

С. В. Тришина, Н. Н. Каладзе
**РОЛЬ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА В НАРУШЕНИЯХ МУКОЦИЛИАРНОГО
КЛИРЕНСА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского

Среди патогенетических механизмов бронхиальной обструкции при бронхиальной астме (БА) одно из ведущих мест занимает неадекватный мукоцилиарный клиренс. Механизмы нарушения мукоцилиарного клиренса чрезвычайно сложны в связи с его физиологической поликомпонентностью структур и факторов регуляции. Весьма существенная роль в этой своеобразной микро-системе отводится качеству и количеству бронхиального секрета, что демонстрирует классический алгоритм эволюции приступа типичной бронхиальной астмы: каузальный фактор → удушье → отхождение мокроты → завершение приступа [4]. Физиологический объем бронхиального секрета и его элиминация обусловлены сбалансированностью продукции и реабсорбции, а также процессами микро- и макродиспергирования [10, 8]. При БА бронхиальный секрет утрачивает свойства лабильного фильтра и в короткий срок трансформируется в вязкую пробку на фоне метаплазии мерцательного эпителия и нарушения "эскалаторной" функции. Отмечено, что при быстро нарастающей закупорке бронхов изменяется электролитный состав бронхиального секрета (низкое содержание органических веществ, Na, K, хлоридов и высокий уровень Ca), что приводит к усилению экссудации и обтурации бронхов. Медленное же развитие удушья приводит к образованию густого и вязкого бронхиального секрета с чрезвычайно высокой долей сухого остатка вследствие дегидратации [2, 9].

Одной из причин дискринии у больных, страдающих БА, являются патогенные свойства самого бронхиального секрета, способного повреждать слизистые и подслизистые структуры бронхов, изменять адренореактивность клеток-мишеней и тормозить двигательную активность ресничек мерцательного эпителия [1, 7]. В частности, фактор ингибиции выделяют в культуральную среду чистые культуры *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [6]. Фактор с подобной активностью был выделен и из нейтрофилов. Актуальность верификации такого фактора представляет не только академический интерес, но имеет также и прикладное значение.

Под наблюдением состояло 16 больных персистирующей БА среднетяжелого течения в фазе обострения с давностью заболевания от 6 до 22 лет. Наряду с лабораторно-функциональными методами исследования всем больным была произведена лечебно-диагностическая бронхоскопия. В процессе последней получали биопсийный материал, который затем окрашивали акридиновым оранжевым красителем и готовили "щеточную модель" по методу Л. А. Шаниной [5]. Полученный *in vitro* функционирующий микропрепарат изучали под фазово-контрастным микроскопом. Двигательную активность ресничек модулировали цельной мокротой 50 % и 75 % разведения, а также хлоридом кальция, нифедипином и глюкозой. У всех больных клинически исследована мокрота и верифицирована имеющаяся микрофлора.

В процессе исследования было выявлено, что при введении лечебного раствора (1–2 % раствор соды + бронхолитик — 2,4 % раствор эуфиллина) эндобронхиально через фибробронхоскоп у 12 больных (75 %) регистрировался высокий уровень реабсорбции, вплоть до полного всасывания раствора. Именно у больных с высоким уровнем реабсорбции мокрота была трудноотделяема и получение ее для исследования представляло определенные трудности, а иногда было и невозможным (больные собирали слюну).

Изучение функционирующих микропрепаратов показало, что у всех больных количество ресничек на поверхности мерцательного эпителия снижено. У 5 больных (31,2 %) регистрировались участки цилиндрического эпителия, лишенные ресничек. Колебания ресничек до обработки растворами согласно методике, наблюдались только у 2 больных (10,2 %). У 14 больных БА признаки движения ресничек появились только после удаления слизи. При этом двигательная активность ресничек мерцательного эпителия визуально была различна. В процессе изучения "щеточной" модели *in vitro* воздействовали на микропрепарат 50 %, 75 % разведением мокроты больных обследуемого контингента и цельной мокротой. Под влиянием 50 % раствора мокроты ингибиция движения ресничек регистрировалась у 6 больных (37,5 %). Раствор бронхиального секрета 75 % концентрации тормозил движение. Добавление же в препарат цельной мокроты в 10 из 12 случаев привело к отчетливому замедлению мерцания ресничек, вплоть до полной их остановки. Только в 4 случаях движения ресничек восстановились после промывания препарата изотоническим раствором. Усиление колебаний ресничек под влиянием хлорида кальция наблюдалось у 3 больных (18,7 %), у 5 (31,2 %) не было отмечено никаких изменений, а в 8 случаях движение существенно тормозилось (50 %). Торможение же от действия нифедипина не регистрировалось. У 6 больных (37,5 %) какой-либо эффект отсутствовал и у 10 (62,5 %) двигательная активность ресничек возрастала. Более выраженным стимулирующим эффектом обладал 5 % раствор глюкозы. Под его влиянием усиление колебательных движений отмечалось у 14 из 16 больных (87,5 %).

Проанализировав результаты проведенных клинико-экспериментальных исследований можно говорить о том, что феномен активной реабсорбции в просвете бронхов у больных БА может иметь существенное значение в патогенезе, вследствие дегидратации мокроты и возрастания ее вязкости. Тем более, что субстанции, стоящие на ключевых позициях в патогенезе БА и медиаторы, регулирующие процесс эндобронхиальной реабсорбции, идентичны. Это кинины, простагландины, циклические нуклеотиды (половые гормоны, паратгормон). Бронхиальную секрецию, в частности, стимулируют цАМФ, ПГЕ₁, тогда как реабсорбция активируется цГМФ, ПГФ_{2a}. Что же касается экспериментальной части, то здесь напрашивается вывод о том, что в каждом конкретном слу-

чае фактор інгібіції двигательної активності ресничек знаходиться в мокроті, але не індукований ні мікрофлорою, о якій йшла мова вище, ні нейтрофілами, так як останні виявлені не були.

Вопрос его идентификации — задача более сложная и, возможно, будет являться предметом изучения других исследований. Вместе с тем, несомненно, что активность вышеуказанного фактора ингибиции зависит от его концентрации в мокроте. Высокие цифры содержания различных биохимических компонентов могут быть объяснены не только гиперпродукцией, но и нарастанием концентрации в результате уменьшения объема бронхиального секрета из-за нарастания уровня эндобронхиальной реабсорбции.

Отсутствие со стороны ресничек какой-либо реакции или даже замедление интенсивности их колебаний под влиянием хлорида кальция является еще одним свидетельством нарушения Са-зависимых процессов у больных БА. Избыток внутриклеточного кальция, (даже его отложения) наблюдаемый при БА, может приводить к повреждению тубулин-динеинового комплекса, играющего главную роль в функционировании сократительного аппарата ресничек. Тем более, что к сборке микротрубочек причастны реакции фосфорилирования и кальмодулин. Умеренная стимулирующая активность кальциевого блокатора — нифедипина, вероятно, объясняется его способностью опосредованно нивелировать вышеуказанные реакции Ca^{2+} и повышать внутриклеточный уровень цАМФ с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы, катализирующей фосфорилирование с участием АТФ. Выраженная стимуляция двигательной активности ресничек при воздействии глюкозы, несомненно, связана с восстановлением адекватной энергетики клетки в условиях гипоксии.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что бронхиальный секрет у больных БА в большинстве случаев является фактором, блокирующим мукоцилиарный клиренс. Торможение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия зависит от уровня концентрации ингибирующего агента в бронхиальном секрете, что является следствием дисбаланса двух процессов — продукции (гиперсекреция, экссудация) и резорбции. Регуляция этих процессов должна учитываться при формировании терапевтических мероприятий в каждом конкретном клиническом случае. Ионы Са оказывают тормозящее действие на двигательную активность ресничек у больных БА. Ингаляции 5 % раствора глюкозы способствуют восстановлению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жихарев С. С. Роль бронхиального секрета в патогенезе обструкции бронхов при бронхиальной астме // Пульмонология. — 1981. — Вып. 5. — С. 84–86.
2. Изменение вязкости мокроты у больных бронхиальной астмой под действием различных аллергенов / Скипский И. М., Страшнина О. А., Рыжих Е. Ф., Федосеев Г. Б., Сыромятникова Н. В. // Пробл. туберкулеза. — 1986. — № 11. — С. 51–53.
3. Маринин В. Ф., Кахновский И. М., Сорокина Л. А. Влияние сальбена на реологические свойства бронхиального секрета // Тер. архив. — 1998. — № 3 — С. 29–32.
4. Федосеев Г. Б., Жихарев С. С., Лаврова Т. Р. Физиологические и патологические механизмы проходимости бронхов. — Ленинград, 1984. — С. 37–54.
5. Шанина Н. А., Гельфанд В. И., Дожданов И. И. Глицериновые модели мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов и их использование для диагностики ХНЗЛ // Булл. экспер. биол. — 1986. — № 1. — С. 84–86.
6. Эмануэль В. Л. Трахеобронхиальное содержимое и новые возможности его лабораторного исследования // Клини. лаб. диагностика. — 1997. — № 12. — С. 25–32.
7. Dulfano M. L., Chun Ka Luk. Sputum and ciliary inhibition in asthma // Thorax. — 1982. — Vol. 37, № 9. — P. 646–651.
8. Fiser F., Vyslonzil Z., Tomek A. Retence brochiální ho sekretu i nemocnykh astmatem. // Study. pneumol. phthecol. cech. — 1981. — Vol. 41, № 7. — P. 449–455.
9. Keal E., Reid L. Der bronchialschleim — seine Bildung Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften // Internist. — 1971. Bd 12, № 10. — S. 416–425.
10. Николова П. Храчки муклена система // Пневмол. Фтизиатр. — 1979. — Vol. 16, № 3. — P. 139–142.

РОЛЬ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА В НАРУШЕНИЯХ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. В. Тришина, Н. Н. Каладзе

Резюме

Под наблюдением состояло 16 больных персистирующей БА среднетяжелого течения в фазе обострения. Из биопсийного материала готовили "щеточную модель" по методу Л. А. Шаниной. Двигательную активность ресничек модулировали цельной мокротой 50 % и 75 % разведения, а также хлоридом кальция, нифедипином и глюкозой. У всех больных клинически исследована мокрота и верифицирована имеющаяся микрофлора.

Выявлено, что бронхиальный секрет у больных БА в большинстве случаев является фактором, блокирующим мукоцилиарный клиренс. Торможение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия зависит от уровня концентрации ингибирующего агента в бронхиальном секрете, что является следствием дисбаланса двух процессов — продукции (гиперсекреция, экссудация) и резорбции. Ингаляции 5 % раствора глюкозы способствуют восстановлению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия.

ROLE OF BRONCHIAL SECRETION IN CREATION OF DYSCRINISM AND THE WAY OF ITS CORRECTION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

S. V. Trishina, N. N. Kaladze

Summary

16 patients with persistent bronchial asthma (BA) of middle-heavy grade in a phase of exacerbation with the disease history from 6 to 22 years were examined. The "brush model" was prepared from biopsy material using L. A. Shanin method. The motor activity of cilia was modulated by whole sputum with 50 % and 75 % of dilution, and calcium chloride, nifedipine and glucose also. The sputum microscopy with identification of microflora was performed in all patients.

It was revealed that bronchial secretion in patients with BA was the blocking factor of mucociliar clearance in most cases. The inhibition of cilia motor activity of ciliated epithelium depended on a level of concentration of inhibiting agent in bronchial secretion, as a result of interference of two processes — production (hypersecretion, exudation) and resorption. The regeneration of cilia motor activity of ciliated epithelium was promoted by 5 % glucose solution inhalations.