путях, что делает их более тонко реагирующими на данный стимул (периферическая сенсibilизация) [340].

Снижение кашлевого рефлекса наблюдается у детей с гипотонией дыхательных мышц (хронические прогрессирующие наследственные заболевания мышц, системная склеродермия, ювенильный дерматомиозит, тяжелое органическое поражение ЦНС и др.) и требует особого врачебного внимания вследствие затруднения элиминации секрета из дыхательных путей.

Важное значение в патогенезе кашля, тесно связанного с гиперреактивностью бронхов, принадлежит механизмам нейрогенной регуляции. В последнее время произошли значительные изменения в наших знаниях нейрофизиологии кашля. Новые сведения о нейронных аспектах кашля выявили сложную сеть путей, которые инициируют кашель. Влияние воспаления на нейронный процесс при кашле происходит в нескольких периферических и центральных отделах нервной системы. Существуют доказательства того, что прямое или косвенное нейроиммунное взаимодействие

вызывает сложный ответ, который может быть изменен медиаторами, высвобождаемыми сенсорными или парасимпатическими нейронами, и наоборот. Повреждения, вызванные различными патологическими процессами, токсинами, инфекцией и воспалением в период развития, могут привести к персистирующим или необратимым изменениям, что может объяснить, почему многие взрослые пациенты, помимо выраженной высокой чувствительности к кашлю, остаются рефрактерными к лечению [365].

Высшие мозговые центры также могут модулировать основной кашлевой рефлекс. Так, кашель может быть самопроизвольно инициирован и прекращен. Кашель эффективно купируется плацебо, терапевтический эффект которого достигает 85%, кроме того, он уменьшается или полностью исчезает во время общей анестезии и во сне [303, 340].

В 2011 г. рабочая группа Европейского Респираторного Общества приступила к процессу определения положений и клинической значимости кашлевого гиперчувствительного синдрома. Этот термин представляет новую концепцию хронического необъяснимого кашля и подчеркивает роль гиперчувствительности в развитии кашлевого рефлекса [315, 413]. Существуют убедительные доказательства, что в основе патогенеза кашлевого гиперчувствительного синдрома лежит развитие невропатии чувствительных волокон блуждающего нерва в ответ на воздействие респираторных вирусных инфекций, аллергических и неаллергических триггеров. Иными словами, кашлевой гиперчувствительный синдром является нейропатическим заболеванием, которое провоцируется целым рядом воспалительных, инфекционных и аллергических факторов [316]. Предполагается выделение различных фенотипов кашлевого синдрома с целью более понятной диагностической группировки пациентов, страдающих хроническим кашлем [82].

Ряд исследований подтверждает наличие выраженного дисбаланса вегетативной нервной системы в виде активации нейрогуморального и симпатического отделов регуляции и подавления парасимпатических влияний при некоторых заболеваниях

респираторного тракта, что особенно выражено у детей, перенесших перинатальное поражение [183, 243].

Следует отметить существенную роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и течении кашля, особенно в раннем возрасте: отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженная гиперпродукция и повышенная вязкость слизи, узость дыхательных путей [138]. С учетом отсутствия кашлевого рефлекса у новорожденных его защитную роль, возможно, выполняет крик, способствующий элиминации секрета из дыхательных путей [474].

У подростков, напротив, клинические особенности и причины кашля сходны со взрослыми, поэтому для них могут применяться протоколы ведения взрослых пациентов с кашлем, с соответствующим возрасту индивидуальным подходом [340; 365, 366, 411].

Итогом любого раздражительного, инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов является изменение количества и реологических свойств мокроты (эластичности, вязкости, адгезивности, скручиваемости, текучести), нарушение координированной работы ресничек, а, следовательно, дренажной функции бронхов. При этом появление кашля рассматривается, как неспособность физиологических механизмов защиты обеспечить проходимость респираторного тракта с помощью мукоцилиарного клиренса. Отмечено, что защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических параметрах секрета дыхательных путей [138, 221].

Трахеобронхиальный секрет и его удаление из организма клетками реснитчатого эпителия в своей совокупности составляют так называемую единую мукоцилиарную систему, являющуюся первой линией защиты человека от антигенов окружающего мира и определяющую биоценоз дыхательных путей.

Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терми-

нальных бронхиол. Количество клеток и желез, вырабатывающих секрет, увеличивается в направлении от альвеол к крупным бронхам и может увеличиваться при той или иной патологии [374].

Бронхиальные железы в основном локализируются в собственной пластинке (подслизистом слое) трахеи и бронхов, а также между кришками фиброзно-хрящевой оболочки и в наружной оболочке, относятся к трубчато-ацинозному типу. Они состоят из слизистых и серозных канальцев, протоки которых открываются на внутренней поверхности трахеи и бронхов (см. рис. 7<sup>1</sup> на цв. вклейке). Секретция осуществляется по мерокриновому и апокриновому типам [4, 172]. Установлено, что бронхиальные железы вырабатывают менее вязкий белково-слизистый секрет, чем бокаловидные клетки. Стимулирующее влияние на выработку секрета оказывают нехолинергические неадренергические сенсорные нервы, из окончаний которых высвобождается вещество P, относящееся к классу тахикининов (нейропептидов). К этому же классу соединений относится вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), высвобождаемый парасимпатическими нервами. Бета-адренергическая стимуляция, субстанция P повышают вязкость слизи, а альфа-адренергическая стимуляция ее снижает. Парасимпатическая стимуляция, не изменяя вязкость и эластичность секрета, увеличивает его количество. Мощное регулирующее влияние на выработку секрета в условиях патологии оказывают такие гуморальные факторы, как кинины, лейкотриены, простагландины [374].

Бокаловидные клетки являются одноклеточными слизистыми железами мерокринового типа, выделяющими вязкий слизистый секрет в просвет дыхательных путей (см. рис. 8 и рис. 9 на цв. вклейке). Бокаловидные клетки достигают свободной поверхности эпителиального пласта. Широкий конец клетки куполообразно выступает над свободной поверхностью эпителия и снабжен микроворсинками, узкий достигает базальной мембраны. В норме соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток составляет 10:1, причем они, в основном, концентрируются в слизистой

<sup>1</sup> Здесь и далее рис. 7–12, 18, 24, 27 публикуются по изданию [138].

оболочке верхних дыхательных путей и внеторакальной части трахеи. В норме в мелких бронхах и бронхиолах бокаловидные клетки отсутствуют, но могут появляться при патологии, трансформируясь из предшественников секреторных клеток. Секреторный цикл бокаловидных клеток включает в себя синтез, созревание, транспорт и выведение секрета. В клетках с мерокриновым типом секреции секрет выводится через плазмолемму в виде пузырьков, окруженных мембраной, без утраты цитоплазмы. По мере созревания секрета гранулы перемещаются к апикальной части бокаловидной клетки, откуда и происходит выброс секрета в просвет дыхательных путей [4]. Отсутствие нервной регуляции этих клеток компенсируется местными раздражающими факторами [283].

В состав бронхиального секрета входит ряд важных для местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей компонентов. Среди них: лизоцим — расщепляет мукополисахариды и мукопептиды клеточной стенки большинства бактерий, работает как муколитический фермент, обуславливая бактерицидный и антифунгицидный эффект; лактоферрин — белок, способный связывать ионы железа, делая его недоступным для метаболизма железозависимых бактерий, вследствие чего осуществляется бактериостатическое действие и защита тканей от повреждающего действия гидроксильных радикалов; фибронектин — предотвращает адгезию бактерий; интерфероны — обладают противовирусной активностью.

Слизь, покрывающая респираторный эпителий от полости носа до терминальных бронхиол, увлажняет слизистые оболочки, а также предохраняет их от механических, химических, физических воздействий, патогенных микроорганизмов, и способна абсорбировать агрессивные газообразные примеси [64, 257, 374]. Слизь появляется на поверхности эпителиальной выстилки в результате секреции бокаловидных клеток и из белково-слизистых желез в виде капель диаметром 1–2 мкм. По мере увеличения калибра бронха толщина слизистого слоя, покрывающего эпителий, возрастает. В трахее толщина слоя слизи составляет 10 мкм, а в крупных бронхах — 5–10 мкм, оказыва-

ють минимальным у устьев бронхиол [202]. Бронхиальный секрет по физико-химической структуре представляет собой сложную структуру полутвердого геля, высокомолекулярные нитевидные полимеры которого при помощи серных дисульфидных мостиков, водородных связей, сил Ван дер Вальса образуют трехмерную сетку. В химическом отношении секрет, состоящий более чем на 90% из воды, представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор. Входящий в его состав щелочной протеин при pH 7,5–7,6 превращает секрет из золь в гель. Такие физические характеристики придают ему свойство и твердых тел (эластичность) и жидких (вязкость, текучесть).

В соответствии с концепцией К. Morgenroth о двухслойности бронхиальной слизи, она состоит из наружного гелеобразного слоя (гель) и лежащего под ним более жидкого слоя (золь) (см. рис. 10 и рис. 11 на цв. вклейке).

Верхний (муциновый) слой секрета — гель — формируется в основном за счет гликопротеинов (муцинов) — группы высокогликозилированных протеинов. Муцины синтезируются бокаловидными клетками и железами слизистой оболочки дыхательных путей в результате каскада сигналов и выделяются в просвет под действием вдыхаемых раздражителей. Муцины содержат в своём составе мало (не более 10–20%) аминокислот, но большое количество углеводов: фукозы, галактозы, N-ацетилглюкозаминов, N-ацетилгалактозаминов и сиаловой кислоты. Благодаря особенностям своей структуры, молекулы муцинов способны сжиматься и приобретать кольцевидную форму, придавая эластичность бронхиальному секрету [202]. Липиды, составляющие 0,3–0,5%, представлены в основном фосфолипидами из альвеол и бронхиол [447]. Реологические характеристики секрета, такие как вязкость и эластичность, зависят от количества воды и соотношения 2 подтипов муцинов. В норме кислые гидрофильные сиаломуцины составляют 55% всех гликопротеидов; на долю нейтральных гидрофобных фукомуцинов приходится 40%, а 5% составляют сульфомуцины. Важную роль в структурной организации геля-слоя также играют внутри- и межмолекулярные дис-

сульфидные и водородные связи, разрушение которых приводит к уменьшению вязкости.

Нижний слой бронхиального секрета (золь) обволакивает непосредственно слизистую оболочку; в нем «плавают» и хлыстообразно движутся реснички мерцательного эпителия. Золь имеет вязкость сходную с таковой у плазмы и состоит из секрета подслизистых желёз, капиллярного трансудата, межтканевой и перилимфатической жидкости и представляет собой водный раствор, в который входят электролиты, сывороточные компоненты, местно-секретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Толщина золь-слоя стабильна и составляет 5 мкм, т.к. она обеспечивает оптимальные колебания погружённых в неё ресничек, имеющих длину 5–6 мкм [131, 247].

Электролитный состав бронхиального секрета формируется посредством активного транспорта ионов в просвет бронхов и поэтому отличается от ионного состава плазмы более низкой концентрацией натрия и высоким содержанием калия при общей гипотоничности растворимой фракции по отношению к плазме [202].

Более плотный гель-слой находится как бы на коврике из ресничек, погружённых в жидкий золь (см. рис. 10 и рис. 11 на цв. вклейке) [50; 64, 131]. Основное значение в составе гель-слоя бронхиального секрета принадлежит гликопротеинам с высокой молекулярной массой, секретируемым бокаловидными клетками. Гель состоит из капель и комков слизи, осевших на поверхности золя. Гликопротеины геля формируют фибриллярную структуру, представляющую собой ячеистую клубковую сеть, «прошитую» водородными и дисульфидными связями. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, т.е. когда разрываются связанные между собой ригидные цепи (поперечные дисульфидные и водородные связи) [131, 170].

Вязкость бронхиальной слизи помимо соотношения золевой и гелевой фаз, обуславливается содержанием дезоксирибону-

клеиновой кислоты (ДНК). Главным источником ДНК являются ядра распадающихся нейтрофилов (в ходе бактериальной инфекции). Накопление чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше благоприятствуя развитию инфекции. Это ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще больших количеств ДНК. Расщепление ДНК способствует снижению вязкости мокроты [268, 439].

Вязкость и эластичность трахеобронхиального секрета имеют большое значение для нормального функционирования мукоцилиарной системы в целом. Вязкость секрета определяет его устойчивость к деформации, а эластичность – способность восстанавливать форму (позицию) после прекращения нагрузки [91]. Соотношение между вязкими и упругими свойствами определяет эффективность удаления слизи.

Исследования реологии бронхиальной слизи достаточно точно определили роль муцинов в поддержании физиологичности секрета, соотнося пониженную вязкость с общим снижением содержания муцинов, а повышенную вязкость – с дефицитом сиаломуцинов, обладающих уникальной способностью удерживать воду.

При различных патологических состояниях нарушается соотношение секреции различных подтипов муцинов. Снижение уровня кислых муцинов (сиаломуцинов) приводит к уменьшению водного компонента секрета и увеличению его вязкости, что наблюдается при большинстве острых и хронических заболеваний трахеобронхиального дерева. Одновременно увеличивается количество нейтральных (гидрофобных) фукомуцинов, повышающих густоту секрета. Вязкий и густой секрет с трудом передвигается мерцательным эпителием.

Синтез муцинов контролируется рядом известных генов. В настоящее время известно 19 муцин-генов (MUC), которые подразделяются на две подгруппы – мембранно-ассоциированные и секреторные. Секреторные гены (MUC2, MUC5AC, MUC5B,

MUC6, MUC7, MUC8) ответственны за выработку секрета и его вязкоэластичные свойства. К гель-формирующим муцинам относятся MUC5AC и MUC5B, вырабатываемые, соответственно, в бокаловидных клетках и железах подслизистого слоя, что имеет значение при воспалительных заболеваниях [202, 465]. MUC5AC и MUC5B являются наиболее распространенными муцинами, производимыми эпителием человека, помимо других муцинов (MUC1 и MUC4), встроенных в мембрану эпителия. Рецептор фактора эпидермального роста (EGFR) играет ключевую роль в синтезе и секреции муцинов. Известно, что муцины модулируют активность альвеолярных макрофагов. MUC5AC считается биомаркером бокаловидных клеток респираторного тракта и широко используется для изучения их метаплазии *in vivo* и *in vitro* [463].

В 2012 г. специалистами из Школы медицины при Вашингтонском университете (США) был впервые описан молекулярный механизм гиперсекреции трахеобронхиальной слизи при тяжелых хронических бронхолегочных заболеваниях. На основе полученных результатов авторы работы разработали серию новейших лекарственных препаратов, блокирующих этот процесс [463].

Как было установлено ранее, в начале сигнальной цепочки, приводящей к гиперэкспрессии гена MUC5AC, отвечающего за секрецию слизи эпителиальными клетками дыхательных путей, стоит перепроизводство иммунными клетками, в ответ на попадание в дыхательные пути аллергена или вируса, интерлейкина 13 (ИЛ-13). Установлено, что ключевую роль в этом механизме играет ген CLCA1, активируемый ИЛ-13 и отвечающий за выработку одноименной сигнальной молекулы, которая, в свою очередь, проникает через клеточные мембраны и активирует ген фермента, непосредственно стимулирующего экспрессию гена MUC5AC. Использование блокатора этого гена в 100 раз снижает выработку слизи клетками бронхиального эпителия.

Помимо хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы и муковисцидоза — заболеваний, при которых гиперсекреция слизи, блокирующей дыхательные пути,

является главным патогенетическим фактором, разработанные препараты также могут применяться и при вирусных респираторных инфекциях и аллергических поражениях респираторного тракта. Это открытие видится исключительно важным, открывающим новые пути совершенствования этого вида терапии.

Мокрота — выделяемый при отхаркивании патологически измененный трахеобронхиальный секрет, к которому в носовой части глотки и полости рта обычно примешиваются слюна и секрет слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, добавляются нативная ДНК, F-актин, фрагменты отторгнутых клеток и бактерий. Выведение мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. При этом дети раннего и дошкольного возраста, как правило, мокроту не отплевывают, а заглатывают. Реологические исследования мокроты показали, что её субстрат представляет собой сильно структурированную тиксотропную вязкую жидкость. Повышенная вязкость слизи при ослаблении функции реснитчатого эпителия ведет к замедлению её движения по трахеобронхиальному дереву [268]. Поэтому терапевтическое воздействие на патофизиологические процессы, сопровождающиеся гиперсекрецией мокроты, имеет важное клиническое значение [138].

Важную роль в мукоцилиарной системе занимают вставочные клетки, осуществляющие Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>-ионный обмен. Вместе с реснитчатыми клетками они контролируют выработку перилимфарной жидкости. Нарушение именно этих механизмов с повышением вязкости секрета наблюдается при муковисцидозе. Вставочные клетки, наряду базальными, участвующими в регенерации слизистой оболочки, способны трансформироваться при воспалении в бокаловидные клетки, которые занимают большие площади, распространяясь по всем дыхательным путям.

Плазматические клетки, диффузно разбросанные по всей слизистой оболочке дыхательных путей, наряду со структурами лимфоидно-глоточного кольца, железами слизистой оболочки вырабатывают иммуноглобулины — А, М, G, представленные



в секрете как секреторными формами (sIgA, sIgM), так и сывороточными (IgA, IgG). Иммуноглобулины агглютинируют бактерии, предотвращая их адгезию, способствуют их элиминации, активируют их фагоцитоз нейтрофилами и макрофагальными клетками.

Центральную роль в мукоцилиарной системе играют реснитчатые клетки мерцательного эпителия респираторного тракта, обеспечивающие механизм мукоцилиарного клиренса (очистения).

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) является одним из важных механизмов защиты органов дыхания и представляет процесс выведения трахеобронхиального секрета, обусловленный колебательными движениями ресничек однослойного мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, трахеи, полости носа (см. рис. 12 на цв. вклейке). Состояние и характер взаимодействия всех составляющих МЦК определяет его эффективность. Имеют значение также морфологические изменения секреторного аппарата респираторного эпителия. Обычно гиперсекреция сопровождается гиперплазией бокаловидных клеток [4]. Как известно, любое воспаление слизистой оболочки бронхов (ирритативное, инфекционное либо аллергическое) приводит к изменению продукции и реологических свойств мокроты, нарушению двигательной активности ресничек и замедлению мукоцилиарного клиренса.

Суть мукоцилиарного клиренса (МЦК), обеспечивающего санацию дыхательных путей, состоит в координированных колебательных движениях ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки, обеспечивающих выведение риноbronхиального секрета [89]. Каждая цилиарная клетка несёт на своей поверхности до 200 ресничек. Каждая ресничка имеет длину около 5–6 мкм и диаметр 250 нм. Количество ресничек в дыхательных путях находится на уровне 109 ресничек на см<sup>2</sup>, обычно они длиннее и плотнее упакованы в дыхательные пути большего размера, чем в бронхиолах. Реснитчатые клетки богаты снабжены митохондриями, эндоплазматической сетью, обеспечивающими энергетические затраты.

В верхней части реснитчатой клетки расположен ряд базальных телец, к которым прикрепляются реснички. Базальное тельце состоит из 9 триплетов микротрубочек и имеет динеиновые ручки. Реснички представляют собой апикальные выросты клетки, покрытые плазматической мембраной. Внутри выроста расположена аксонема - сложная структура, состоящая в основ-

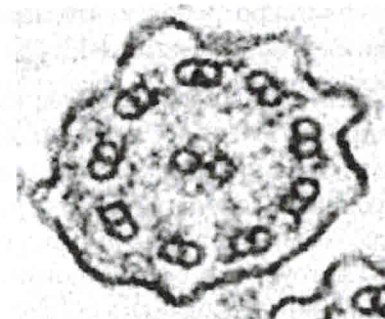


Рис. 13. Структура нормальной реснички, видимая под электронным микроскопом [416]

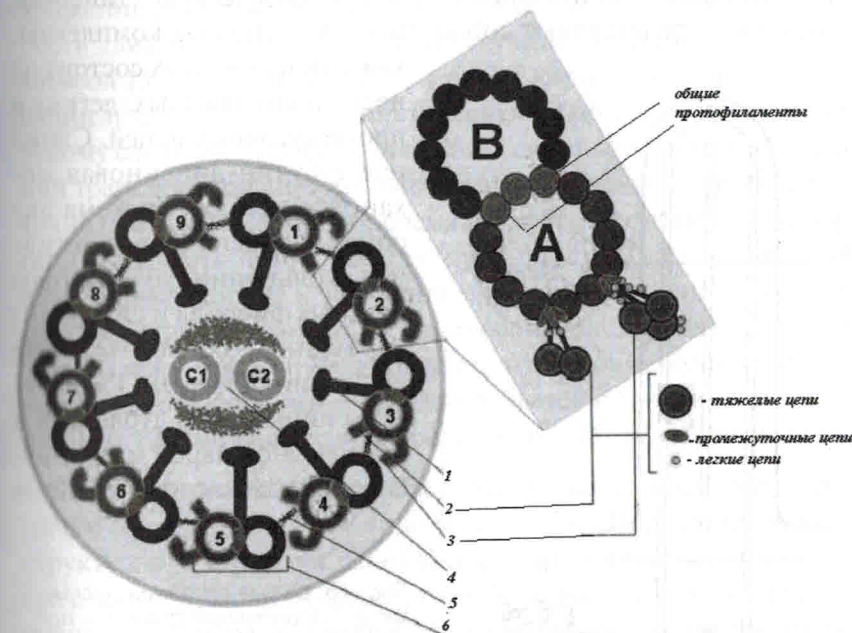


Рис. 14. Схема строения реснички в поперечном срезе: 1) радиальные спицы; 2) внутренние динеиновые ручки; 3) наружные динеиновые ручки; 4) центральные микротрубочки; 5) мостики между периферическими микротрубочками; 6) микротубулярный дуплет (по Leigh M.W. et al.) [387]

ном из микротрубочек, что можно увидеть с помощью электронной микроскопии (рис. 13, 14) [416].

Аксонема в своем составе имеет 9 дублетов периферических микротрубочек, образующих внешнюю стенку цилиндра аксономы. Кроме периферических дублетов микротрубочек в центре аксономы располагается пара центральных микротрубочек. В целом систему микротрубочек реснички описывают как  $(9 \times 2) + 2$ . Микротрубочки сформированы из мономеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина и сконфигурированы в спиральную форму [387]. Часто в основании реснички лежит не одна, а пара базальных телец, располагающихся под прямым углом друг к другу.

Вдоль всей длины микротрубочек расположены динеиновые ручки — внутренние и внешние, которые участвуют в преобразовании химической энергии АТФ в механическую. Динеиновые ручки представляют собой большие белковые комплексы,

каждый из которых состоит из нескольких тяжелых, легких и промежуточных цепей. Сложная тубулин-динеиновая механохимическая система аксономы обеспечивает активное скольжение дублетов продольных фибрилл и синхронизированные сократительные движения ресничек. Радиальные спицы между дублетами и центральной парой микротрубочек, также как и поперечные

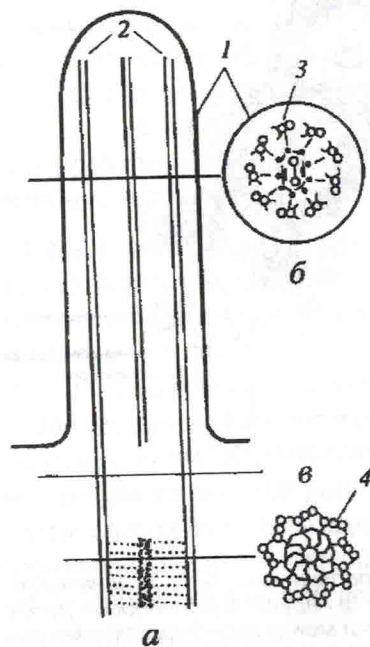


Рис. 15. Схема строения реснички: а — продольный срез; б — поперечный срез; в — срез базального тела. 1 — плазматическая мембрана; 2 — микротрубочки; 3 — дублеты микротрубочек; 4 — триплеты микротрубочек

эластичные нексиновые связки между соседними дублетами микротрубочек обеспечивают ресничке структурную (каркасную) устойчивость [179, 205]. На разных участках длины реснички её строение имеет определенные особенности (рис. 15).

Реснички являются эволюционно сложно организованными по белковой структуре, и их формирование происходит под контролем более чем 1000 генов [205].

Столь сложная морфологическая организация ресничек обеспечивает их однонаправленное, синхронное и хлыстообразное биение с частотой 10–15 раз в минуту, приводящее к выведению секрета в проксимальном направлении. Причем, фаза эффективного биения ресничек мерцательного эпителия в 2–3 раза короче, чем фаза их возвратного движения [131, 202]. При движении реснички не изменяются в длине, а изгибаются. Скорость движения слизи возрастает с увеличением расстояния от альвеол [374]. Реснички имеют очень короткий период релаксации и передают свою кинетическую энергию наружному гелевому слою. Благодаря нормальной деятельности мукоцилиарной транспортной системы бактерии в секрете движутся с достаточно большой скоростью, время активного контакта микроорганизма с клеткой при этом не превышает 0,1 с, что затрудняет его прикрепление к эпителию слизистой оболочки. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм в минуту. Установлено, что в норме суточный объем ринобронхиального секрета колеблется в широких пределах от 10 до 100 мл, составляя в среднем до 0,75 мл/кг массы тела.

Для обеспечения МЦК необходима нормальная структура реснички (определенная её длина и строение). Нарушение ультраструктурного строения реснички (рис. 16) приводит к разнообразным нарушениям функции: неподвижности ресничек или уменьшению числа сокращающихся ресничек, десинхронизации сокращений или их хаотичной направленности. Имеет значение также состав и толщина перилициарной жидкой фазы — золя. Если этот слой утолщен, то реснички не могут упираться в слой

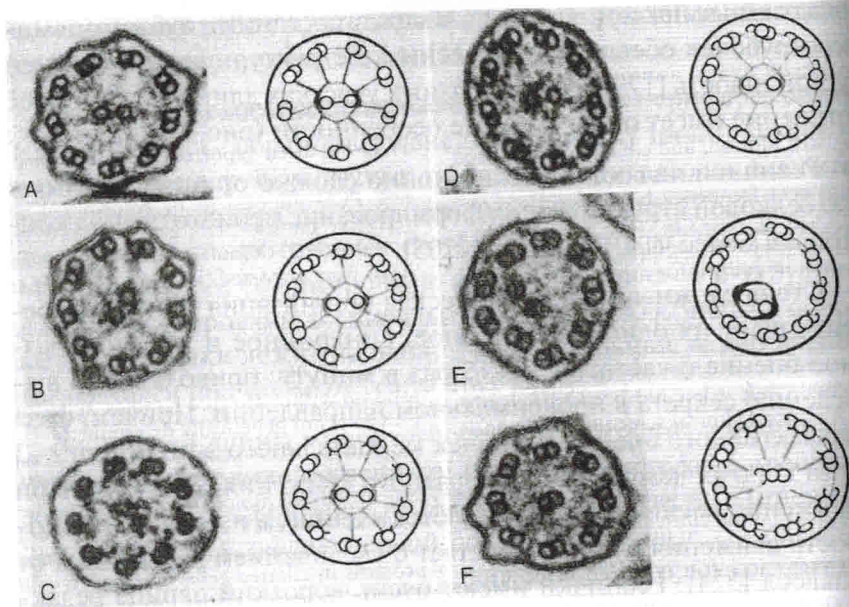


Рис. 16. Электронные микрофотографии реснитчатого эпителия у пациентов с первичной цилиарной дискинезией, иллюстрирующие различные возможные нарушения строения ресничек (в левой части каждого рисунка – фото, в правой – схема, иллюстрирующая представляемый дефект) [J.M. Sturgess, J.A.P. Turner]. А – полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек; В – частичное отсутствие наружных ручек; С – отсутствие наружных динеиновых ручек; D – отсутствие радиальных спиц и смещение центральной пары микротрубочек; F – транспозиция микротрубочек (смещение одного из периферических дуплетов к центру и отсутствие центральной пары микротрубочек). Увеличение: А, В, D  $\times 106000$ ; С  $\times 104000$ ; E  $\times 140000$ ; F  $\times 110000$  [386]

слизи и, следовательно, перемещать его. При отсутствии золя реснички просто склеиваются. Толщина этого слоя регулируется реснитчатым эпителием, и при помощи микроворсинок избыточное количество жидкой части секрета всасывается, а благодаря ионному транспорту жидкости эпителиальными клетками недостаток золя восполняется [4].

В случае первичного (врожденного) дефекта ресничек имеется перманентное нарушение МЦК, что имеет место при первичной цилиарной дискинезии, синдроме Картагенера. В боль-

шинстве же случаев, нарушения МЦК являются вторичными и имеют транзиторный характер [205, 206, 258, 374].

В регуляции функции мерцательного эпителия участвуют медиаторы вегетативной нервной системы. Отмечено, что скорость движения секрета в трахее увеличивается после ингаляции ацетилхолина и гистамина, подтверждением также служат данные о заметном замедлении мукоцилиарного транспорта у здоровых людей после приема атропина. Можно считать доказанным стимулирующее мукоцилиарный транспорт действие  $\beta_2$ -агонистов и метилксантинов, которое осуществляется посредством активации энергетики клетки, увеличения частоты движения ресничек и, возможно, посредством изменения характера и количества секрета [93]. Стимулирующее влияние на МЦК оказывают ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия, экзогенный сурфактант [4, 356, 357].

На функцию мерцательного эпителия оказывают негативное влияние многие факторы. В частности, парализует движение ресничек табачный дым [346]. Курение вообще оказывает весьма отрицательное влияние на физические характеристики базального трахеобронхиального секрета. Так, установлено, что у курящих мужчин в сравнении с некурящими происходит снижение вязкости и упругости секрета, а с возрастом – его неоднородности, при высоких значениях адгезивности. Курение нивелирует тенденцию возрастного снижения адгезивности базального трахеобронхиального секрета, отмеченную у некурящих лиц [93]. Табачный дым стимулирует продукцию мокроты, снижает уровень местной иммунологической защиты, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии [11; 12, 37, 114, 146, 162, 284]. Доказаны тесные достоверные взаимосвязи между пассивным табакокурением и отделением мокроты, количеством сухих хрипов в легких; между активным курением и характером кашля, отделением мокроты, влажными хрипами в легких, что является доказательством существенного негативного (ирритантного) влияния табачного дыма на продукцию мокроты [11]. Неблагоприятное влияние на МЦК оказывает вдыхание

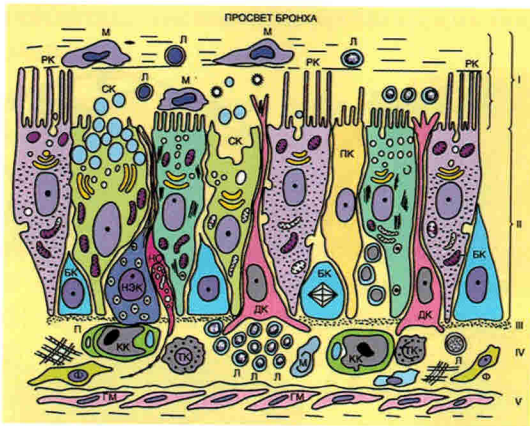


Рис. 4. Клеточный состав эпителиальной выстилки слизистой оболочки бронха. I – надклеточное жидкое покрытие, II – многоядный мерцательный эпителий, III – базальная мембрана, IV – собственная пластинка слизистой оболочки, V – мышечная пластинка слизистой оболочки, РК – реснитчатая клетка, СК – секреторная (бокаловидная) клетка, БК – базальная клетка, ПК – переходная клетка, НЭК – нейроэндокринная клетка, ДК – дендритная клетка, НО – нервное окончание, КК – кровеносный капилляр, ТК – тучная клетка, ГМ – гладкомышечная клетка, м – макрофаг, л – лимфоцит, ф – фибробласт (по Л.К. Романовой, 2000) [208]

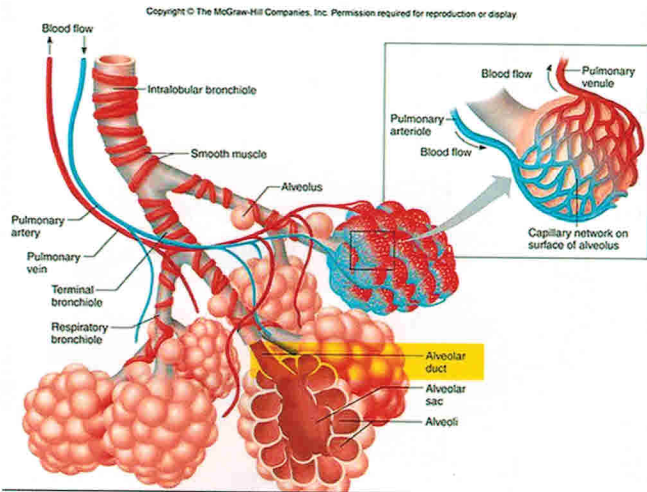


Рис. 6. Структура доли легкого (<https://www.flickr.com/photos/107210447@N03/16438940764>)

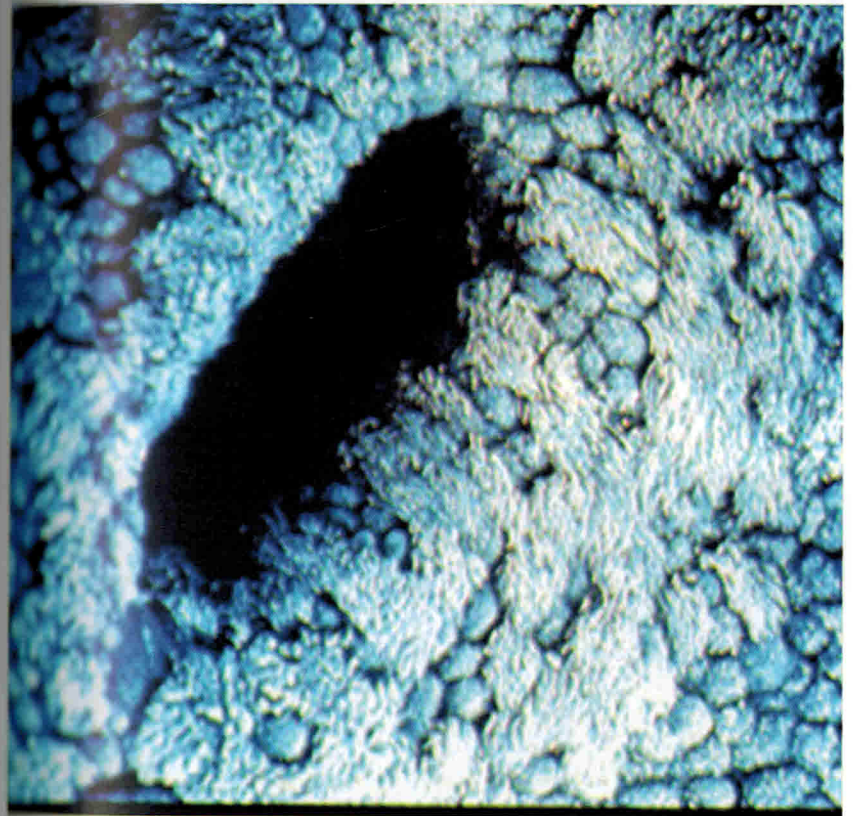


Рис. 7. Отверстие протока подслизистой железы в бронхе. Электронная микрофотография

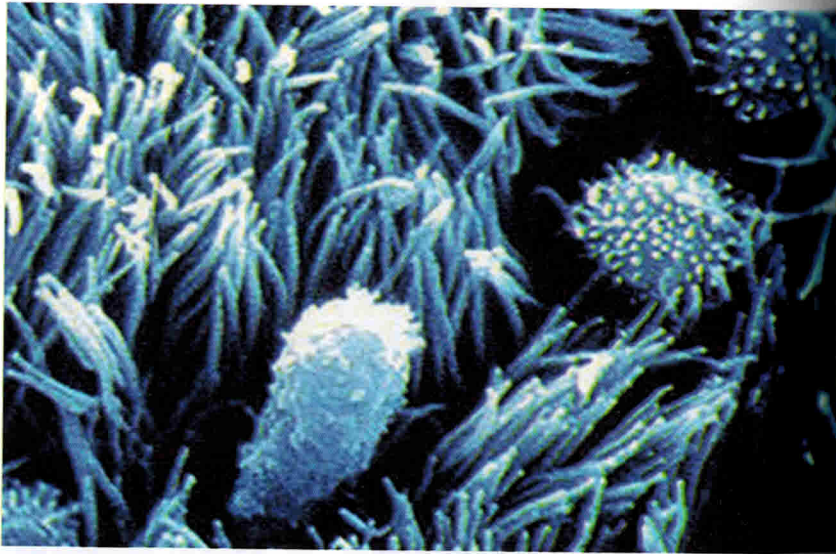


Рис. 8. Бокаловидные клетки в разной фазе секреции между реснитчатыми клетками. Электронная микрофотография

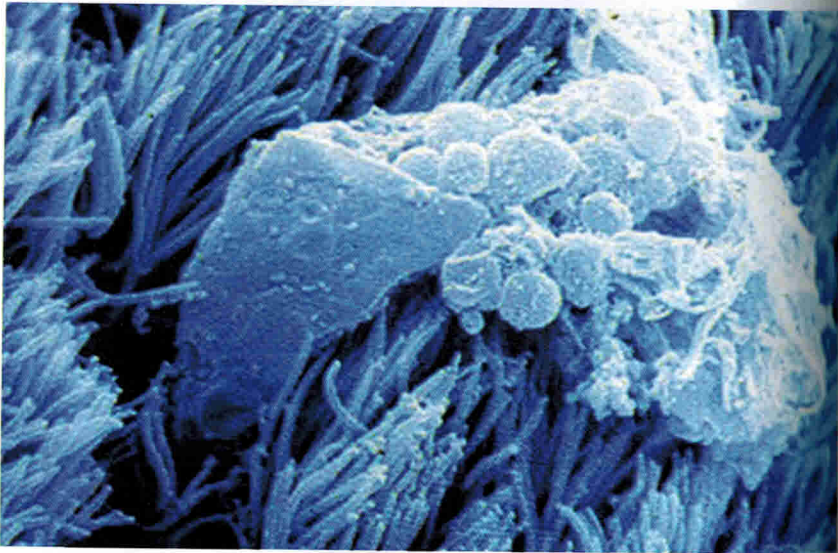


Рис. 9. Бокаловидная клетка в фазе выброса секрета. Электронная микрофотография

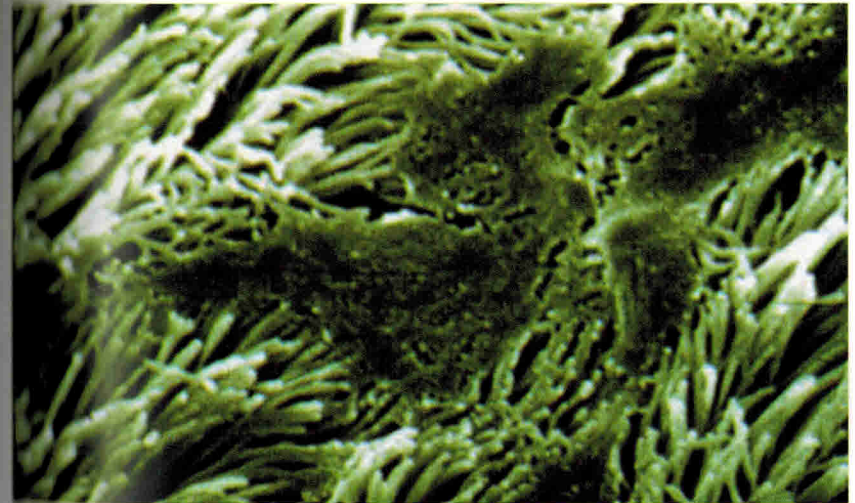


Рис. 10. Постоянные колебательные движения ресничек разрушают гранулы секрета, образуя из него очень тонкий гелевый слой. Электронная микрофотография

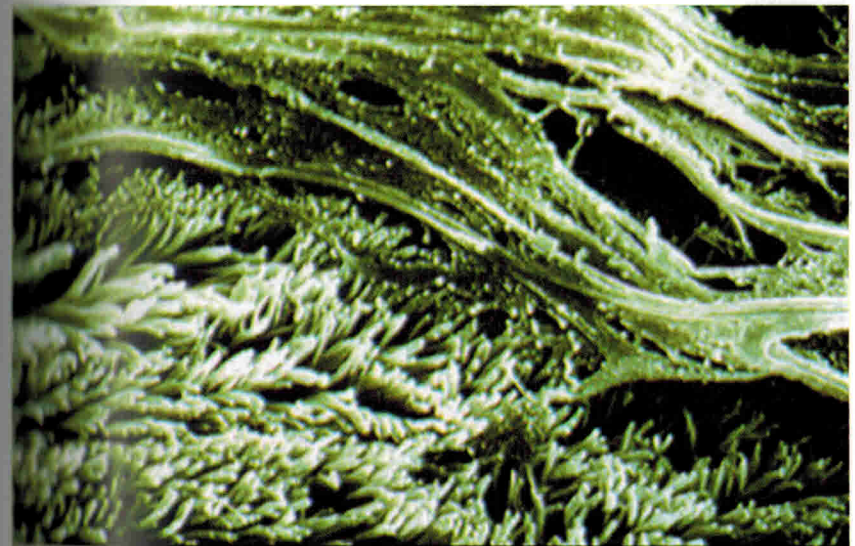


Рис. 11. Тонкие нити секрета образуют «гель»-слой, расположенный на кончиках ресничек мерцательного эпителия. Электронная микрофотография