

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)**

На правах рукописи

ОЗЕРСКАЯ ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИЛИАРНОГО
ЭПИТЕЛИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ
РИНИТОМ**

(14.01.08 – Педиатрия)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Геппе**

Москва – 2018г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1	11
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиология бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей	11
1.2 Эпителиальный барьер, роль в патогенезе бронхиальной астмы.....	13
1.3 Структура и функция цилиарного эпителия.....	17
1.4 Оценка функционального состояния мукоцилиарной системы.	22
1.5 Мукоцилиарная недостаточность при бронхиальной астме и аллергическом рините.	27
ГЛАВА 2	32
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Общая характеристика обследованных больных.	32
2.2 Методы исследования	35
ГЛАВА 3	51
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1.Общая характеристика больных.	51
3.2 Исследование функционального состояния цилиарного эпителия.	53
Контрольная группа.	57
3.3 Балльная оценка симптомов аллергического ринита	81
3.4 Сахариновый тест.	82
3.5 Взаимосвязь функционального состояния цилиарного эпителия и показателей функции внешнего дыхания.....	83
3.6 Пациенты с аллергическим ринитом	85
3.7 Показатели риноцитогаммы.	88
3.8 Оценка влияния терапии на функциональное состояние цилиарного эпителия.	91
ГЛАВА 4	106
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА), являясь самым распространенным хроническим заболеванием у детей, относится к числу значимых медико-социальных и экономических проблем [39, 59]. Распространенность БА растет, особенно среди детей [39, 89]. БА обременительна для здравоохранения и общества не только за счет прямых затрат на лечение, но и за счет косвенных, например, снижения работоспособности [84, 89].

В настоящее время БА остается актуальной проблемой педиатрии. БА приводит к снижению качества жизни, может стать причиной инвалидности [9, 39]. В исследовании TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma Outcomes and Treatment Regimens – Эпидемиология и естественная динамика исходов астмы и схемы терапии) было показано, что число и тяжесть обострений БА существенно влияют на качество жизни детей [78].

Несмотря на усилия по созданию международных и национальных руководств и клинических рекомендаций, а также доступность эффективной терапии, во многих странах контроль БА остается на недостаточном уровне [89]. Появляется все больше данных о необходимости индивидуального подхода к каждому больному БА для подбора наиболее эффективной терапии.

Распространенность аллергического ринита (АР) существенно варьирует в разных странах, однако глобально отмечается увеличение его распространенности, особенно в развитых странах [50].

К настоящему времени связь между БА и АР общепризнана [164]. АР является фактором риска развития БА, ухудшает контроль БА [82]. Ранняя диагностика, адекватное и своевременное лечение АР способствует снижению риска обострения БА, уменьшению частоты и тяжести приступов БА [164].

Несмотря на высокую распространенность сочетания БА и АР у детей, исследований по этой теме недостаточно.

Мукоцилиарная система является одним из важнейших звеньев системы местной защиты органов дыхания. Основными компонентами мукоцилиарной системы респираторного тракта являются реснитчатый аппарат эпителия и его слизистое покрытие. Нарушение мукоцилиарного клиренса является одним из ведущих факторов в патогенезе заболеваний респираторного тракта.

В последнее время все больше внимания привлекает изучение роли респираторного эпителия в патогенезе БА. В литературе имеются сообщения о том, что функциональные нарушения деятельности мерцательного эпителия происходят значительно раньше появления морфологических изменений реснитчатого аппарата клеток [27]. Действие метаболитов арахидоновой кислоты, в том числе цистеиновых лейкотриенов, помимо бронхоконстрикции вызывает дискринию и нарушение мукоцилиарного клиренса вследствие снижения активности мерцательного эпителия на фоне усиления секреторной активности слизистой оболочки. Изучение состояния респираторного эпителия необходимо для более глубокого понимания патологических изменений при бронхиальной астме, разработки новых подходов к лечению [103, 114].

Представляет интерес возможная связь между дисфункцией мукоцилиарной системы и снижением функции внешнего дыхания у детей с заболеваниями органов дыхания, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом. Исследование мукоцилиарного клиренса позволит получить дополнительную информацию о клинической эффективности проводимой терапии и возможности прогнозирования течения БА.

Учитывая концепцию единства респираторного тракта [92], тесную анатомо-функциональную взаимосвязь верхних и нижних дыхательных путей, а также инвазивность непосредственных исследований слизистой оболочки бронхов с необходимостью проведения бронхоскопии и биопсии, представляется актуальным изучение морфо-функционального состояния цилиарного эпителия слизистой оболочки полости носа у детей с БА в сочетании с АР.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность для педиатрической практики проблемы сочетания бронхиальной астмы и аллергического ринита ввиду высокой распространенности и социальной значимости данных заболеваний. К настоящему времени проведено достаточно большое число исследований, направленных на изучение бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Существенный вклад в изучение проблемы бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей внесли И.И. Балаболкин [5, 6], Н.А. Геппе [11, 12, 15], О.В. Зайцева [21], Ю.Л. Мизерницкий [36, 37], J.L. Brożek [74], J. Bousquet [73] и другие. В работах этих ученых показана важность взаимосвязи бронхиальной астмы и аллергического ринита, однако недостаточно внимания уделено состоянию респираторного эпителия при этих заболеваниях.

В работах Н.А. Геппе [9, 14], С.Н. Feng [82], М. Yasuo [164] и других было показано, что ранняя диагностика и терапия аллергического ринита приводит к уменьшению частоты и тяжести приступов бронхиальной астмы. Учитывая тесную взаимосвязь структуры и функции эпителия, состояние слизистой оболочки респираторного тракта не может быть в полной мере оценено без учета ее функционального статуса.

Большинство исследований цилиарного эпителия слизистой оболочки носа и его функционального состояния относятся к области оториноларингологии без учета состояния нижних дыхательных путей. Изучению назального эпителия при различных заболеваниях верхних дыхательных путей посвящены работы В.С. Козлова [26], А.И. Крамного [29, 30], Г.П. Захаровой [22] и других. Изучением состояния бронхиального эпителия у детей с хроническими заболеваниями легких занимались Н.Н. Розина [51], Е.А. Ружицкая [52] и другие. Исследованием структуры и функции бронхиального эпителия у больных бронхиальной астмой занимались А.Н. Одиреев [43], Л.Ю. Ошур [48], М.Т. Луценко [35], В.И. Кобылянский [25], В. Thomas [158] и другие, однако исследования касались взрослых пациентов. Данные об исследованиях морфо-функционального статуса

цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом в доступной литературе отсутствуют.

В связи с этим, учитывая результаты предыдущих исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, уточнение состояния цилиарного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом приобретает большое значение.

Цель исследования:

Изучить морфо-функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Задачи исследования:

- 1.Определить параметры функционального состояния цилиарного эпителия (частоту биения ресничек, относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, синхронность биения ресничек) у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом
- 2.Исследовать функциональное состояние цилиарного эпителия у детей с различной тяжестью течения бронхиальной астмы
- 3.Проанализировать функциональное состояние цилиарного эпителия при обострении бронхиальной астмы и/или аллергического ринита
- 4.Изучить взаимосвязь показателей функционального состояния цилиарного эпителия и параметров функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой
- 5.Оценить эффективность базисной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита с учетом состояния мукоцилиарной системы

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка функционального состояния цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом с помощью цифровой высокоскоростной видеомикроскопии.

Изучены параметры функционального состояния цилиарного эпителия при БА разной степени тяжести. Проведена оценка состояния цилиарного эпителия при обострении и ремиссии БА и АР. Изучена взаимосвязь состояния цилиарного эпителия и функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Проведена оценка эффективности базисной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита с учетом состояния мукоцилиарной системы.

Практическая значимость

Проведенное исследование показало, что у детей с БА имеются существенные нарушения функционального состояния цилиарного эпителия верхних дыхательных путей, что указывает на вовлечение слизистой оболочки верхних дыхательных путей в патологический процесс при БА. Полученные данные не только вносят вклад в изучение патогенетических основ БА, но и указывают на необходимость тщательного и своевременного осмотра оториноларингологом всех детей с БА с целью выявления и коррекции патологии верхних дыхательных путей.

Восстановление функционального состояния цилиарного эпителия респираторного тракта после обострения БА происходит медленнее, чем клиническое улучшение, что определяет необходимость проведения базисной терапии БА в течение нескольких месяцев. Результаты оценки эффективности базисной терапии бронхиальной астмы, показавшие положительное влияние монтелукаста на состояние цилиарного эпителия, могут использоваться для принятия решения о коррекции терапии бронхиальной астмы.

Разработан алгоритм оценки состояния цилиарного эпителия методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии, что позволяет проводить данное исследование как в условиях многопрофильного стационара, так и в амбулаторном порядке.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Дизайн исследования представляет собой открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1) У детей с бронхиальной астмой любой степени тяжести отмечаются функциональные нарушения цилиарного эпителия верхних дыхательных путей, даже при отсутствии сопутствующего аллергического ринита

2) Наиболее выраженные нарушения функционального состояния цилиарного эпителия отмечаются при сочетанном обострении бронхиальной астмы и аллергического ринита

3) Антагонисты лейкотриеновых рецепторов оказывают положительное влияние на функциональное состояние цилиарного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, осуществляла анализ и обобщение полученных данных. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановки задач, их реализации, статистической обработки и

анализа полученных данных, обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Апробация диссертационного материала

Материалы диссертационной работы были доложены на конференции «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2010), на ежегодных научно-практических конференциях «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (2010, 2012, 2016, 2017), на XVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2016), на 27 Международном конгрессе Европейского респираторного общества (2017).

Апробация диссертационной работы проходила на заседании кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) 19.12.2017г.

Результаты исследования используются в работе УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в учебном процессе на кафедре детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 8 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Продолжение изучения и накопление фактических данных о функциональном состоянии цилиарного эпителия при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей.

2. Анализ эффективности различных схем терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей с учетом функционального состояния цилиарного эпителия.

3. Разработка подходов к терапии и профилактике бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей с включением мер, направленных на повышение резистентности эпителия к факторам внешней среды.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей [39, 59]. По данным исследования ISAAC в России симптомы БА были выявлены у 11,4% детей 6-7 лет и у 11,2% детей 13-14 лет. Данные по разным странам существенно варьировали. Так, разброс показателей распространенности симптомов БА у детей в разных странах составил от 2,8% до 37,6% [68]. В РФ отмечается рост патологии органов дыхания у детей. В 2005 г показатель заболеваемости болезнями органов дыхания среди детей 0-14 лет составил 21780,3, в 2014г - 28167,3 [23].

По данным, приведенным в ARIA 2010 пересмотра, АР страдает от 10 до 20% населения [74]. Симптомы аллергического ринита (АР) по данным исследования ISAAC отмечались в среднем у 31,7% детей 6-7 лет и у 14,6% детей 13-14 лет. Следует отметить, что распространенность АР существенно варьирует в разных странах и даже в разных регионах одной страны, составляя от 2,9% до 54,1%. В России показатель распространенности АР у детей составил 11,7%. Отмечается увеличение распространенности АР, особенно в развитых странах [50].

БА и АР часто сочетаются [65, 72, 79, 140]. До 40% больных АР страдают БА. До 85% больных БА страдают АР [74, 82, 148].

При изучении когорты BAMSE в Швеции, включавшей более 4 тысяч детей, было показано, что к 12 годам 58% детей в какой-либо период жизни имели экзему, БА и/или АР. С возрастом увеличивалась коморбидность, и к 12 годам 7,5% всех детей имели, по крайней мере, два аллергических заболевания. Среди детей 12 лет с БА у 67% она сочеталась с АР. Эти данные свидетельствуют о том, что аллергические заболевания следует изучать в комплексе, а не изолированно друг от друга [69].

К настоящему времени связь между БА и АР общепризнана [164]. АР является фактором риска развития БА [82]. АР ухудшает контролируемость БА. Адекватное лечение АР способствует снижению риска обострения БА [164].

Целесообразно рассматривать АР и БА не как отдельные заболевания, а как проявления единой атопической сущности, в рамках концепции «единых дыхательных путей», предложенной в 1997г J. Grossman [92] и поддержанной в последующем [82, 88, 97].

Верхние и нижние дыхательные пути представляют собой единое целое, имеют схожее строение и функции, а также механизмы развития патологических состояний [16, 28, 58, 117].

При АР слизистая оболочка носа не способна в полной мере выполнять свои функции, что приводит к недостаточному согреванию, очищению и увлажнению воздуха, который затем попадает в бронхи. Аллергическое воспаление слизистой носа приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов. Некоторые исследователи признают существование назобронхиального рефлекса, который связан со стимуляцией афферентных чувствительных нервных волокон слизистой оболочки носа брадикинином и гистамином, что приводит к последующей активации блуждающего нерва и гиперреактивности бронхов [16, 82].

У большинства больных АР, не страдающих БА, выявляется бронхиальная гиперреактивность в ответ на стимуляцию метахолином [82]. Так, по данным Р.З. Тихоновой [58] бронхиальная гиперреактивность обнаружена у 62,2% детей с персистирующим АР. Вовлечение нижних дыхательных путей в патологический процесс у части больных АР проявляется снижением спирометрических показателей и положительной реакцией на бронхолитик (скрытый бронхоспазм) [82].

В исследовании Saranz R.J. (2016г) с участием 189 детей 5-18 лет было показано, что у 20% больных АР отмечались отклонения спирометрических показателей. Чаще всего отмечали снижение FEV1 и FEV1/FVC (у 10,6% детей), снижение FEF 25-75% было отмечено у 9,5% детей. Дети с персистирующим

ринитом имели более выраженное нарушение функции легких по данным спирометрии, чем дети с интермиттирующим ринитом. У детей со среднетяжелым и тяжелым АР функция легких была нарушена больше, чем у детей с легким АР. Таким образом, было подтверждено субклиническое ухудшение функции легких у детей с АР [148].

Было показано, что при стимуляции аллергеном слизистой оболочки носа происходит повышение содержания эозинофилов в слизистой не только носа, но и бронхов. И, наоборот, у больных с БА без АР выявляли эозинофильную инфильтрацию не только в бронхах, но и слизистой носа [82].

У подростков с БА морфологические изменения слизистой оболочки выявляли не только в бронхах, но и в полости носа, причем изменения затрагивали в первую очередь эпителиальные клетки [17].

Исследование респираторного эпителия необходимо для изучения патогенеза БА и АР. Одной из важнейших функций респираторного эпителия является мукоцилиарный клиренс. Изучение морфо-функционального состояния цилиарного эпителия верхних дыхательных путей помогает установить патофизиологические взаимосвязи между верхними и нижними дыхательными путями у детей с БА и АР.

1.2 Эпителиальный барьер, роль в патогенезе бронхиальной астмы.

Эпителий дыхательных путей формирует первую линию защиты респираторного тракта, которая позволяет удалить попавшие в него потенциально опасные чужеродные частицы, предотвращая развития воспаления [91, 96, 102, 156].

Основополагающим свойством эпителия является способность создавать непроницаемый барьер за счет плотных межклеточных контактов. Межклеточные контакты сгруппированы в виде апикальных соединительных комплексов, которые состоят из взаимодействующих между собой белков (ZO1-3, окклюдин, клаудины 1-5, β -катенины, Е-кадгерин и JAM) [87, 133, 144]. Также к

физическому звену эпителиального барьера можно отнести реснитчатый аппарат клетки, обеспечивающий мукоцилиарный клиренс.

Химическая составляющая барьера представлена слизью, содержащей муцины и защитные белки и пептиды – комплемент, иммуноглобулины, белки клеток Клара, дефензины, кателицидины, лизоцим, лактоферрин, фосфолипазу A2 [8, 86, 156].

Эпителий активно участвует в иммунных реакциях путем активного транспорта иммуноглобулинов к просвету дыхательных путей, а также за счет взаимодействия с иммунными клетками [8, 156]. Респираторный эпителий способен синтезировать цитокины, взаимодействующие с дендритными (антиген-представляющими) клетками, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами [80, 99, 156]. Кроме того, эпителиальные клетки способны сами распознавать чужеродные частицы за счет экспрессии паттерн-распознающих рецепторов [8, 118].

Приведенные сведения позволяют в настоящее время рассматривать респираторный эпителий как активный барьер [80, 85, 118].

Стойкое нарушение даже одного из компонентов эпителиального барьера может повысить восприимчивость к респираторным инфекциям, привести к выраженному и продолжительному ответу врожденного иммунитета, формированию хронического воспаления [86]. Все больше данных свидетельствует о центральной роли эпителия в патофизиологии хронических заболеваний респираторной системы [90, 96, 141].

Несмотря на очевидную роль Th2-опосредованного воспаления в патогенезе БА, оно не может в полной мере объяснить ни возникновение заболевания, ни повышенную восприимчивость дыхательных путей больных к широкому кругу различных факторов внешней среды. Более того, известно, что применение мощных противовоспалительных средств (ИГКС) позволяет контролировать симптомы, однако, не влияет на естественный ход заболевания [13, 91, 124, 146].

В настоящее время все большее признание получает концепция центральной роли респираторного эпителия в патогенезе БА [95, 104, 124].

При БА в респираторном эпителии отмечаются структурные и функциональные отклонения, что приводит к большей чувствительности эпителия к факторам внешней среды. В настоящее время признается, что эти отклонения эпителия играют важную роль в патогенезе БА. Некоторые гены, отвечающие за склонность к развитию БА, также экспрессируются в эпителии [131].

Барьерная функция эпителия у больных БА нарушена за счет врожденного дефекта формирования плотных межклеточных контактов [102, 156, 161]. Одной из причин этого является нарушение экспрессии молекулы адгезии Е-кадгерина [94, 133].

Дефекты структуры и функции респираторного эпителия были отмечены при культивировании биоптатов бронхиального эпителия больных БА *in vitro*, что указывает на врожденный, а не приобретенный характер нарушений. В частности, в культивируемых эпителиальных клетках были выявлены дефекты структуры и функции апикального соединительного комплекса. Формирование плотных соединений и трансэпителиальное электрическое сопротивление были существенно ниже в культуре клеток больных БА по сравнению с нормой [87, 144, 161].

Нарушение целостности эпителиального барьера и повышение его проницаемости играет важную роль в сенсibilизации к аллергенам, так как способствует более легкому контакту аллергенов с подэпителиальными антиген-презентирующими клетками [40, 98].

Некоторые аллергены (клеща домашней пыли, тараканов, пыльцы, грибов), а также риновирусы обладают протеазной активностью и способны разрывать плотные межклеточные контакты, приводя к повышенной проницаемости эпителия [87, 109, 156]. Разрушение плотных межклеточных контактов приводит к легкому проникновению в подслизистые структуры патогенных микроорганизмов и аллергенов, запуская иммунный воспалительный ответ [87, 102, 103].

Имеются данные об определенных врожденных отличиях бронхиального эпителия больных БА от эпителия здоровых лиц, в частности цитокератиновый профиль, усиленное высвобождение противовоспалительных медиаторов и сниженный синтез TGF- β 1. Эпителиальные клетки больных БА функционируют с нарушениями даже в отсутствие воспаления [114].

Со стороны респираторного эпителия у больных БА выявляются типичные морфологические изменения: сдушивание эпителиальных клеток, потеря клетками ресничек, гиперсекреция слизи, гипертрофия слизистой оболочки, гиперплазия клеток эпителия (при выраженной длительности заболевания нарастают явления атрофии и субатрофии), изменение формы эпителиальных клеток, исчезновение щеточной каемки, увеличение числа бокаловидных клеток [7, 64, 80]. Интересно, что морфологические изменения у больных БА отмечаются и в слизистой оболочке носа, даже при отсутствии клинических признаков АР [17].

Нарушение процессов репарации также является характерной чертой эпителия больных БА. Сниженная способность эпителия к восстановлению после повреждения у детей с БА является важным фактором прогрессирования заболевания по мере роста ребенка. Отмечается ускоренная, но некоординированная пролиферация клеток эпителия, что не позволяет восстановить нарушенный эпителиальный барьер [80, 103, 106, 114].

Процессы ремоделирования стенки бронхов начинаются уже на ранних стадиях развития БА [80, 102, 134]. Происходит утолщение базальной мембраны, гиперплазия гладкомышечных клеток, подэпителиальный фиброз, изменения со стороны сосудов. Отмечено, что структурные изменения могут возникать даже до развития выраженного воспаления. Так, у детей с БА в самом начале заболевания была отмечена гиалинизация и утолщение ретикулярной пластинки базальной мембраны (*lamina reticularis*), что сопровождалось увеличением количества и активности подэпителиальных миофибробластов. Такое раннее выявление изменений указывает на то, что они возникают незадолго до развития

заболеваний или в самом его начале, и не являются результатом хронического воспаления [103, 106].

Согласно современным исследованиям, респираторные вирусы, особенно риновирусы (серотипы 14, 16, 1A, 1B и др.), являются одним из главных триггеров обострений БА и оказывают существенное негативное воздействие на эпителий дыхательных путей [121, 128, 129]. Вирусы могут вызывать разрыв плотных соединений, высвобождение провоспалительных цитокинов, нарушение работы ресничек цилиарного эпителия [108, 156, 160].

Эпителий больных БА имеет дефектный противовирусный врожденный иммунный ответ [137, 146]. В исследованиях *in vitro* было показано, что эпителий больных БА секретирует меньше ИФН β и γ , что приводит к более активной репликации вирусов [100, 139, 156]. Было отмечено, что эпителий детей с БА более восприимчив к риновирусам. Риновирусы оказывают существенное негативное влияние на способность эпителия больных БА восстанавливаться после повреждения. Кроме того, в ответ на инфицирование риновирусом эпителий больных БА продуцировал больше IL-1 β , IL-6, IL-8, чем эпителий здоровых лиц [115].

Данные о первостепенной роли респираторного эпителия в поддержании гомеостаза дыхательных путей, полученные в последнее время, открывают перспективы для разработки новых подходов к терапии БА [91].

1.3 Структура и функция цилиарного эпителия.

Поверхность респираторного тракта выстлана мерцательным эпителием: многорядным вплоть до средних бронхов, двухрядным в мелких бронхах, однорядным в терминальных бронхиолах. Основными клетками эпителия являются реснитчатые, бокаловидные и базальные (вставочные). Реснитчатые клетки имеют на апикальной поверхности реснички, которые продвигают слизь и осуществляют мукоцилиарный клиренс. Бокаловидные клетки секретируют слизь. Базальные (вставочные) клетки являются недифференцированными.

Реснитчатые клетки в слизистой носа и околоносовых пазух составляют до 65-80%, бокаловидные клетки - 10-20%, базальные клетки - менее 5% [77, 93]. В норме соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток в бронхиальном эпителии составляет 1:5. При хронических заболеваниях дыхательных путей это соотношение нарушается с преобладанием бокаловидных клеток.

Слизь, покрывающая дыхательные пути, секретируется подслизистыми железами и бокаловидными клетками. Слизистое покрытие дыхательных путей имеет два слоя: более водянистый золь, в котором происходит движение реснички, и более вязкий гель, который реснички проталкивают к выходу из дыхательных путей. Толщина каждого слоя составляет 5-7 мкм.

На поверхности каждой реснитчатой клетки находится около 250 ресничек. Длина ресничек в респираторном тракте составляет в верхних дыхательных путях 5-7 мкм, в нижних дыхательных путях уменьшается до 3-4 мкм. Толщина ресничек составляет 0,2 мкм. Реснички цилиарного эпителия представляют собой цитоплазматические выросты клетки, в центре находится аксонема, состоящая из 9 дууплетов микротрубочек и 2-х центральных отдельных микротрубочек. Между дууплетами микротрубочек и центральной парой микротрубочек располагаются радиальные спицы, придающие ресничке структурную устойчивость. В основании реснички находится базальное тело [19, 24, 34, 149].

При сгибании реснички происходит взаимное скольжение микротрубочек. На поверхности микротрубочек находятся так называемые ручки, состоящие из белка динеина, который обладает АТФ-азной активностью, преобразуя энергию АТФ в механическую [19, 34, 83]. Считается, что внешние динеиновые ручки обеспечивают двигательную активность реснички, силу ее удара, а внутренние динеиновые ручки регулируют характер движения реснички [107].

В норме реснички эпителия ориентированы в одном направлении, отклонение составляет не более 20°. Именно ориентация в одном направлении позволяет ресничкам выполнять координированное движение [83].

Движение реснички состоит из 2 фаз: быстрый эффективный удар и медленное возвратное движение. Эффективный удар и возвратное движение

происходит практически в одной плоскости. Отклонение реснички во время возвратного движения составляет менее 5° от плоскости эффективного удара [76].

Реснички движутся координированно, в одном направлении с одинаковой скоростью. Движение ресничек на соседних участках слизистой несколько сдвинуто по фазе, что формирует метахронные волны [34]. Синхронность движения соседних ресничек возникает в результате гидродинамических взаимодействий [130]. Реснички обладают автоматизмом движения, благодаря чему движение ресничек в течение определенного времени продолжается и в изолированных образцах эпителия.

Результаты исследования частоты биения ресничек (ЧБР) респираторного эпителия *in vitro* по данным литературы существенно варьируют. Вероятно, это связано с различными методами регистрации и анализа, а также с условиями среды, в которую помещают образец эпителия [44, 45, 56]. Данные разных авторов приведены в таблице 1 (исследование бронхиального эпителия) и в таблице 2 (исследование назального эпителия).

Таблица 1 – Частота биения ресничек бронхиального эпителия в норме по данным литературы

Источник	ЧБР, Гц	Температура, °С	Среда	Метод регистрации
А.Н.Одиреев, 2010 [43] взрослые	9,86±0,45 ¹	20-23	Хенкса	Высокоскоростная съемка, автоматическая регистрация
М.Т.Луценко, 2014 [33] взрослые	9-13	20-23	Хенкса	Высокоскоростная съемка автоматическая регистрация
В.Thomas, 2010 [158] взрослые	10,5 [9,7-11,8] ²	37	199 с солями Эрла и L-глутамином	Высокоскоростная съемка, ручной подсчет

¹среднее±стандартное отклонение, ²медиана [интерквартильный размах]

Таблица 2 – Частота биения ресничек назального эпителия в норме по данным литературы

Источник	ЧБР, Гц	Температура, °C	Среда	Метод регистрации
В.В. Шиленкова, 2008 [61] Дети, ННР ¹ Дети, СНР ²	3,19±1,71 ³ 6,95±2,36 ³	24	Не указана	Высокоскоростная съемка автоматическая регистрация (Азимут)
А.И.Крамной, 2006 [29] Взрослые, ННР Взрослые, СНР	4,71±0,35 ³ 6,96±0,59 ³	24	Раствор Рингера-Локка	Высокоскоростная съемка автоматическая регистрация (Азимут)
Е. Parrilla, 2014 [138]	5,2±1,6 ³	Не указано	Не указана	Высокоскоростная съемка, ручной подсчет
Е.Л.Лаберко, 2015 [32] Дети, ННР+перегородка	6,0±0,7 ³	22-24	0,9% натрия хлорид	Нескоростная видеосъемка, ручной подсчет
М. Jorissen, 1995 [110] Взрослые, ННР	8,4±1,6 ³	24	Не указано	Фотометрия
М. Armengot, 2012 [67] Взрослые, СНР	10,89±0,29 ³	23-27	Игла в модификации Дульбекко	Высокоскоростная съемка, автоматическая регистрация (Desinsoft-Bio 200)
С.М. Smith, 2012 [154] Культура клеток	11,72±2,8 ³	37	Питательная среда	Высокоскоростная съемка, ручной подсчет и автоматическая регистрация (ciliaFA)
М.А. Chilvers, 2003 [77] Взрослые, ННР Дети, ННР	11,5 (10,2-12,6) ⁴ 12,8(12,3-13,3) ⁴	37	199	Высокоскоростная съемка, ручной подсчет
Y. Roth, 1991 [145] Взрослые, ННР Дети, ННР	12,6±2,6 ³ 13,6 ±1,5 ³	35	Игла	Фотометрия
М.А. Chilvers, 2000 [76] Дети и взрослые, ННР	13,2±2,9 ³	37	199	Высокоскоростная съемка, ручной подсчет
В. Thomas, 2009 [157] Дети, ННР	13,4 [11,6-14,2] ⁵	37	199	Высокоскоростная съемка, ручной подсчет
J. Rutland, 1982 [147] Взрослые, ННР	14,0±1,7 ³	37	Не указана	Фотометрия

¹ННР– нижняя носовая раковина; ²СНР – средняя носовая раковина; ³среднее ±стандартное отклонение; ⁴среднее (95% доверительный интервал); ⁵медиана [интерквартильный размах]

Наибольшее число исследований частоты биения ресничек в норме касаются назального эпителия. Исследований бронхиального эпителия у здоровых лиц немного, что связано с этическими аспектами и сложностью получения образцов эпителия бронхов, необходимостью проведения бронхоскопии.

По данным некоторых исследователей ЧБР на средней носовой раковине выше, чем на нижней носовой раковине [29, 61, 62] и на перегородке носа [29]. В периферических дыхательных путях ЧБР ниже, чем в полости носа, трахее и крупных бронхах. Так, было показано, что у взрослых в субсегментарных бронхах ЧБР была на 35-40% ниже, чем в вышележащих отделах респираторного тракта [147].

Показано, что ЧБР респираторного эпителия не зависит от пола [29, 62, 145] и расы [145]. По данным некоторых авторов, ЧБР у детей несколько выше, чем у взрослых [77]. В других исследованиях различий ЧБР в зависимости от возраста выявлено не было [62, 111].

Известно, что ЧБР зависит от температуры окружающей среды: понижение температуры приводит к замедлению движения ресничек [105, 153, 162]. Реакция среды также оказывает влияние на частоту биения ресничек: оптимальное значение pH для цилиарного эпителия составляет 7-9. При более высоких и низких значениях pH частота биения ресничек снижается [155].

Слизистая оболочка респираторного тракта, наряду с кожными покровами, представляет собой обширную область, контактирующую с внешней средой. Для защиты организма от действия неблагоприятных факторов внешней среды, продуктов собственного метаболизма и поддержания гомеостаза в процессе эволюции сформировался комплекс защитных механизмов [22, 24].

Мукоцилиарный клиренс – естественный процесс очищения дыхательных путей, являющийся важной составной частью врожденной защитной системы респираторного тракта от повреждающего действия поллютантов, аллергенов и патогенных микроорганизмов [10, 46, 158].

Нормальный мукоцилиарный клиренс осуществляется при эффективной координированной работе ресничек и адекватной продукции слизи - как по

количеству, так и по составу [44, 150]. Повреждение респираторного эпителия и цилиарная дисфункция приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, следствием чего является повышенная восприимчивость к инфекциям и воспаление [158].

Частота биения является важным фактором, определяющим эффективность работы ресничек, однако не менее важным параметром является паттерн биения. Под паттерном биения ресничек понимают комплексную оценку, включающую характер движения (ундулирующий, спастический, маятникообразный и др.), синхронность работы ресничек, степень сгибания ресничек, угол отклонения от оси при движении. Нарушение паттерна при сохранении нормальной частоты биения ресничек может приводить к неэффективной работе цилиарного аппарата [158]. Учитывая взаимосвязь и важную роль каждого из звеньев мукоцилиарной системы, при оценке мукоцилиарного клиренса целесообразно определять не только двигательную активность ресничек эпителия, но также и свойства слизи [29, 32].

Нарушение мукоцилиарного клиренса – одно из ведущих звеньев в патогенезе многих бронхолегочных заболеваний. Понимание механизмов развития мукоцилиарной недостаточности и индивидуальный подход к пациенту позволят адекватно определить лечебную тактику и выбрать комплексную терапию, направленную на коррекцию мукоцилиарной недостаточности [13]. Отмечено, что при воспалительных процессах восстановление мукоцилиарного клиренса происходит позже, чем клиническое выздоровление [31].

1.4 Оценка функционального состояния мукоцилиарной системы.

Оценка назального мукоцилиарного клиренса.

Транспортную функцию полости носа оценивают по скорости перемещения различных частиц-маркеров из передних отделов полости носа в носоглотку и ротоглотку. В качестве маркеров используется угольная пыль, метиленовый синий, сахарин [24, 25]. При проведении сахаринового теста используют 1/5 часть

таблетки пищевого сахара [18] или $\frac{1}{4}$ часть таблетки другого сахарозаменителя [32], которой придают округлую форму.

Маркер помещают на переднюю поверхность нижней носовой раковины, отступив от ее переднего края 1 см. Оценку транспортной функции мерцательного эпителия проводят по времени, прошедшему до обнаружения маркеров визуально в носоглотке или по ощущению сладкого вкуса [18]. По данным различных исследователей время сахаринового теста у детей в норме составляет от 7 до 14 минут [32, 62].

Определенную трудность представляет калибровка таких измерений в виду различной индивидуальной протяженности верхних дыхательных путей, субъективности оценки, особенно у детей. Кроме того, данное исследование требует достаточного количества времени [3, 54].

Также оценить назальный мукоцилиарный клиренс можно по определению скорости перемещения сывороточного альбумина, меченного радиоактивным изотопом технеция (^{99m}Tc) и нанесенного на слизистую оболочку полости носа. В норме скорость перемещения составляет >4 мм/мин [66].

В связи с тем, что при оценке назального мукоцилиарного клиренса и двигательной активности ресничек эпителия исследуются разные звенья мукоцилиарной системы, корреляции между данными исследованиями может не быть. Эти методы являются взаимодополняющими [112].

Оценка трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса.

Скорость трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса можно оценить с помощью метода динамической ингаляционной пульмоноскintiграфии с мечеными ^{99m}Tc микросферами альбумина. С помощью гамма-камеры оценивается скорость эвакуации радиофармпрепарата из просвета бронхов, параметры накопления его в легких [49].

Радиоаэрозольный метод сопряжен с минимальной лучевой нагрузкой, неинвазивен, возможно его многократное повторение для динамических исследований. Метод позволяет судить о мукоцилиарном клиренсе по скорости

выведения радиофармпрепарата, однако диагностировать, какое звено мукоцилиарной системы повреждено, невозможно [25].

В рутинной клинической практике исследование трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса с помощью радиоаэрозольного метода не находит широкого применения в силу сложности и высокой стоимости исследования [49].

Исследование двигательной активности цилиарного эпителия *in vitro*.

Очевидно, что образец эпителия, изъятый из слизистой оболочки, не может абсолютно точно воспроизводить двигательную активность, существующую *in vivo*. Процесс приготовления препарата и исследование его *in vitro* неизбежно приводит к его повреждению и вносит качественные искажения в изучаемые параметры деятельности реснитчатого аппарата клеток [4, 101].

Однако на данном этапе развития техники приходится мириться с этими неустранимыми погрешностями, так как микроэндоскопические системы для анализа деятельности цилиарного эпителия непосредственно в слизистой оболочке *in vivo* в настоящее время не доступны.

Получение образцов эпителия.

Для непосредственного изучения цилиарного эпителия *in vitro* нужно получить образцы либо бронхиального эпителия, либо назального эпителия. Для получения бронхиального эпителия необходимо проведение бронхоскопии. Назальный эпителий получают при передней риноскопии с помощью браш-биопсии или соскоба специальной ложечкой. Это простой, недорогой и нетравматичный метод получения образцов цилиарного эпителия, который не требует применения местных анестетиков [63, 132]. Поэтому для исследования респираторного эпителия, особенно у детей, а также у пациентов, которым не показано проведение бронхоскопии, чаще используют именно назальный эпителий [122, 152].

Исследование назального эпителия целесообразно не только для оценки врожденных дефектов ресничек (например, при первичной цилиарной дискинезии), но и для косвенной оценки состояния эпителия нижних дыхательных путей [127]. Была показана корреляция между ЧБР эпителия верхних и нижних дыхательных путей [123, 145, 147, 162]. Такая корреляция сохранялась и при патологических состояниях респираторной системы – при муковисцидозе [159] и у больных ХОБЛ [117].

В качестве области для соскоба чаще выбирают слизистую оболочку нижней носовой раковины [71, 75, 142]. Также можно получить эпителий со средней носовой раковины [30, 61, 67].

Чаще всего для щеточной биопсии эпителия используют щеточки из бронхоскопических наборов [154]. Однако, следует отметить, что они достаточно дороги, а процедура забора материала из носа доставляет существенный дискомфорт пациенту.

Альтернативой щеткам является использование специальных кюреток. Обладая малым диаметром рабочей поверхности (2 мм), они позволяют практически безболезненно получить образец эпителия из конкретного участка слизистой [29, 67, 135]. Отмечено, что качество получаемых биоптатов у взрослых в среднем выше, чем у детей [135, 136].

Кинематография.

Движения объектов с частотой выше нескольких герц недоступны для изучения невооруженным глазом из-за инерционности зрения [2, 4]. Кинематография была первым методом оценки частоты биения ресничек, позволяющим с помощью совмещения большого количества снимков, сделанных с высокой частотой, добиться аналога видеосъемки. Метод был дорогим, трудоемким и не позволял проводить анализ в режиме реального времени [76].

Фотометрия.

До появления высокоскоростных видеокамер измерение ЧБР проводили опосредованно с помощью фотометра, когда регистрировали изменение

интенсивности света, проходящего через подвижные реснички. Фотометр позволяет преобразовать световые импульсы в электрические сигналы, которые затем обрабатываются с помощью быстрого преобразования Фурье. Недостатки данного метода очевидны – он не позволяет непосредственно наблюдать за биением ресничек в реальном времени и изучить характер биения ресничек [76, 111, 147].

Высокоскоростная цифровая видеомикроскопия.

Измерение ЧБР ограничено физикой спектрального анализа (преобразование Фурье): максимальная ЧБР, которая может быть измерена, составляет $\frac{1}{2}$ от кадровой частоты видеокамеры. Учитывая, что в норме ЧБР может достигать 22-25 Гц, минимальная приемлемая кадровая частота видеокамеры, используемой для регистрации движения ресничек эпителия, составляет 50 кадров в секунду.

До появления цифровых видеокамер были доступны только аналоговые. Аналоговая видеосъемка, которая проводится при скорости 25-30 кадров в секунду, не позволяет надежно измерять ЧБР более 15 Гц в силу указанных выше физических факторов [153]. К концу XX века качество цифровых высокоскоростных видеокамер достигло нового уровня, что позволило отказаться от кинематографии и фотометрических методик [76]. В настоящее время используют видеокамеры с частотой съемки 120-500 кадров в секунду [71, 101, 154].

Высокоскоростная цифровая видеомикроскопия является наиболее современным методом исследования цилиарного эпителия [3, 101, 113]. Суть метода заключается в видеосъемке движения ресничек эпителия с помощью высокоскоростной цифровой видеокамеры, подсоединенной к микроскопу [1, 2]. Последующее воспроизведение полученного видеоролика в замедленном режиме позволяет оценить двигательную активность ресничек, подсчитать ЧБР и оценить характер движения ресничек. Также существует специальное программное обеспечение, позволяющее произвести подсчет ЧБР в автоматическом режиме.

Однако стандартизированная методика оценки ресничек с помощью данной техники до настоящего времени отсутствует, и, фактически, каждое учреждение использует свою модификацию оборудования, программного обеспечения и методику оценки [119, 151].

Золотым стандартом оценки ЧБР является подсчет биений ресничек за определенный временной промежуток или определенное количество кадров при замедленном воспроизведении видеоролика [76, 157, 158]. Для получения достоверного результата достаточно оценить 5 полных циклов биения ресничек [113, 137, 154].

Паттерн биения ресничек оценивают комплексно, учитывая амплитуду движения ресничек, степень сгибания ресничек при ударе, характер движения ресничек (ундуляция, мерцание, пульсация и др.), синхронность [52, 158].

С целью автоматизации утомительного и затратного по времени процесса подсчета ЧБР было создано несколько узкоспециализированных программ, например, Desinsoft-Bio 200 [66, 67], SAVA [153], «Азимут» [1, 3], ММС ММ [55] и другие [81, 125, 142]. Принцип работы таких программ основан на оценке изменения яркости пикселя во времени с использованием быстрого преобразования Фурье [143].

1.5 Мукоцилиарная недостаточность при бронхиальной астме и аллергическом рините.

Нарушение мукоцилиарного клиренса занимает важное место в патогенезе многих заболеваний органов дыхания [25, 41].

При АР отмечаются следующие изменения слизистой оболочки носа: метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, снижение числа клеток с подвижными ресничками, потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой клетками воспаления, утолщение базальной мембраны, патологические изменения сосудов. Выраженность патологических изменений напрямую зависит от длительности аллергического ринита [120].

Ультраструктурные изменения ресничек при АР неспецифичны [126]. Наиболее частым морфологическим признаком при АР является потеря ресничек – облысение эпителия [163]. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных с персистирующим среднетяжелым/тяжелым АР [45, 116]. Изменение структуры слизистой оболочки носа неизменно ведет к нарушению функции мерцательного эпителия и мукоцилиарного клиренса, нарушая, таким образом, защиту всего респираторного тракта.

У больных АР отмечено снижение ЧБР. Некоторое улучшение двигательной активности цилиарного эпителия отмечается на фоне лечения топическими ГКС [29].

Нарушения мукоцилиарного клиренса у больных БА часто недооценивают [60]. В то же время мукоцилиарная недостаточность может быть индикатором неблагоприятия состояния дыхательных путей, так как она тесно связана с выраженностью воспаления и ремоделирования бронхов [42, 43]. У больных БА в стадии обострения отмечаются выраженные нарушения мукоцилиарного клиренса [25]. Следует отметить, что подавляющее большинство исследований мукоцилиарной системы при БА проводилось у взрослых пациентов. Аналогичных исследований с участием детей с БА крайне мало.

Мукоцилиарная недостаточность у больных БА формируется на ранних стадиях заболевания на фоне скрыто протекающих нарушений бронхиальной проходимости [43]. Нарушение мукоцилиарного клиренса у больных БА способствует поддержанию и прогрессированию воспалительного процесса в нижних дыхательных путях [49].

У взрослых больных БА были отмечены существенные нарушения мукоцилиарного клиренса по данным динамической пульмоноскрининга. Выраженность мукоцилиарной недостаточности коррелировала со степенью тяжести заболевания и была более выраженной у больных со среднетяжелой и тяжелой БА [43, 47]. Тем не менее, у части больных БА (около 10%) признаков недостаточности мукоцилиарного клиренса не было выявлено [43].

Нарушения мукоцилиарного клиренса у взрослых больных БА легкого течения по данным радиоаэрозольного метода были отмечены и в состоянии ремиссии, что указывает на поддержание воспаления в дыхательных путях даже при отсутствии клинических симптомов [70].

Морфологические изменения бронхиального эпителия при БА включают отсутствие реснитчатой каймы эпителия, снижение количества ресничек на эпителии, отсутствие мерцательного эпителия вследствие плоскоклеточной метаплазии, зоны полной десквамации эпителия, повышение количества бокаловидных клеток, большое количество слущенных клеток [20, 42, 158]. Отмечено, что у некоторых больных структура эпителия может оставаться нормальной [42].

Признаки хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов у больных БА появляются уже на ранних стадиях формирования заболевания [35].

Цилиарная дисфункция в виде снижения ЧБР и нарушения паттерна биения ресничек тесно связана с тяжестью течения БА и характерна для среднетяжелой и тяжелой БА, даже вне обострения, что было показано при исследовании бронхиального эпителия [158]. У 20% больных БА в биоптатах бронхиального эпителия не удается выявить клетки с подвижными ресничками [33, 42, 43].

Выраженные ультраструктурные дефекты ресничек в виде дефектов микротрубочек, дезориентации ресничек характерны для БА тяжелого течения [158]. Нарушение структуры и функции ресничек у больных БА являются проявлением вторичной цилиарной дискинезии и, вероятно, имеют важные функциональные последствия [158].

Угнетение двигательной активности ресничек эпителия при БА может быть связано с влиянием гистамина. М.Т. Луценко [35] показал, что у больных БА на апикальном полюсе клеток мерцательного эпителия происходит накопление гистамина, что приводит сначала к угнетению двигательной активности ресничек эпителия, а затем к повреждению клеточных мембран и потере клетками ресничек.

Дополнительным фактором, способствующим нарушению функционирования ресничек эпителия, является гипоксия. Известно, что БА сопровождается нарушением газотранспортной функции и возникновением гипоксии. При гипоксии в клетках трахеобронхиального дерева нарушается энергетический обмен, что приводит к морфофункциональным нарушениям слизистой оболочки бронхов – подавлению активности ресничек эпителия и секреторной активности бокаловидных клеток. Было показано, что у больных среднетяжелой БА в эпителии повышено содержание перекисей жирных кислот, снижено содержание основных ферментов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы и АТФазы, что вызывает каскад морфофункциональных изменений в слизистой. Появляется метаплазия эпителия, нарушается мукоцилиарный клиренс [38].

Важную роль в формировании мукоцилиарной недостаточности при БА является повышенная вязкость трахеобронхиального секрета [43]. В последние годы большое внимание уделяется изучению работы мерцательного эпителия в зависимости от состава бронхиального секрета [33]. Бронхиальный секрет у больных БА имеет повышенную вязкость вследствие уменьшения в секрете глюкозаминогликанов гепаринового и гиалуронового профиля, от которых зависит снижение вязкости мокроты, и нарастания количества хондроитинсульфатов, препятствующих свободному движению ресничек [33].

Таким образом, исследование мукоцилиарной системы у больных БА и АР имеет важное значение, так как вносит вклад в понимание патофизиологических процессов возникновения и прогрессирования данных заболеваний. Учитывая тесную взаимосвязь БА и АР целесообразно изучение общих патологических механизмов, участвующих в их формировании. Несмотря на актуальность изучения мукоцилиарного клиренса у больных с БА и АР, исследований на эту тему крайне мало, особенно с участием детей.

До настоящего времени остается открытым вопрос о том, что первично: врожденные особенности эпителия дыхательных путей у больных БА,

способствующие нарушению структуры и функции эпителия и, как следствие, развитию воспаления или же эти нарушения являются следствием хронического воспаления.

Своевременная диагностика мукоцилиарной недостаточности может быть существенным дополнительным критерием оценки характера течения БА. Концепция центральной роли респираторного эпителия в патогенезе БА открывает новые подходы к профилактике и лечению заболевания, направленные на повышение резистентности эпителия к факторам внешней среды, а не только на подавление воспаления и устранение спазма гладких мышц. Коррекция цилиарной дисфункции может внести вклад в повышение эффективности терапии БА и АР.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных.

Исследование проводилось в период с 2009 по 2010г и с 2016 по 2017г на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Геппе, главный врач – Е.А. Пронина). Дети обследованы в отделении пульмонологии УДКБ (заведующая отделением – Н.Г. Бабушкина) и в лечебно-диагностическом отделении УДКБ (заведующая отделением С.Н. Жучкова).

Обследован 131 ребенок в возрасте 4-17 лет, из них 75 детей с БА в сочетании с АР, 20 детей с БА без сопутствующего АР, 19 детей с АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей и 17 детей без патологии дыхательной системы и ЛОР-органов (контрольная группа). Возраст обследуемых детей с БА и АР составил (медиана [интерквартильный размах]) 11,0[9,0-15,0] лет. Мальчиков было 76,0%, девочек – 24,0%. Возраст детей с БА без сопутствующего АР составил 12,5[7,3-15,8] лет. Мальчиков было 70,0%, девочек – 30,0%. Возраст детей с АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей составил 10,0[7,0-13,0] лет, мальчиков 63,2%, девочек 36,8%. Возраст детей из контрольной группы составил 12,0[10,0-13,0] лет, мальчиков 64,7%, девочек 35,3%. В динамике через 6 недель терапии обследовано 58 детей. Демографические данные пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Демографические данные обследованных пациентов

	БА+АР	БА	АР	контроль
Число пациентов	75	20	19	17
Возраст, лет	11,0 [9,0-15,0]	12,5 [7,3-15,8]	10,0 [7,0-13,0]	12,0 [10,0-13,0]
% мальчиков	76,0	70,0	63,2	64,7
% девочек	24,0	30,0	36,8	35,3

Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Критерии включения в исследование (основная группа):

- возраст детей 4-17 лет
- диагноз Бронхиальная астма легкого, среднетяжелого или тяжелого течения в сочетании с аллергическим ринитом в стадии обострения или ремиссии или без сопутствующего аллергического ринита

Критерии включения в исследование (контрольная группа):

- возраст детей 4-17 лет
- отсутствие жалоб со стороны органов дыхания и ЛОР-органов
- отсутствие в анамнезе хронических заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов
- отсутствие острой респираторной вирусной инфекции в течение последних 4 недель перед исследованием
- отсутствие в анамнезе признаков атопии, сердечно-сосудистой и неврологической патологии
- нормальные показатели ФВД по данным спирометрии

Критерии не включения в исследование (основная группа):

- возраст детей младше 4 лет и старше 17 лет
- острая респираторная вирусная инфекция в течение 4 недель перед исследованием
- оперативное лечение ЛОР-органов в течение 4 месяцев перед исследованием

Критерии не включения в исследование (контрольная группа):

- возраст детей младше 4 лет и старше 17 лет
- жалобы со стороны органов дыхания и/или ЛОР-органов на момент осмотра
- хронические заболевания органов дыхания и/или ЛОР-органов
- острая респираторная вирусная инфекция в течение 4 недель перед исследованием
- оперативное лечение ЛОР-органов в течение 4 месяцев перед исследованием
- наличие в анамнезе признаков атопии, сердечно-сосудистой и неврологической патологии

Диагноз БА устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017г.) и GINA (2017г.). Диагноз АР устанавливался на основании жалоб, клинической картины, данных риноскопии, данных лабораторного обследования.

Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по этике (протокол №09-09 от 18.11.2009). Все включенные в исследование пациенты или их законные представители подписывали форму информированного согласия.

2.2 Методы исследования

В настоящем исследовании применялись:

- анализ данных анамнеза
- общеклиническое обследование (общий анализ крови)
- аллергологическое обследование (определение уровня общего IgE, специфических IgE)
- тест по контролю над астмой
- балльная оценка симптомов аллергического ринита
- ринопитограмма
- исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии
- сахаринный тест
- исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии
- исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии
- рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух (по показаниям)
- осмотр оториноларингологом, в том числе передняя риноскопия и эндоскопическое исследование полости носа (по показаниям)

Анализ данных анамнеза проводили у всех детей. Уточняли анамнез жизни, анамнез заболевания, аллергологический анамнез, семейный анамнез. Отмечали длительность заболевания, провоцирующие факторы, предшествующую терапию и ее эффект.

Общий анализ крови проводился в Педиатрической экспресс-лаборатории УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая лабораторией – Н.Л. Кан).

Определение уровней общего и специфических IgE проводили на базе Межклинической иммунологической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая лабораторией – Н.Г. Дашкова).

Балльная оценка симптомов бронхиальной астмы проводилась с использованием Теста по контролю над астмой АСТм (для детей 12 лет и старше) и Теста по контролю над астмой у детей С-АСТм (для детей младше 12 лет). В тесте по контролю над астмой каждый ответ оценивался по шкале от 1 до 5 баллов. Общая оценка теста по сумме всех набранных баллов менее 20 означает отсутствие контроля над астмой, от 20 до 24 – частичный контроль, 25 – полный контроль. Тест по контролю над астмой у детей состоит из двух частей. В первой части на вопросы отвечает ребенок, ответы оцениваются по шкале от 0 до 3 баллов. Вопросы сформулированы понятно для детей и содержат визуальный образ, помогающий определиться с ответом. Вторая часть содержит вопросы для родителей и оценивается по шкале от 0 до 5. Общая сумма баллов 19 и менее может говорить об отсутствии контроля над заболеванием. Общая сумма баллов 20 и более может говорить о том, что, возможно, астму удастся эффективно контролировать.

Тест по контролю над астмой (АСТ™) (© 2002, QualityMetric Inc.)

❶ Как часто за **последние 4 недели** астма мешала тебе выполнять обычный объем работы в школе или дома?

1	2	3	4	5
Все время	Очень часто	Иногда	Редко	Никогда

❷ Как часто за **последние 4 недели** у тебя было затрудненное дыхание?

1	2	3	4	5
Чаше, чем 1 раз в день	1 раз в день	От 3 до 6 раз в неделю	1 или 2 раза в неделю	Ни разу

❸ Как часто за **последние 4 недели** ты просыпался ночью из-за астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

1	2	3	4	5
4 ночи в неделю или чаще	2-3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1 или 2 раза	Ни разу

❹ Как часто за **последние 4 недели** ты использовал быстродействующий ингалятор (*например, Вентолин, Беродуал, Сальбутамол, Саламол, Беротек, Атровент, Сальбен, Астмопент*) или небулайзер с лекарством (*например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы*)?

1	2	3	4	5
3 раза в день или чаще	1 или 2 раза в день	2 или 3 раза в неделю	1 раз в неделю или реже	Ни разу

❺ Как ты считаешь, насколько тебе удавалось контролировать астму за **последние 4 недели**?

1	2	3	4	5
Совсем не удавалось контролировать	Плохо удавалось контролировать	В некоторой степени удавалось контролировать	Хорошо удавалось контролировать	Полностью удавалось контролировать

Тест по контролю над астмой у детей (© 2006, GlaxoSmithKline)

1) Как у тебя дела с астмой сегодня?

			
0	1	2	3
Очень плохо	Плохо	Хорошо	Очень хорошо

2) Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?

			
0	1	2	3
Очень мешает, я совсем не могу делать то, что мне хочется.	Мешает, и это меня расстраивает.	Немного мешает, но это ничего.	Не мешает.

3) Кашляешь ли ты из-за астмы?

			
0	1	2	3
Да, все время.	Да, часто.	Да, иногда.	Нет, никогда.

4) Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?

			
0	1	2	3
Да, все время.	Да, часто.	Да, иногда.	Нет, никогда.

5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?

5	4	3	2	1	0
Н и разу	1- 3 дня	4- 10 дней	11 -18 дней	19 -24 дней	К аждый день

6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?

5	4	3	2	1	0
Н и разу	1- 3 дня	4- 10 дней	11 -18 дней	19 -24 дней	К аждый день

7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?

5	4	3	2	1	0
Ни разу	1- 3 дня	4- 10 дней	11 -18 дней	19 -24 дней	К аждый день

Балльная оценка симптомов аллергического ринита проводилась с помощью теста, в котором ребенку предлагали оценить, насколько сильно у него выражены признаки аллергического ринита. Оценивались такие симптомы, как жидкие выделения из носа, заложенность носа, чихание, зуд в полости носа. Каждый симптом оценивался в зависимости от степени выраженности от 0 баллов (симптомы отсутствуют) до 3 баллов (симптомы выражены максимально). Максимально возможная сумма баллов – 12. Описание выраженности симптомов было сформулировано понятно для ребенка, что облегчало самостоятельное заполнение анкет пациентами.

	0	1	2	3
	Нет, у меня этого нет	Есть, но это меня почти не беспокоит и не мешает	Есть, это мне мешает, но я справляюсь	Есть, это мне очень мешает, я не могу спокойно спать и вести свой обычный образ жизни
Жидкие выделения из носа				
Заложенность носа				
Чихание				
Чешется нос				

0 баллов - симптомы отсутствуют

1 балл - симптомы четко определяются, причиняют минимальное беспокойство и легко переносятся

2 балла - симптомы четко определяются, причиняют беспокойство, но переносятся без труда

3 балла - симптомы труднопереносимые, вызывают нарушения повседневной активности и/или сна

Риноцитограмму проводили по общепринятой методике. За 24 ч до исследования отменяли назальные препараты. Мазок из полости носа брали сухим стерильным ватным зондом. Зонд вводили легким движением по наружной стенке носа на глубину 2-3 см до нижней раковины. Затем слегка опускали его книзу, делали вращательное движение и вынимали вдоль наружной стенки носа. Полученный секрет наносили на предметное стекло тонким слоем, высушивали на воздухе, окрашивали по Май-Грюнвальду (эозин-метиленовый синий Диахим-Гема-Т, НПФ «Абрис+»). В заключении описывали общую цитологическую картину, процентное содержание эозинофилов, нейтрофильных лейкоцитов, различных типов эпителиальных клеток (плоский эпителий, цилиарный эпителий, цилиндрический эпителий без ресничек, бокаловидные клетки).

Исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия проводилось методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью видеокомплекса, состоящего из микроскопа светового лабораторного универсального «Биомед-6» (ООО Биомед-сервис, РФ), цифровой высокоскоростной видеокамеры «BMR-0440HC-UF» с возможностью съемки со скоростью до 200 кадров в секунду (ООО НПК ЕС-Экспертс, РФ), персонального

компьютера с программным обеспечением «MMC MultiMeter» (MMCSOFT, РФ) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Комплекс для проведения цифровой высокоскоростной видеомикроскопии

Соскобы эпителия слизистой оболочки полости носа выполняли с помощью стерильной пластиковой кюретки «ASI RhinoPro®» (Arlington Scientific Inc., США). Соскоб назального эпителия выполняли при передней риноскопии без применения анестезии из 2 участков слизистой оболочки: со средней носовой раковины (СНР) и с нижней носовой раковины (ННР), отступая 1-1,5 см от края раковины.

Полученные образцы эпителия незамедлительно помещали в пробирку с 0,9% раствором натрия хлорида. Исследование нативного неокрашенного эпителия проводили в течение первых 15-30 минут после забора материала при комнатной температуре (22-24°C). С помощью стерильного шприца эпителий

аккуратно перемещали из кюветки на предметное стекло в каплю физиологического раствора, накрывали покровным стеклом. Микроскопию проводили при увеличении $\times 400$ и $\times 1000$ (с масляной иммерсией).

Видеофиксацию проводили с помощью высокоскоростной цифровой видеокамеры и программного обеспечения «MMC MultiMeter» (MMCSoft, РФ). Данная программа была специально разработана для получения видео с цифровой камеры микроскопа в режиме реального времени. Она является анализатором изображений и позволяет сохранять изображения и видеофайлы, автоматически выделять объекты анализа, проводить классификацию объектов и статистическую обработку изображений. Также программа совмещена с базой данных MultiMedia Catalog, использование которой предоставляет широкие возможности для хранения, поиска, обработки и анализа изображений и видео файлов. Помимо видеофайлов и изображений в базе данных может храниться большое количество документов, связанных с исследованием. Полезным также является автоматическое формирование бланка заключения по исследованию и вывод его на печать. Интерфейс программы интуитивно понятен и удобен в использовании (Рисунок 2).

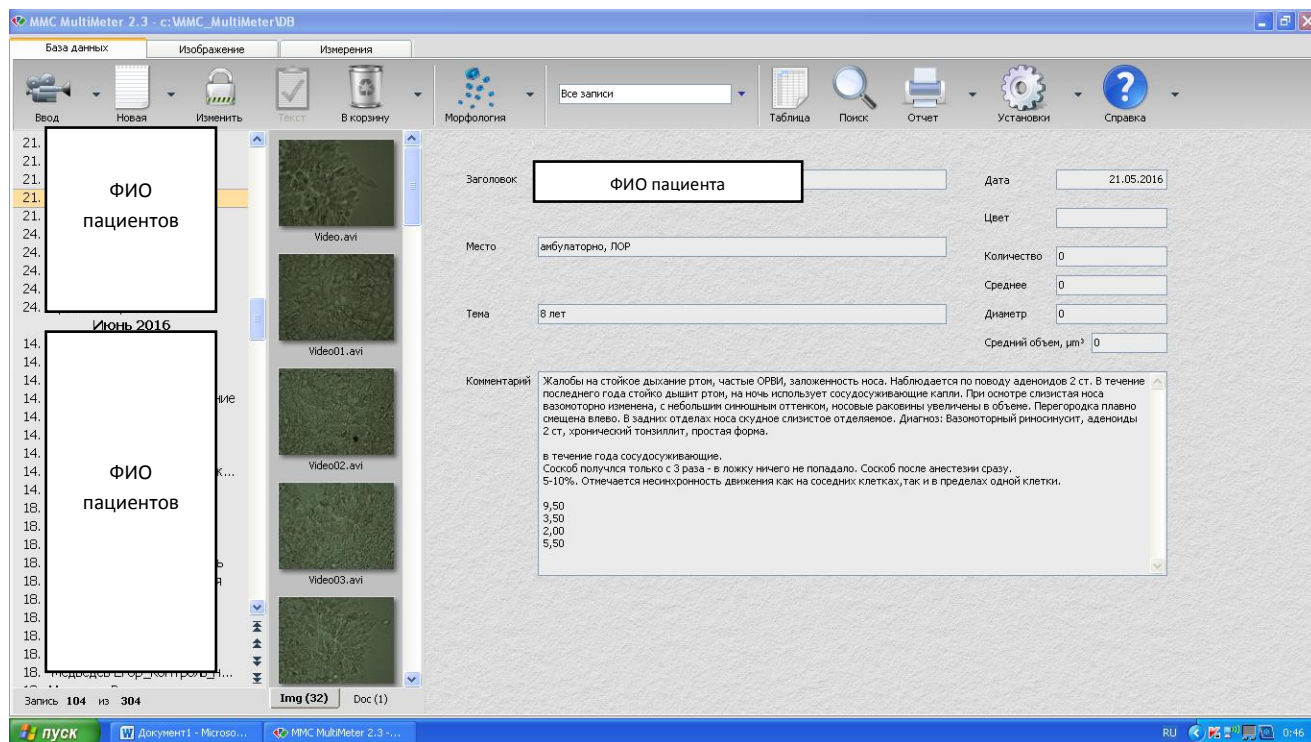


Рисунок 2 – Интерфейс программы MMC MultiMeter

Для каждого образца эпителия проводили запись 10-15 видеороликов длительностью по 2 сек. Для записи выбирали участки эпителия с максимально подвижными ресничками. Запись видеороликов производили как при увеличении x400, так и при увеличении x1000.

Для анализа выбирали цельные пласты эпителия. При среднем увеличении (x400) оценивали целостность пласта эпителия, относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, проводили комплексную оценку паттерна биения ресничек (синхронность биения ресничек на соседних клетках, синхронность биения ресничек в пределах одной клетки, характер движения ресничек, амплитуда биения ресничек), оценивали количество слущенных клеток с неподвижными ресничками. При увеличении x1000 также оценивали синхронность биения ресничек, подсчитывали частоту биения ресничек. Для этого при замедленном воспроизведении видеоролика определяли количество кадров, необходимое для записи 5 полных циклов биения ресничек. Далее ЧБР определяли по формуле:

$$\text{ЧБР} = \frac{\text{частота кадровой съемки (кадров/сек)} \times 5}{\text{количество кадров, необходимое для выполнения 5 циклов биения ресничек}}$$

Кадровая частота съемки составляла 50 кадров в секунду. Такой скорости съемки, согласно преобразованию Фурье, достаточно для определения показателя ЧБР вплоть до величины 25 Гц. Подсчет ЧБР проводили не менее чем у 2-3 клеток в каждом из 10-15 полей зрения, выбирая клетки с максимально активными ресничками. Таким образом, для каждого пациента выполняли до 20-30 измерений ЧБР. Для удобства определения ЧБР была составлена таблица расчетных значений (Таблица 4).

Для каждого пациента высчитывали медиану ЧБР, а также определяли максимальную ЧБР. Для оценки функционального состояния цилиарного эпителия применяли медиану ЧБР, так как максимальные значения ЧБР не дают

представления о степени повреждения эпителия, а лишь указывают на теоретическую возможность высокой ЧБР и отсутствие генетических нарушений, связанных со снижением ЧБР. Оценка медианы ЧБР для каждого пациента дает более полное представление в целом о двигательной активности ресничек его слизистой.

Таблица 4 – Частота биения ресничек, соответствующая определенному количеству кадров, которое требуется для записи 5 полных циклов биения ресничек при скорости съемки 50 кадров в секунду

Количество кадров	ЧБР, Гц	Количество кадров	ЧБР, Гц	Количество кадров	ЧБР, Гц	Количество кадров	ЧБР, Гц	Количество кадров	ЧБР, Гц	Количество кадров	ЧБР, Гц
15	16,67	30	8,33	45	5,56	60	4,17	75	3,33	90	2,78
16	15,63	31	8,06	46	5,43	61	4,10	76	3,29	91	2,75
17	14,71	32	7,81	47	5,32	62	4,03	77	3,25	92	2,72
18	13,89	33	7,58	48	5,21	63	3,97	78	3,21	93	2,69
19	13,16	34	7,35	49	5,10	64	3,91	79	3,16	94	2,66
20	12,50	35	7,14	50	5,00	65	3,85	80	3,13	95	2,63
21	11,90	36	6,94	51	4,90	66	3,79	81	3,09	96	2,60
22	11,36	37	6,76	52	4,81	67	3,73	82	3,05	97	2,58
23	10,87	38	6,58	53	4,72	68	3,68	83	3,01	98	2,55
24	10,42	39	6,41	54	4,63	69	3,62	84	2,98	99	2,53
25	10,00	40	6,25	55	4,55	70	3,57	85	2,94	100	2,50
26	9,62	41	6,10	56	4,46	71	3,52	86	2,91	101	2,48
27	9,26	42	5,95	57	4,39	72	3,47	87	2,87	102	2,45
28	8,93	43	5,81	58	4,31	73	3,42	88	2,84	103	2,43
29	8,62	44	5,68	59	4,24	74	3,38	89	2,81	104	2,40

Программа MMC MultiMeter позволяет проводить подсчет ЧБР эпителия в автоматическом режиме. Для этого в специальной вкладке Морфология на область ресничек эпителия необходимо установить метку в виде кружка, размер которого можно регулировать (Рисунок 3). Метку следует устанавливать таким образом, чтобы ресничка за 1 цикл биения попадала в область метки только 1 раз. Возможно устанавливать одновременно несколько меток на разные участки эпителия для одновременного подсчета ЧБР на разных клетках. После проведения измерения можно просмотреть полученный результат и статистическую информацию по всем измерениям.

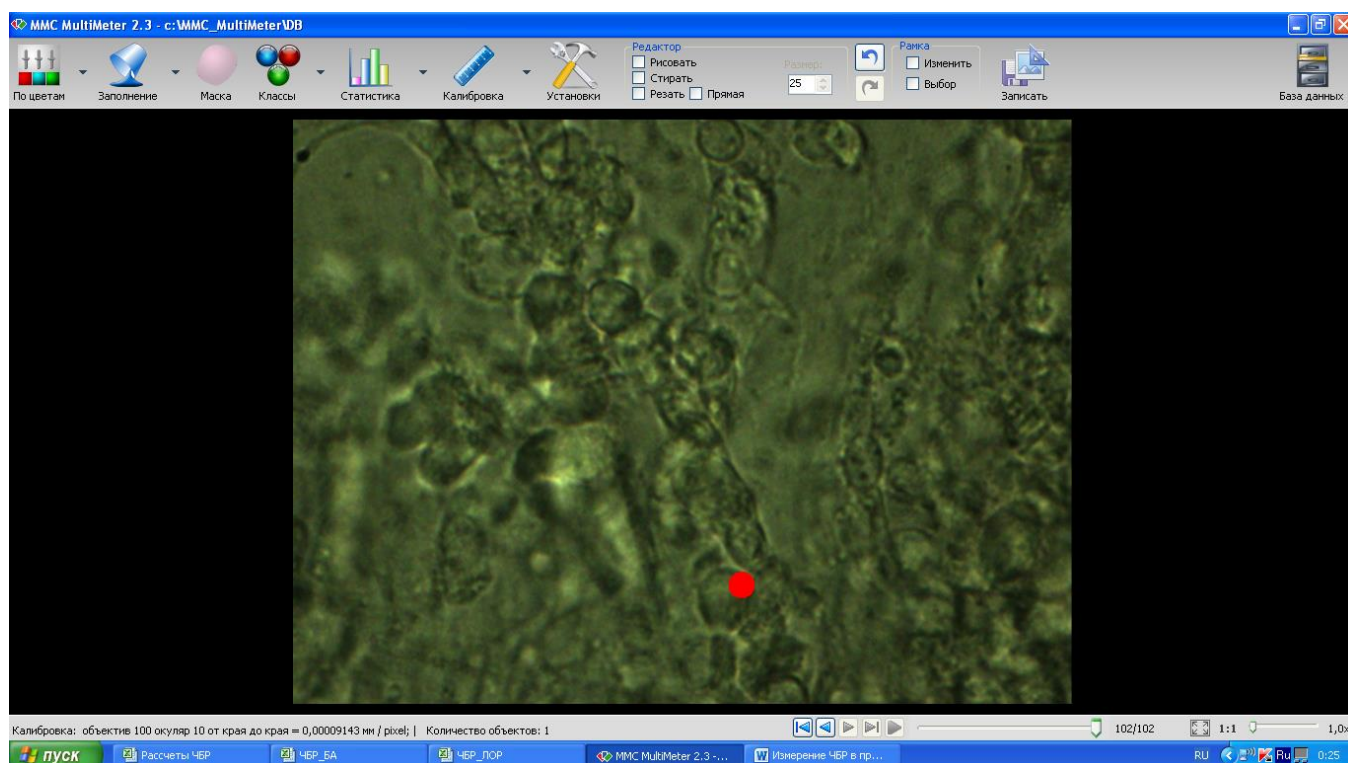


Рисунок 3 – Установка метки для подсчета ЧБР в автоматическом режиме в программе MMC MultiMeter

Однако, для получения достоверного результата измерений необходимо соблюдать несколько условий: изображение ресничек должно быть достаточно четким, контрастным к фону, не должно быть наложений ресничек друг на друга, движение ресничек должно быть синхронное, во время измерения сами клетки

должны оставаться в поле зрения неподвижно. При соблюдении этих условий результат измерения ЧБР получается достоверный (Рисунок 4, Рисунок 5).

Пример 1 (Рисунок 4)

При измерении в автоматическом режиме ЧБР = 13,67 Гц. При измерении в ручном режиме ЧБР = 13,5 Гц. График яркости имеет вид синусоиды, на графике частоты имеется один четко выступающий пик, соответствующий данной ЧБР. Измерение ЧБР проведено корректно.

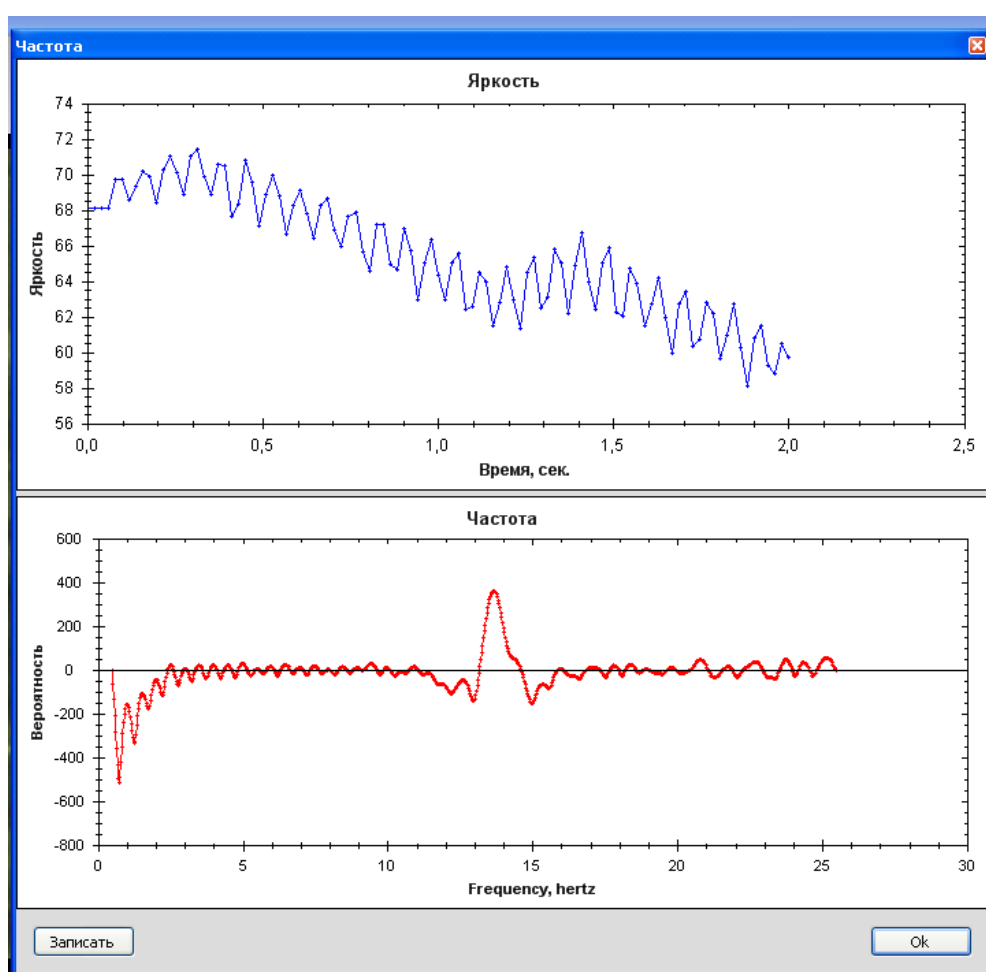


Рисунок 4 – График яркости и частоты при измерении ЧБР в программе
MMC MultiMeter, пример 1

Пример 2 (Рисунок 5)

При измерении в автоматическом режиме ЧБР = 9,56 Гц. При измерении в ручном режиме ЧБР = 9,5 Гц. График яркости имеет вид синусоиды, на графике частоты имеется один четко выступающий пик, соответствующий данной ЧБР. Измерение ЧБР проведено корректно.

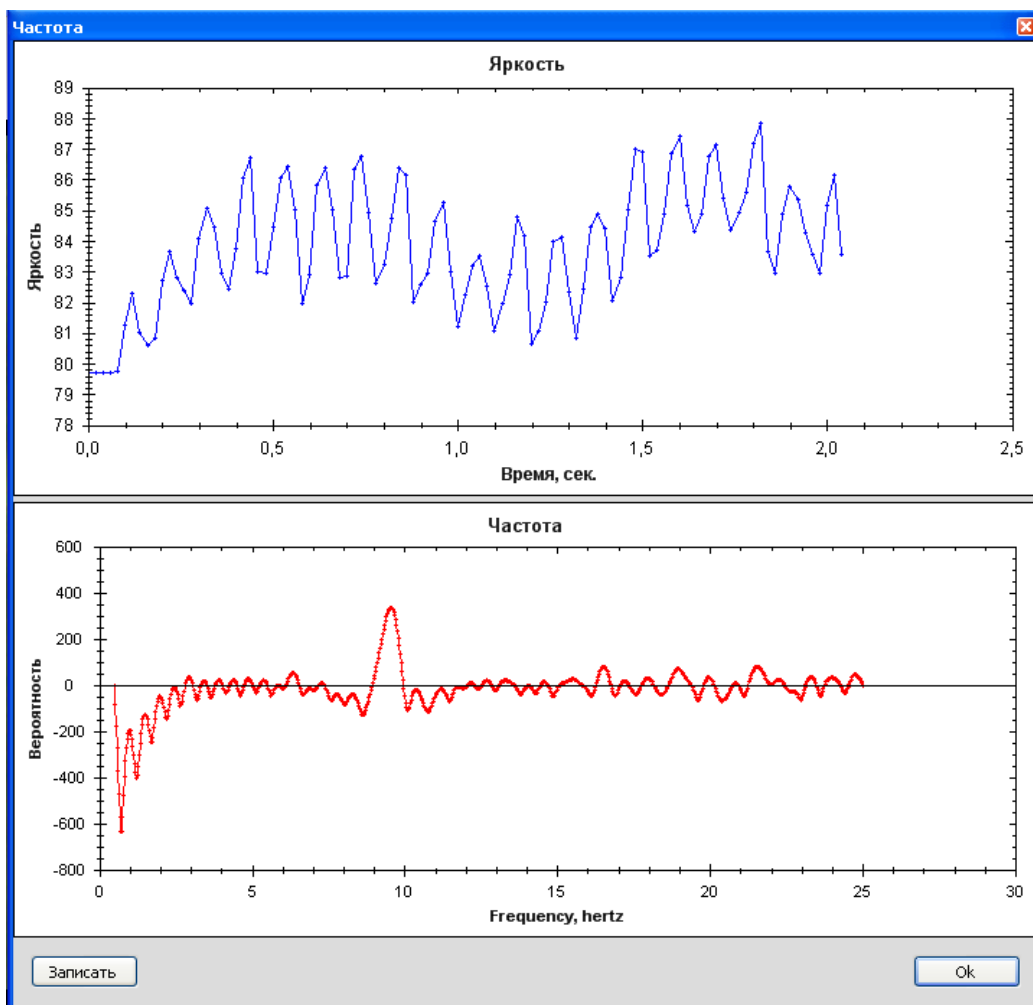


Рисунок 5 – График яркости и частоты при измерении ЧБР в программе MMC MultiMeter, пример 2

В реальной практике соблюсти все эти условия трудно, поэтому высока вероятность получения неточного результата (Рисунок 6). Надежнее и в конечном итоге проще оказалось проводить подсчет ЧБР в режиме ручного измерения с подсчетом количества кадров, как описано выше.

Пример 3 (Рисунок 6)

При измерении в автоматическом режиме ЧБР = 4,46 Гц. При измерении в ручном режиме ЧБР = 7,58 Гц. График яркости имеет вид неправильной кривой, на графике частоты нет одного четко выступающего пика. Измерение ЧБР в автоматическом режиме проведено некорректно.

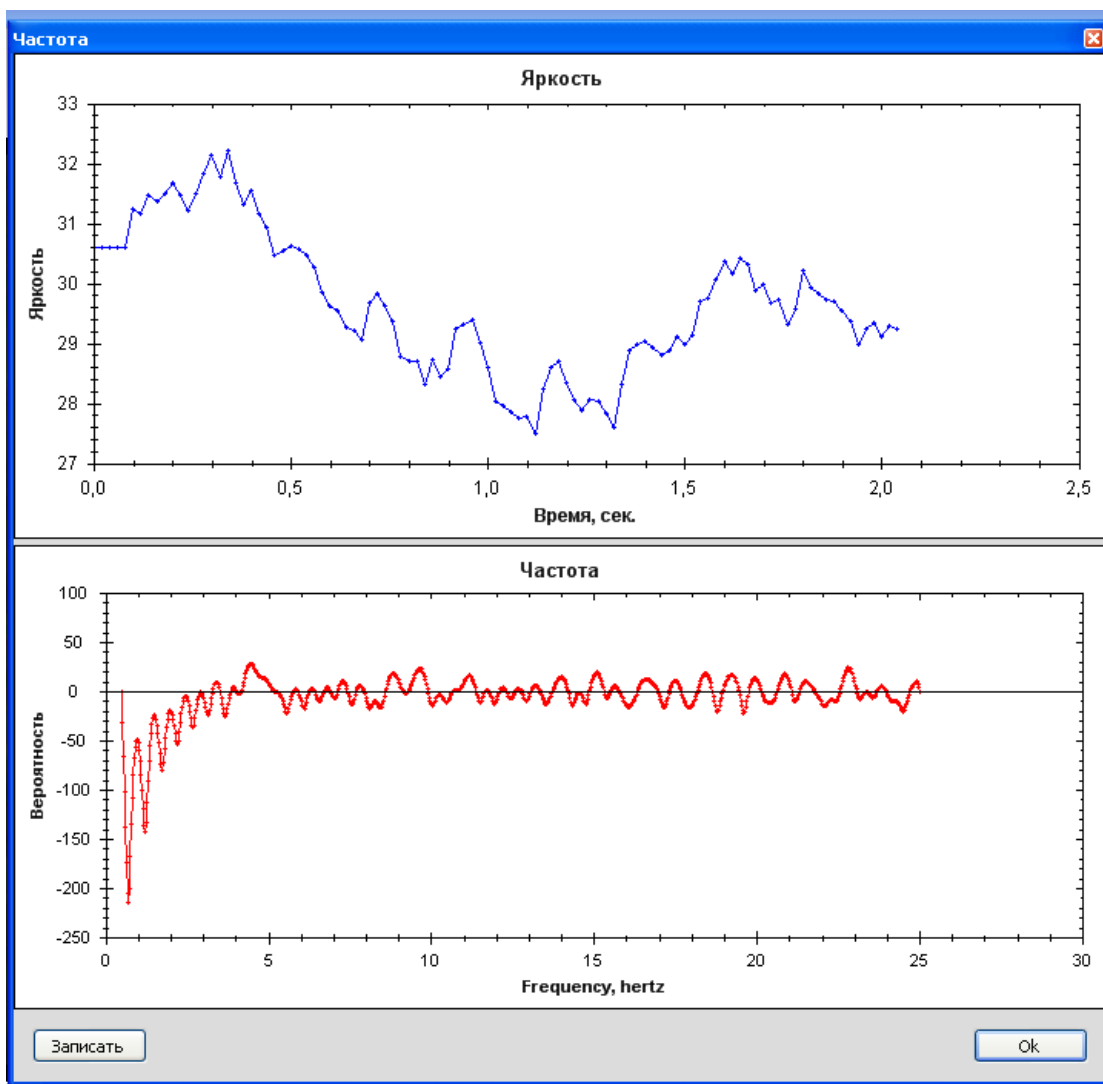


Рисунок 6 – График яркости и частоты при измерении ЧБР в программе ММС MultiMeter, пример 3

Сахариновый тест проводился по общепринятой методике с использованием сахарозаменителя на основе сахарина. Таблетку делили на 4 части диаметром около 2 мм, придавали округлую форму. Крупинку помещали с

помощью пинцета на нижнюю носовую раковину, отступая 1 см от ее переднего конца. Регистрировали время до появления сладкого вкуса.

Спирометрия проводилась на аппарате «Spiro USB» (CareFusion Ltd., США). Оценивались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), пиковая скорость выдоха (PEF), индекс Генслера (FEV1/FVC), форсированная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ (FEF25), форсированная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (FEF50), форсированная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ (FEF75). Проводили ингаляционную пробу с бронхолитиком (сальбутамол 100-200 мкг в зависимости от возраста). Прирост FEF1 и/или FVC на 12% и более считали существенным.

Компьютерную бронхофонографию (КБФГ) проводили на приборе бронхофонографическом диагностическом автоматизированном «Паттерн-01» (рег.уд. №ФСР2009/04789 от 22.04.2009). Бронхофонография позволяет анализировать временные и частотные характеристики спектра дыхательных шумов. Анализ респираторных звуков дополняет и объективизирует данные аускультации и осмотра. Оценивали акустический компонент работы дыхания (АКРД) в разных частотных диапазонах: низкочастотном (0,2-1,2 кГц), среднечастотном (>1,2-5 кГц), высокочастотном (>5-12,6 кГц). Повышение показателя АКРД может указывать на усиление турбулентности воздушного потока в соответствующем отделе респираторного тракта вследствие отека, гиперсекреции или спазма гладких мышц. Повышение показателя АКРД в низкочастотном диапазоне чаще наблюдается при отеке и обструкции верхних дыхательных путей. Повышение показателя АКРД в среднечастотном диапазоне наблюдается при поражении крупных и средних бронхов, наличии мокроты. Повышение АКРД в высокочастотном диапазоне коррелирует с наличием сухих свистящих хрипов при аускультации и отражает обструкцию дыхательных путей.

Запись дыхательных шумов осуществлялась в течение 10 секунд при спокойном дыхании ребенка через специальный датчик с загубником. Дальнейшая математическая обработка звукового сигнала и оценка его амплитудно-частотных характеристик производилась с помощью специального программного обеспечения «Паттерн».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat Pro 6.2.0.0 (AnalystSoft Inc., США). Непараметрические данные описывали как медианы [интерквартильный размах]. Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение нескольких групп проводилось с использованием теста Крускала-Уоллиса, анализ *post hoc* выполняли с использованием критерия Данна. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.Общая характеристика больных.

Длительность БА у обследованных детей составила (медиана [интерквартильный размах]) 4,0 [1,0-9,0] лет. Длительность АР – 4,0 [1,0 – 8,8] лет.

Одновременное начало симптомов БА и АР отмечено у 55,6% детей. У 20,4% детей симптомы АР предшествовали развитию симптомов БА. У 24,1% детей симптомы БА предшествовали развитию симптомов АР.

Признаки синусита по данным рентгенологического исследования околоносовых пазух были выявлены у 15,6% пациентов.

Отягощенный семейный аллергоанамнез отмечался у 86,7% пациентов с БА и АР (Рисунок 7). У 6,4% из них аллергическими заболеваниями страдали оба родителя. У 56,4% детей – только один из родителей (у 26,9% - мать, у 29,5% - отец). Наличие аллергических заболеваний у других родственников отмечено у 37,2% детей.

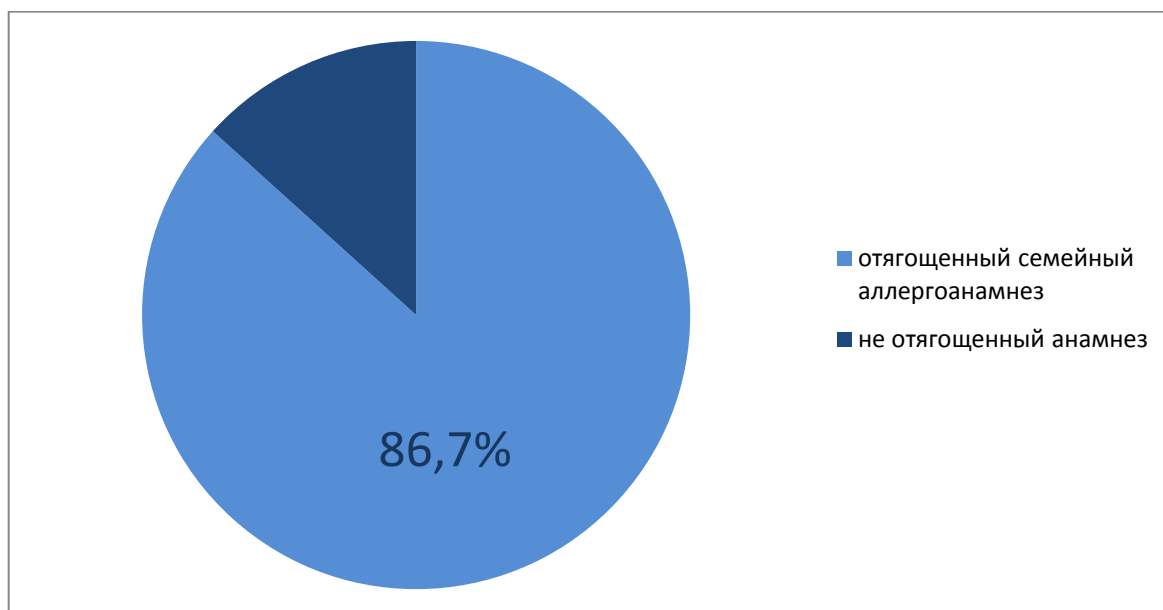


Рисунок 7 – Семейный аллергоанамнез у обследованных больных с БА и АР

У большинства обследованных пациентов выявлена поливалентная сенсibilизация к аллергенам различных групп (пыльцевым, бытовым, эпидермальным, пищевым). У 26,7% детей отмечена сенсibilизация к аллергенам одной группы. У 33,3% детей отмечена сенсibilизация к аллергенам двух групп в различных комбинациях. У 25,6% – к аллергенам трех групп. У 14,4% – к аллергенам 4 групп.

Недоношенность была отмечена в анамнезе у 10,5% включенных в исследование детей, что несколько выше популяционных показателей. В РФ по данным на 2012г доля преждевременных родов на сроке 22-37 недель составляла 4,3% [53]. Оперативные роды отмечены в анамнезе у 16,3% детей. ИВЛ в раннем неонатальном периоде отмечено у 5,8% детей. Указания на перинатальное поражение ЦНС в анамнезе имелись у 34,9% детей. С рождения находились на искусственном вскармливании или получали грудное вскармливание менее 3 месяцев после рождения 24,4% детей.

По данным спирометрии у детей в стадии обострения БА были отмечены следующие показатели (медиана [интерквартильный размах], % от должных значений): FEV1 94,0[84,0-100,0], FVC 100,0[90,0-107,0], индекс Генслера 81,0[74,8-84,3], PEF 77,0[70,0-90,0], FEF50 64,0[59,5-69,3], FEF75 59,5[54,0-70,0].

В стадии ремиссии БА были отмечены следующие показатели (медиана [интерквартильный размах], % от должных значений): FEV1 100,0[95,0-104,0], FVC 97,0[92,0-105,0], индекса Генслера 86,0[80,0-89,0], PEF 85,0[78,0-95,0], FEF50 87,0[73,0-99,0], FEF75 81,0[68,0-92,0].

По данным спирометрии в стадии обострения БА отмечалось снижение показателей по сравнению с должными значениями: FEV1 - у 13,2% детей, FVC - у 9,4%, индекса Генслера – у 34,0%, PEF – у 20,8%, FEF50 – у 73,6%, FEF75 – у 60,4% детей. Существенный прирост FEV1 (на 12% и более) при проведении пробы с бронхолитиком был отмечен у 28,3% детей. Еще у 28,3% детей был отмечен менее выраженный прирост FEV1 (на 6-11%).

В стадии ремиссии БА не было отмечено снижения показателя FEV1 ни у одного из детей. Сохранялось снижение следующих показателей: FVC - у 4,0%,

индекса Генслера – у 4,0%, PEF – у 2,0%, FEF50 – у 16,0%, FEF75 – у 16,0% детей. Существенный прирост FEV1 (на 12% и более) при проведении пробы с бронхолитиком был отмечен у 10% детей; еще у 28,0% детей был отмечен менее выраженный прирост FEV1 (на 6-11%).

По данным КБФГ в стадии обострения БА отклонения от нормальных значений в диапазоне 0,2-1,2 кГц отмечены у 13,3% детей, в диапазоне >1,2-5 кГц – у 23,3% детей, в диапазоне >5-12,6 кГц – у 13,3% детей. Наличие осцилляций в высокочастотном (>5-12,6 кГц) и среднечастотном (>1,2-5 кГц) диапазонах указывает на наличие бронхообструкции. В стадии ремиссии БА отклонения в диапазоне 0,2-1,2 кГц отмечены у 5,0% детей, в диапазоне >1,2-5 кГц – у 22,5% детей, в диапазоне >5-12,6 кГц – у 5,0% детей. Сохранение отклонений в ремиссии отражает явления скрытой бронхиальной обструкции.

3.2 Исследование функционального состояния цилиарного эпителия.

Применение высокоскоростной цифровой видеосъемки позволило провести непосредственную визуализацию полученных образцов цилиарного эпителия и оценить функциональное состояние ресничек. При проведении микроскопии можно отчетливо различить клетки цилиарного эпителия, их реснички, внутриклеточные структуры (ядро с ядрышками) (Рисунок 8).

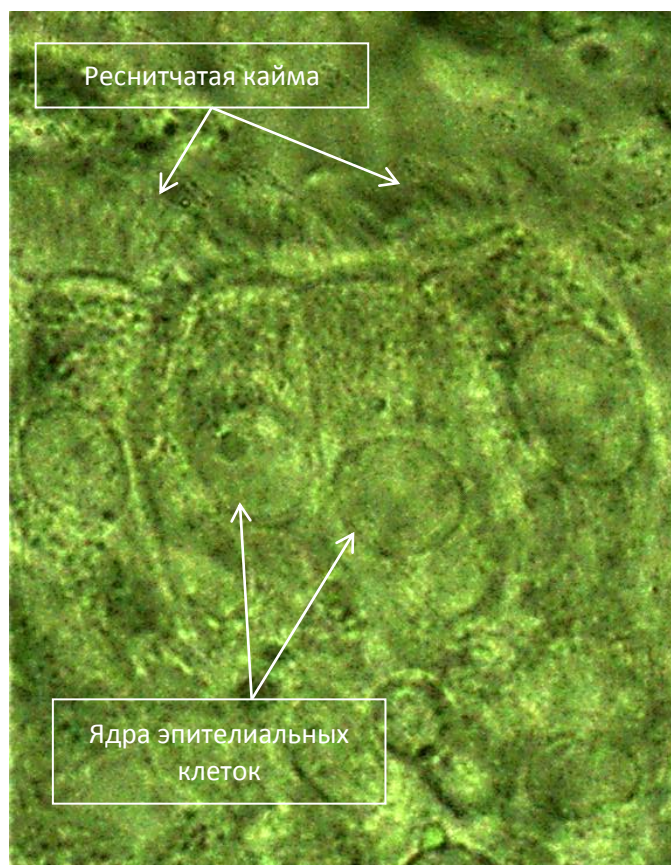


Рисунок 8 – Цилиарный эпителий с ресничками. Вид в профиль. Световая микроскопия, x1000

Исследование образцов эпителия с разных ракурсов (в профиль, вид сверху) позволяет провести более детальную оценку состояния эпителия (Рисунок 9, Рисунок 10).

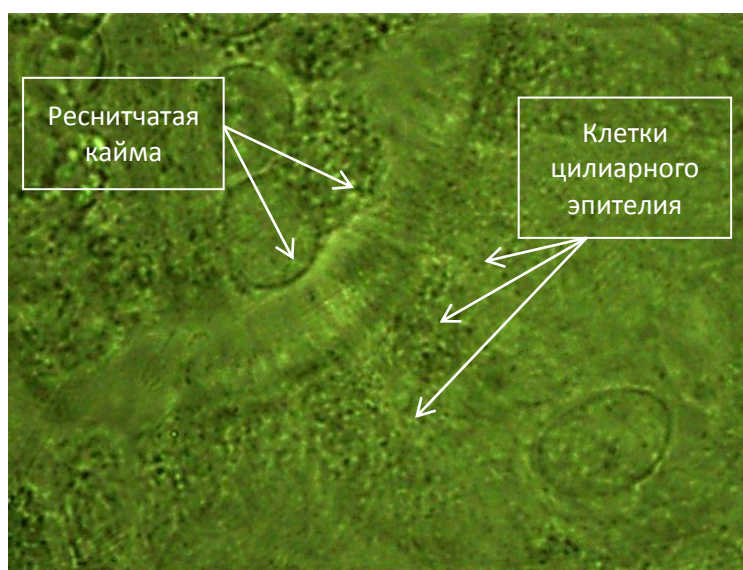


Рисунок 9 – Цилиарный эпителий с ресничками. Вид в профиль. Световая микроскопия, x1000

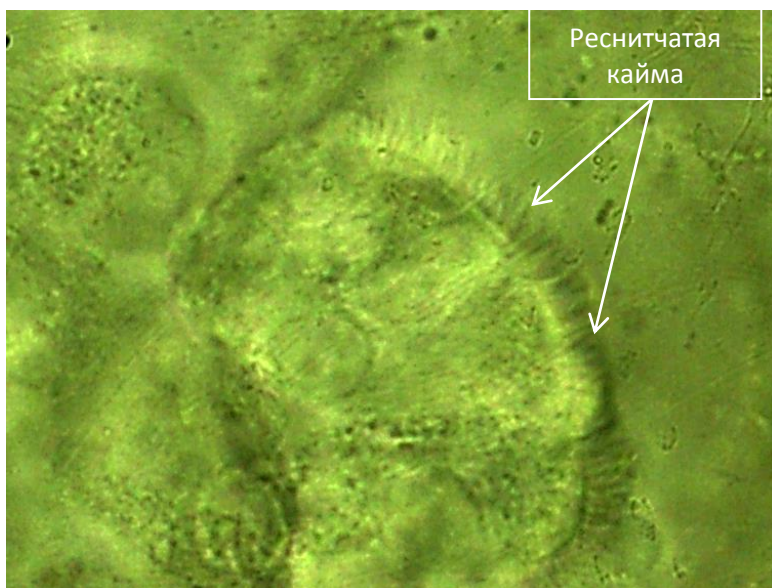


Рисунок 10 – Цилиарный эпителий с ресничками. Вид в профиль. Световая микроскопия, x1000

Было отмечено, что существует две основные формы клеток цилиарного эпителия: вытянутые продолговатые клетки и округлые клетки. Примечательно, что округлые клетки обнаруживали только в слущенном виде, что может говорить о том, что это форма не первичная, а вторичная, в результате отрыва клетки от базальной мембраны (Рисунок 11, Рисунок 12, Рисунок 13).

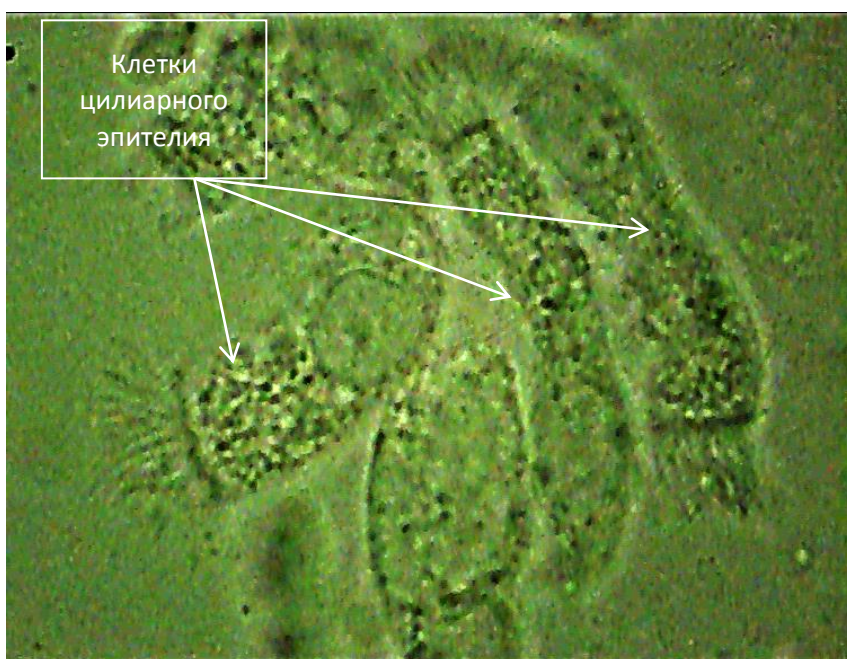


Рисунок 11 – Реснитчатые клетки вытянутой формы. Световая микроскопия, x1000

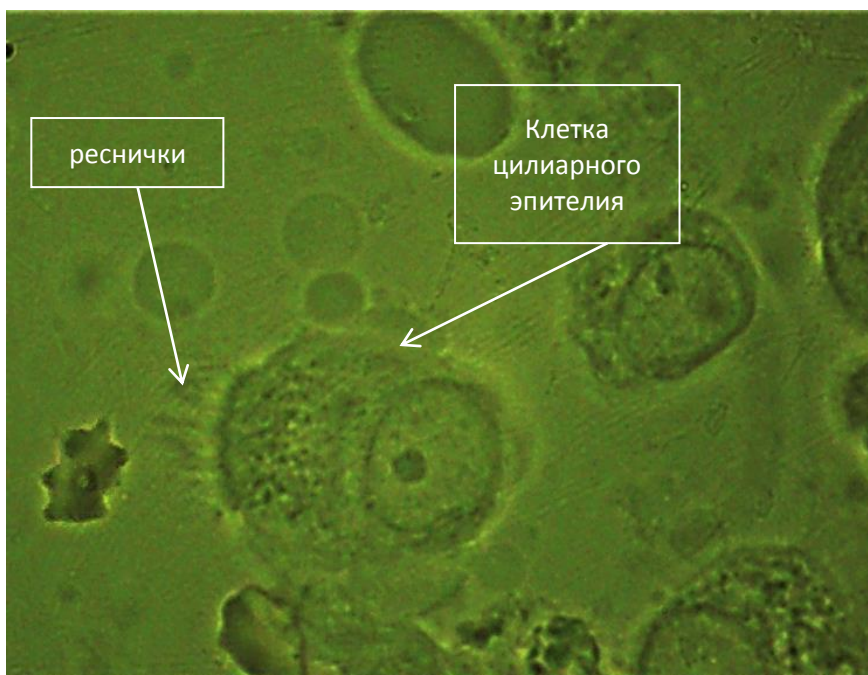


Рисунок 12 – Реснитчатая клетка округлой формы. Световая микроскопия, x1000

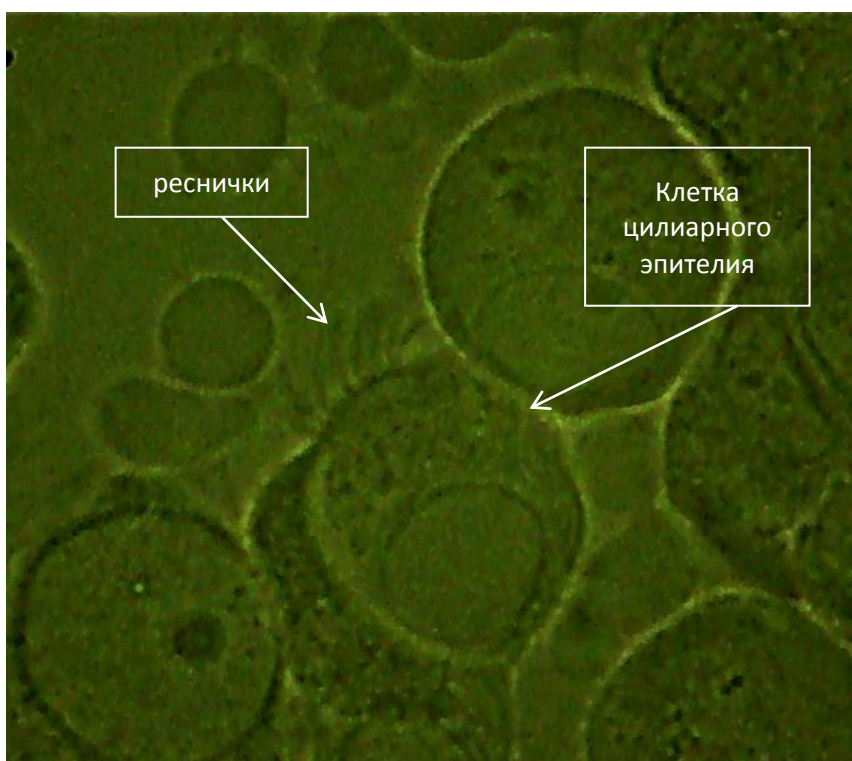


Рисунок 13 – Клетка цилиарного эпителия округлой формы. Световая микроскопия, x1000

Контрольная группа.

При оценке образцов цилиарного эпителия, полученных у детей из контрольной группы, было отмечено достаточно активное движение ресничек в большинстве полей зрения. Следует отметить, что в норме реснички не покрывают поверхность цилиарного эпителия сплошным «ковром». Имеются участки эпителия, не покрытые ресничками (Рисунок 14).

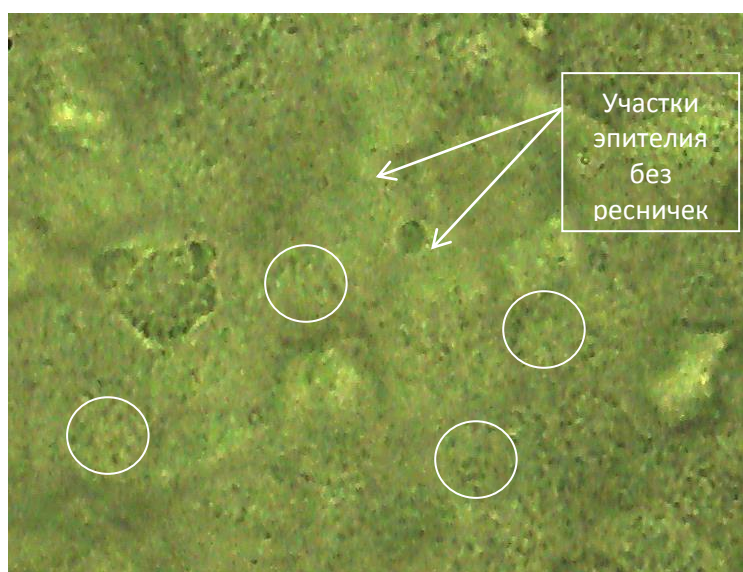


Рисунок 14 – Пласт эпителия с подвижными ресничками (клетки с подвижными ресничками выделены кружками). Вид сверху. Кончики ресничек видны в виде темных точек. Более светлые области без темных точек – участки эпителия, не покрытые ресничками. Световая микроскопия, x1000

Биение ресничек в норме носит ундулирующий характер, что отражает присущий ресничкам паттерн движения – быстрый эффективный удар и медленное возвратное движение (Рисунок 15).

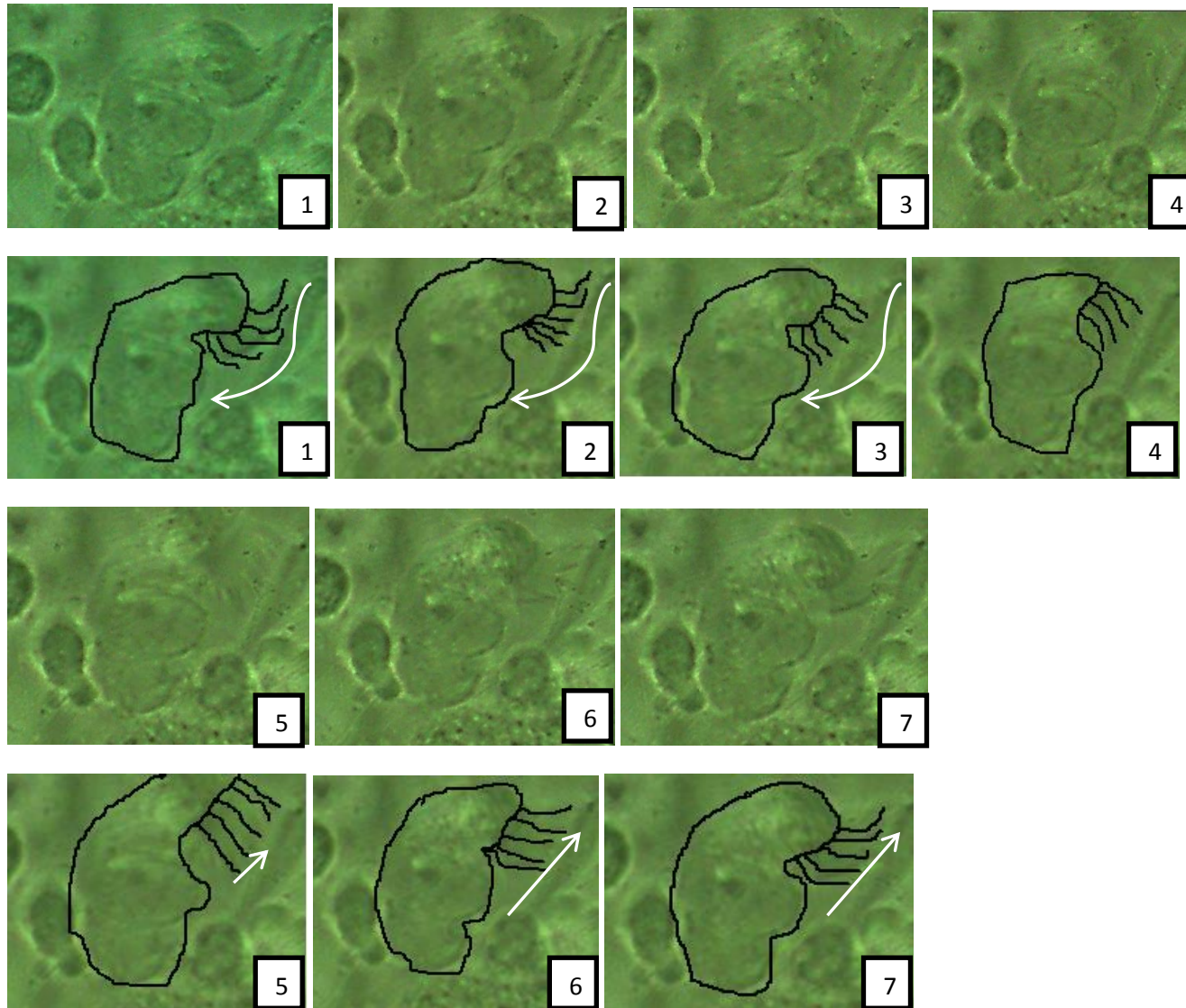


Рисунок 15 – Схема движения ресничек при ундулирующем движении. Под каждым кадром приведено его схематическое изображение. Стрелки показывают направление движения ресничек. Кадры 1-4 – медленное возвратное движение, кадры 5-7 – быстрый удар

Были установлены показатели функционального состояния цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей без патологии респираторной системы и ЛОР-органов (контрольная группа). Частота биения ресничек в соскобе со средней носовой раковины составила 5,70 [4,60-6,86] Гц, с нижней носовой раковины - 5,50[4,77 -6,50] Гц. Частота биения ресничек в соскобах со средней и с нижней носовых раковин существенно не отличались ($p=0,37$). Количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины составило 60,0 [50,0 – 70,0]%, и было достоверно выше, чем в соскобах с нижней носовой раковины (30,0 [30,0 – 40,0]%, $p<0,01$, Рисунок 16). Синхронность движения ресничек и нормальный паттерн биения ресничек были отмечены у 93,8% детей. Время сахаринового теста составило 7,0 [5,3 – 10,1] мин.

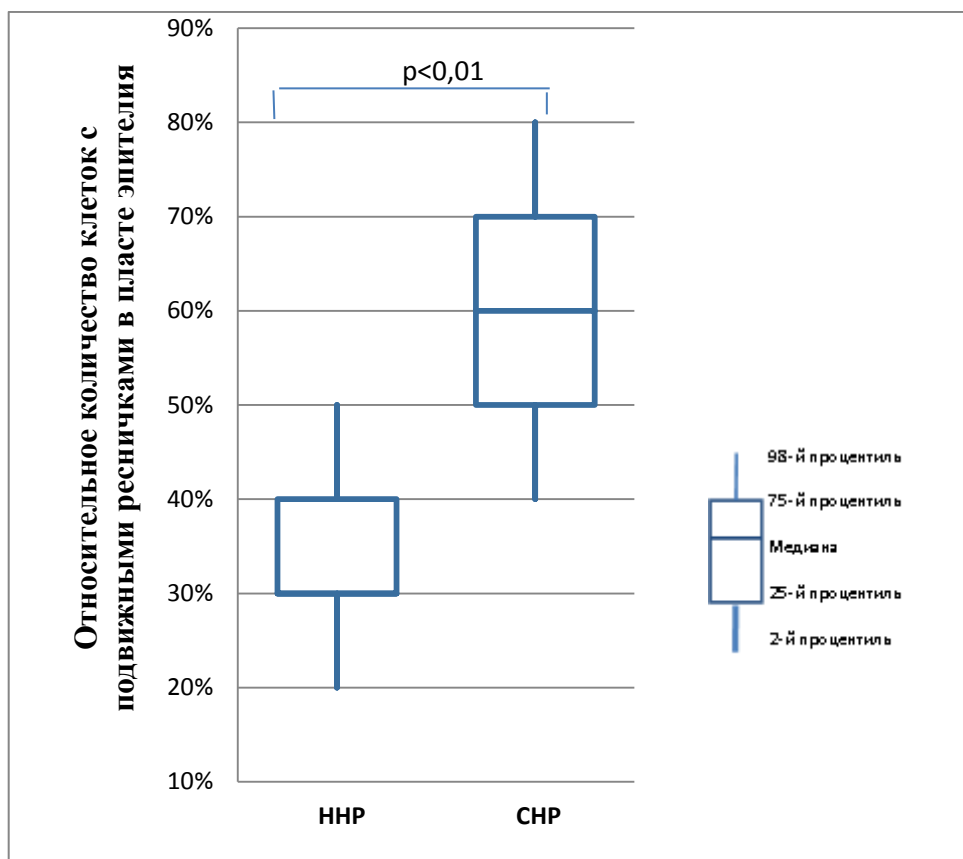


Рисунок 16 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины (ННР) и средней носовой раковины (СНР) в контрольной группе

Дети с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

При микроскопии образцов цилиарного эпителия у детей с БА и АР часто отмечались поля зрения без подвижных ресничек или сниженное количество клеток с подвижными ресничками. Нередко в препарате удавалось обнаружить лишь 1-3 клетки с подвижными ресничками (Рисунок 17, Рисунок 18).

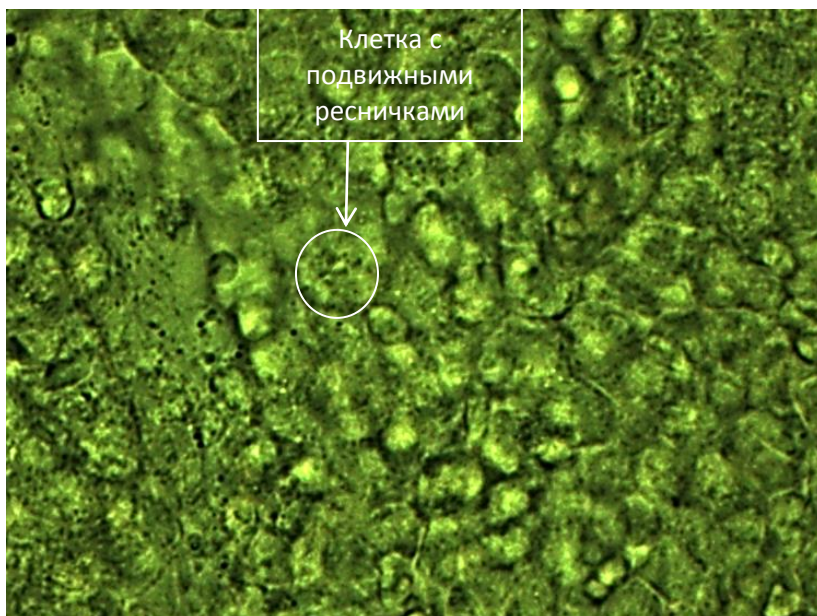


Рисунок 17 – Одна клетка в пласте эпителия с подвижными ресничками. Кончики ресничек видны в виде темных точек. Вид сверху. Световая микроскопия, x400

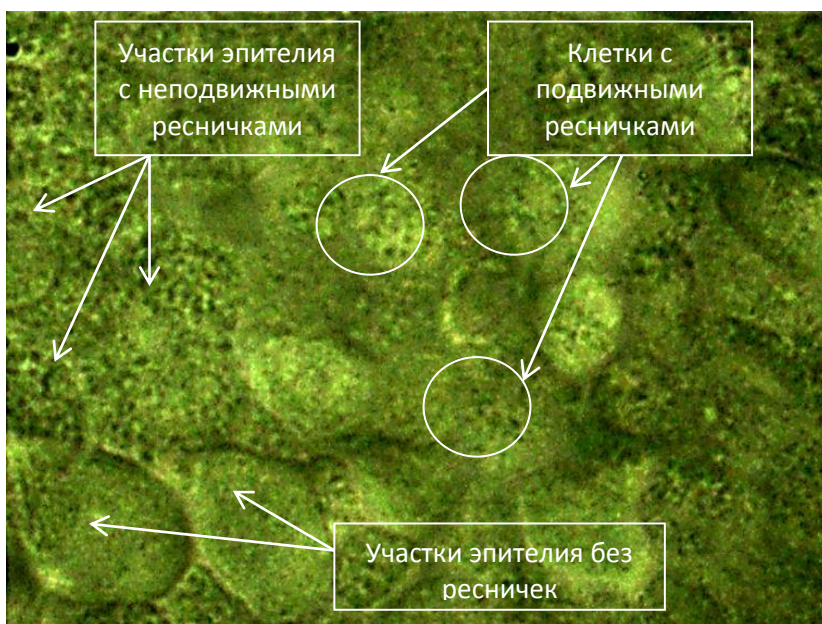


Рисунок 18 – Цилиарный эпителий. Участки эпителия с подвижными ресничками и с неподвижными ресничками (кончики ресничек видны в виде

темных точек); участки эпителия, не покрытые ресничками (более светлые области без темных точек). Вид сверху. Световая микроскопия, $\times 1000$

У детей с БА и АР отмечали большое количество слущенных клеток (Рисунок 19, Рисунок 20).

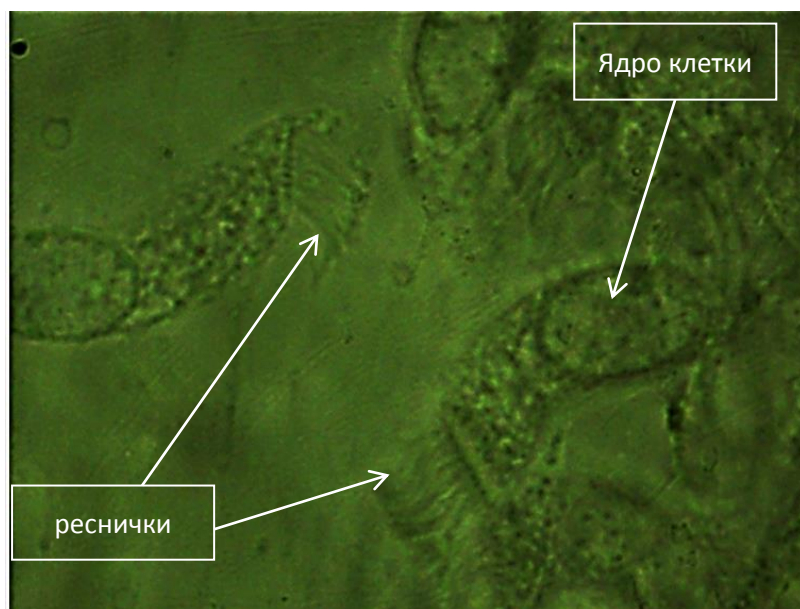


Рисунок 19 – Слущенные клетки с неподвижными ресничками. Световая микроскопия, $\times 1000$

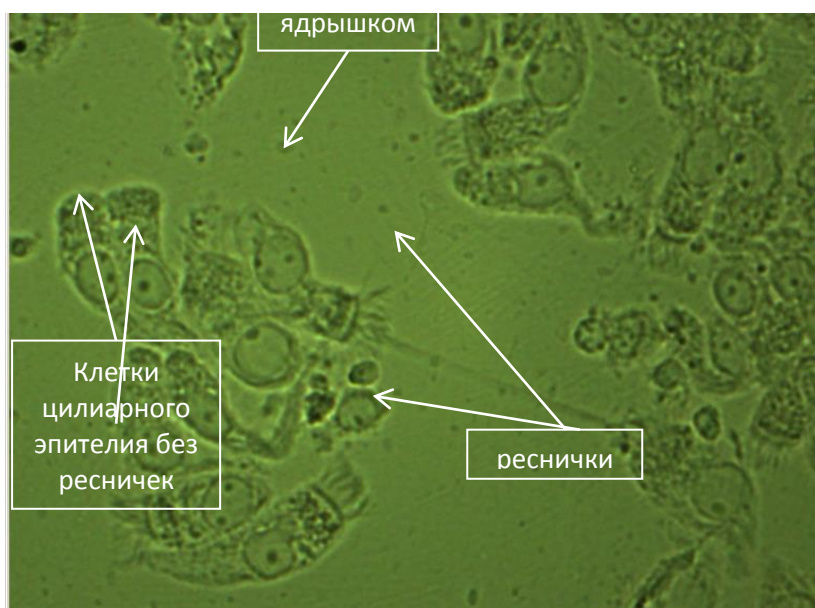


Рисунок 20 – Слущенные клетки с неподвижными ресничками. Световая микроскопия, $\times 400$

Обращало на себя внимание, что реснички на слущенных клетках часто располагались хаотично (Рисунок 21, Рисунок 22, Рисунок 23).

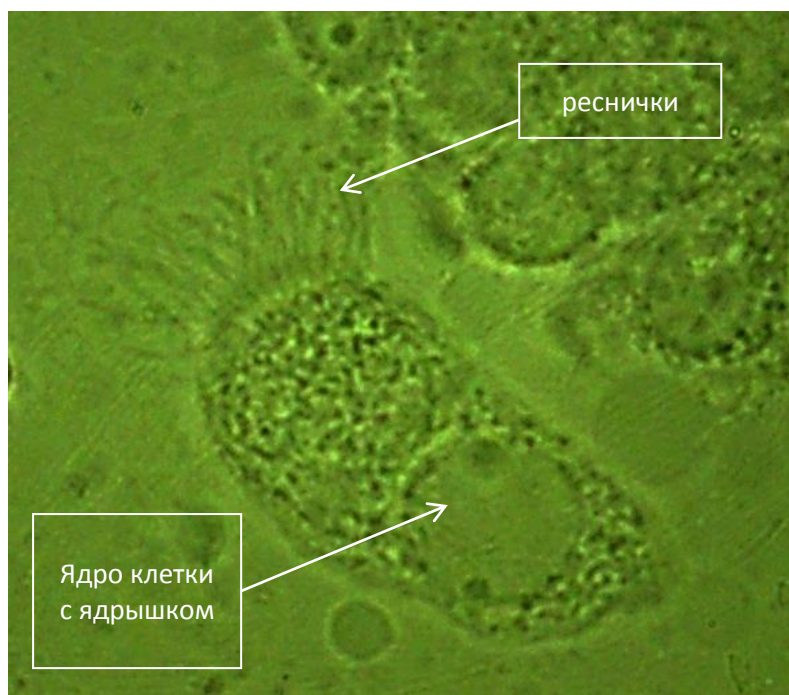


Рисунок 21 – Клетка цилиарного эпителия с неподвижными ресничками. Хаотичное расположение ресничек. Световая микроскопия, x1000

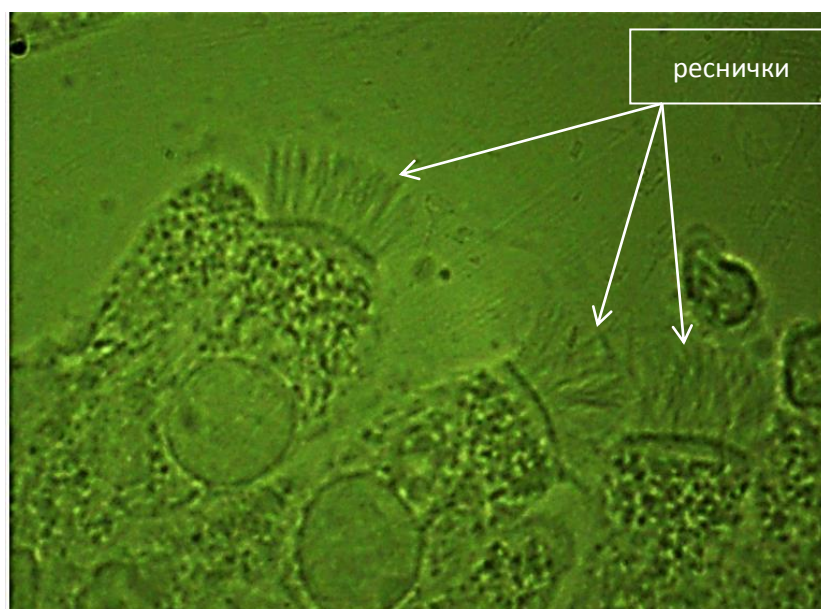


Рисунок 22 – Клетки цилиарного эпителия с неподвижными ресничками. Хаотичное расположение ресничек в правой части снимка. Световая микроскопия, x1000

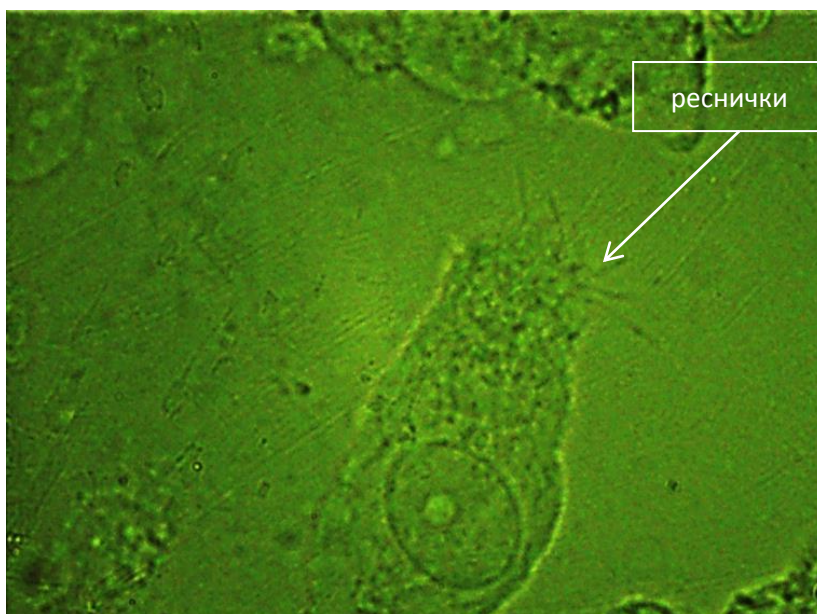


Рисунок 23 – Клетка цилиарного эпителия с поврежденными и поредевшими ресничками. Световая микроскопия, x1000

Также иногда в препаратах обнаруживали большое количество отдельно расположенных ресничек, не связанных с поверхностью клетки (Рисунок 24, Рисунок 25).

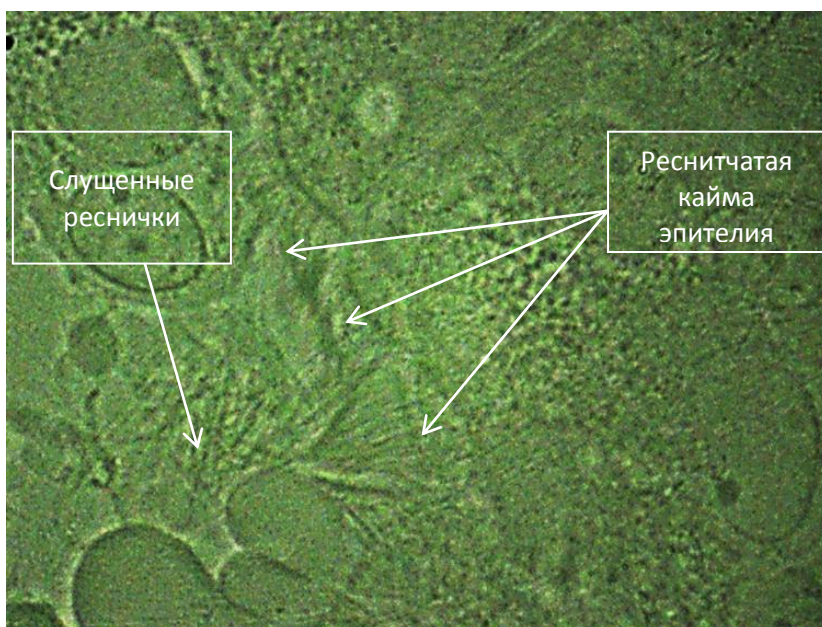


Рисунок 24 – Слученные реснички располагаются хаотично рядом с кромкой цилиарного эпителия. Световая микроскопия, x1000

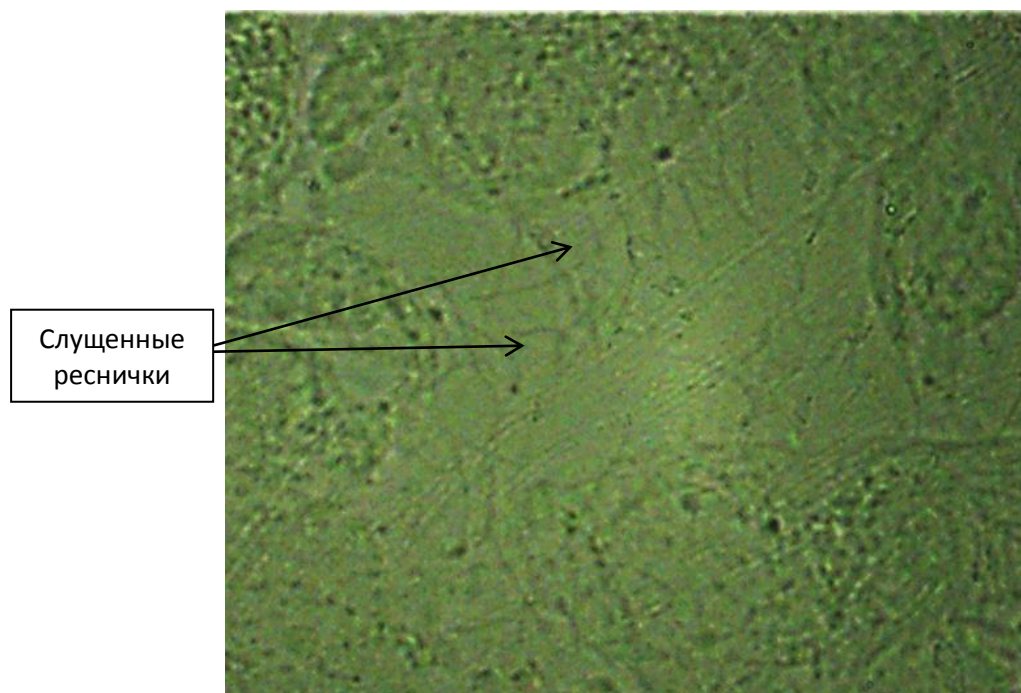


Рисунок 25 – Слущенные реснички эпителия. Световая микроскопия, x1000

У детей с БА и АР характер движения ресничек часто был нарушен – отмечалось пульсирующее, спастическое или хаотичное движение (Рисунок 26).

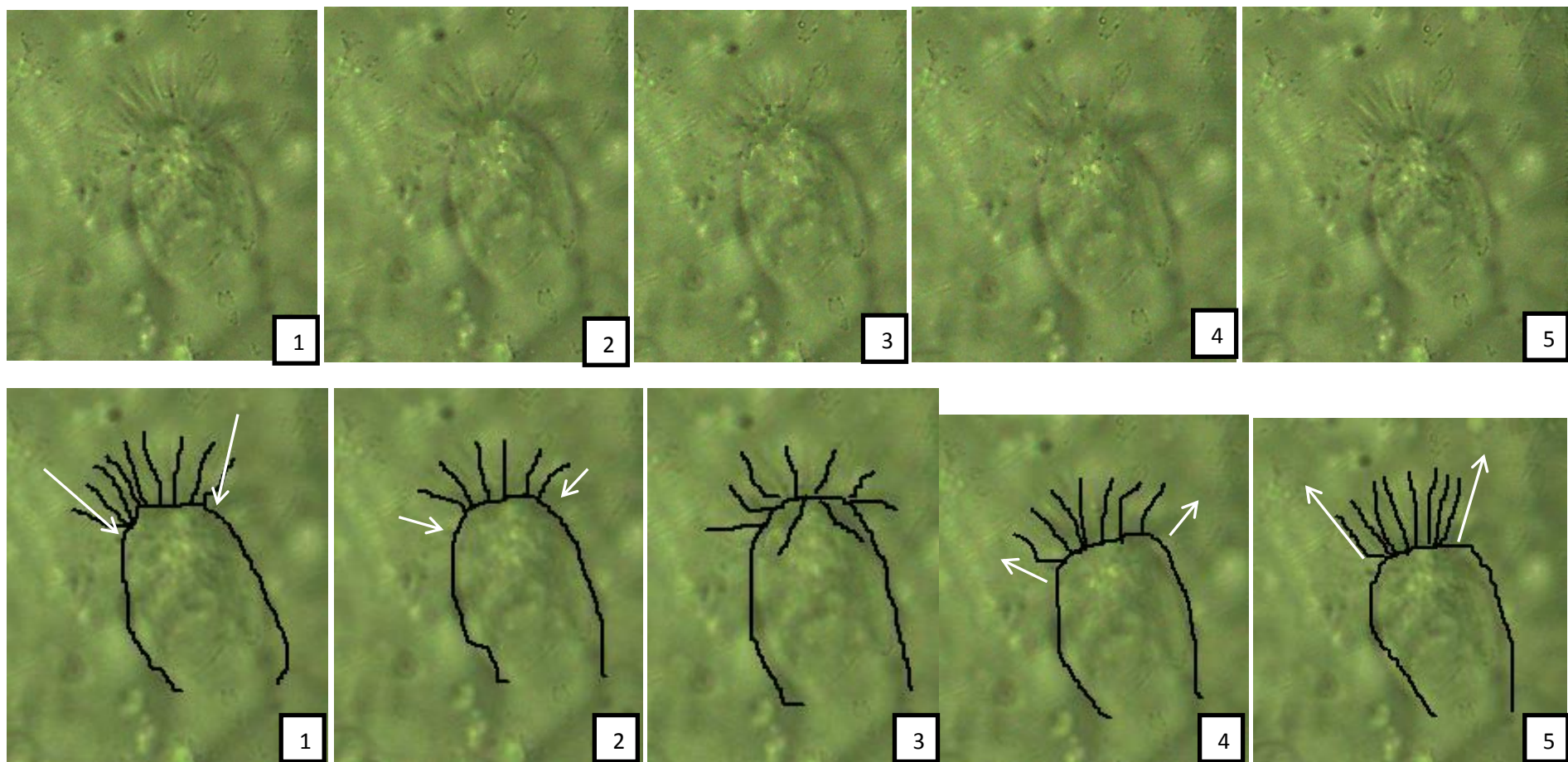


Рисунок 26 – Схема движения ресничек при пульсирующем движении. Под каждым кадром приведено его схематическое изображение. Стрелками показано направление движения ресничек

У детей с БА в сочетании с АР частота биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины составила 4,88 [4,15 – 6,10] Гц, с нижней носовой раковины - 4,72 [4,12 – 5,76] Гц. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины составило 20,0 [9,0 – 40,0]%, в соскобах с нижней носовой раковины 10,0 [5,0 – 20,0]%. Синхронное движение ресничек в соскобе со средней носовой раковины было сохранено лишь у 10,9% детей, в соскобе с нижней носовой раковины – у 11,2% детей. Время сахаринового теста составило 9,0[6,1-14,0] мин.

У детей с БА без сопутствующего АР (и без другой патологии полости носа) частота биения ресничек в соскобе со средней носовой раковины составила 4,77 [4,19- 5,15] Гц, с нижней носовой раковины - 5,11[3,92-5,89] Гц. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобе со средней носовой раковины составило 20,0[10,0-20,0]%, в соскобе с нижней носовой раковины – 13,0[5,0-19,0]%. Синхронность движения ресничек и нормальный паттерн биения в соскобе со СНР были сохранены у 10,5% детей, в соскобе с нижней носовой раковины - у 11,8% детей. Время сахаринового теста составило 9,0[6,0-13,0] мин. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели функционального состояния цилиарного эпителия в контрольной группе и у детей с БА и АР

		контроль	БА + АР	БА
N		17	75	20
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,70 [4,60-6,86] ¹	4,88 [4,15-6,10]	4,77 [4,19-5,15]
	% клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия	60,0 [50,0-70,0]	20,0 [9,0-40,0]*	20,0 [10,0-20,0]*
	% пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек	93,8	10,9*	10,5*
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,50 [4,77-6,50]	4,72 [4,12-5,76]	5,11 [3,92-5,89]
	% клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия	30,0 [30,0-40,0]	10,0 [5,0-20,0]*	13,0 [5,0-19,0]*
	% пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек	93,8	11,2*	11,8*
Сахаринный тест, мин		7,0 [5,3-10,1]	9,0 [6,1-14,0]	9,0 [6,0-13,0]

¹ везде – медиана [интерквартильный размах]

*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

В группах БА и БА+АР не было выявлено существенных отличий ЧБР от контрольной группы. Относительное количество подвижных клеток в группах БА и БА+АР было существенно ниже, чем в норме (p<0,01, Рисунок 27). При этом не было выявлено существенных различий показателей между группами БА и БА+АР.

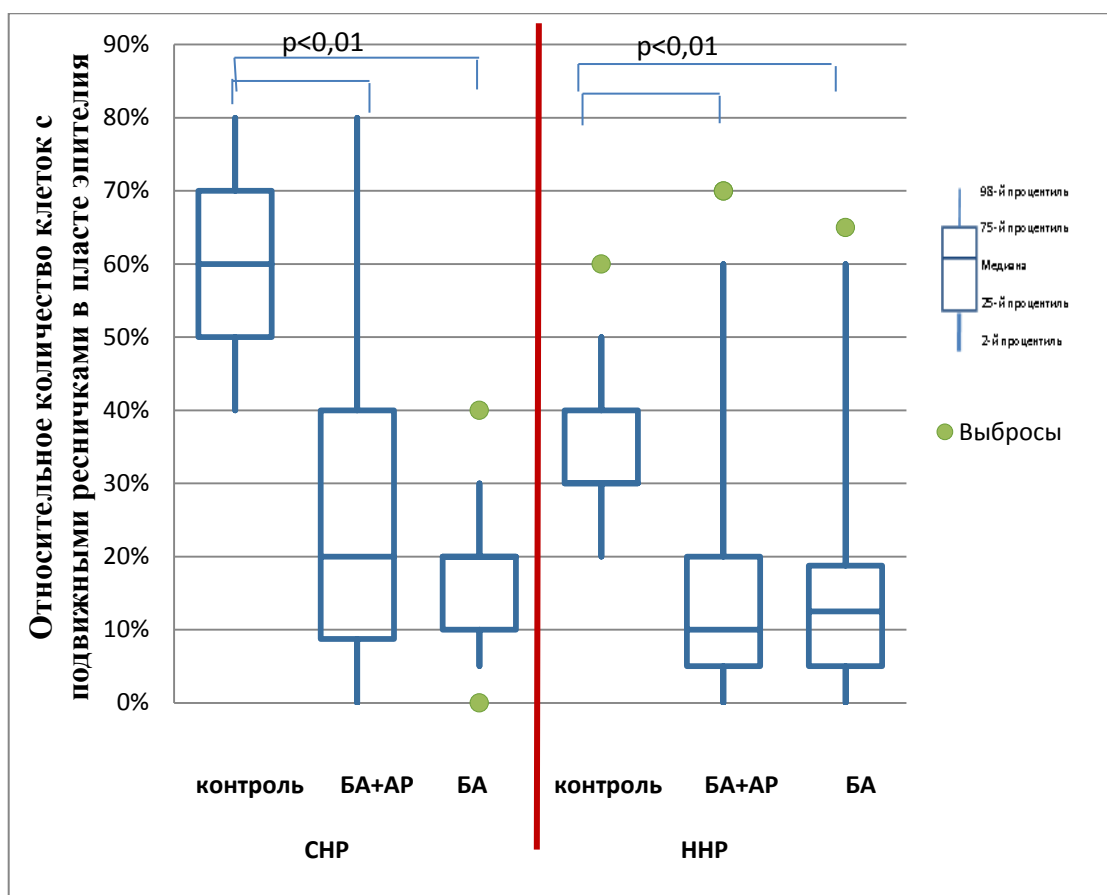


Рисунок 27 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины (СНР) и с нижней носовой раковины (ННР) у детей с БА, с БА в сочетании с АР и в группе контроля

В группах БА+АР и БА достоверно чаще выявляли нарушение синхронности движения ресничек по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$) (Рисунок 28).

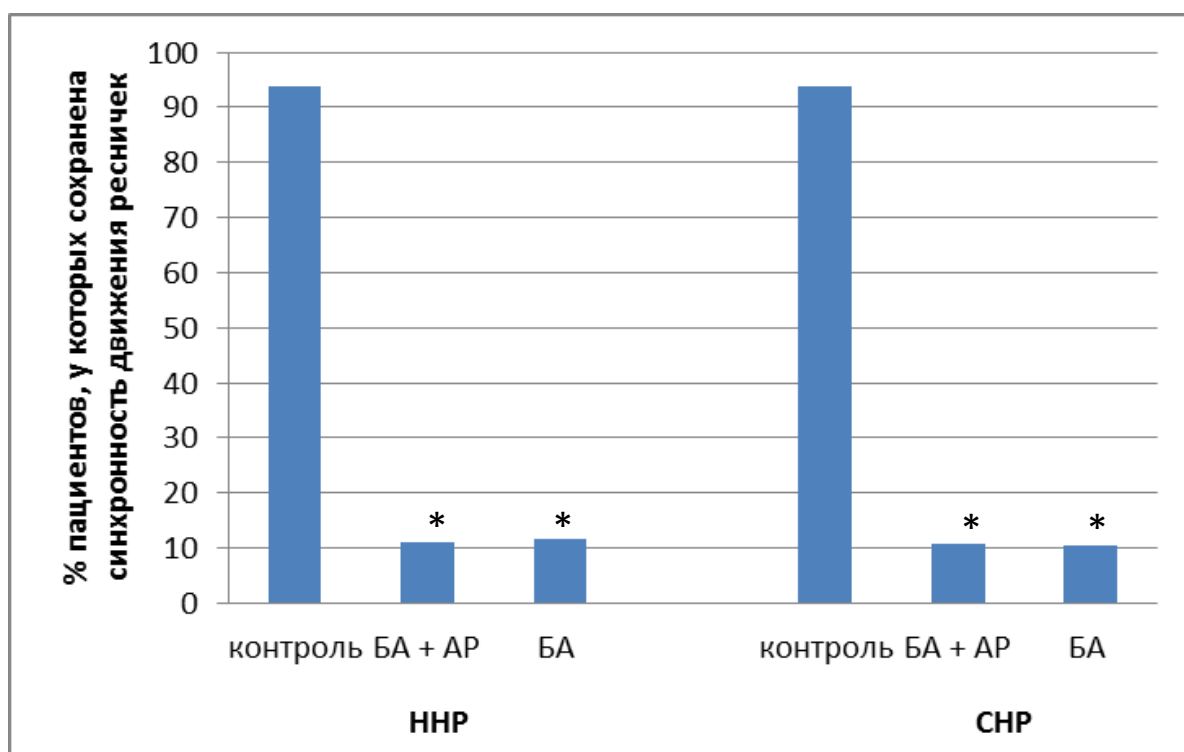


Рисунок 28 – Относительное количество пациентов, у которых выявлено синхронное движение ресничек и нормальный паттерн биения. ННР – нижняя носовая раковина, СНР – средняя носовая раковина, БА – бронхиальная астма, АР – аллергический ринит. * $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой

Время сахаринового теста у больных с БА и у больных с БА в сочетании с АР существенно от нормы не отличалось.

Функциональное состояние цилиарного эпителия при бронхиальной астме разной степени тяжести.

Чтобы определить, есть ли взаимосвязь между функциональным состоянием эпителия и тяжестью течения БА, были выделены группы детей с БА тяжелого течения ($n=16$), среднетяжелого течения ($n=39$) и легкого течения ($n=35$). Дети в этих группах не страдали АР или АР был в стадии ремиссии. Было отмечено, что ЧБР эпителия у детей с БА разной степени тяжести не отличалась значимо от нормы (Таблица 6).

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины у больных БА тяжелого,

среднетяжелого и легкого течения было существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$ для каждой группы). Аналогичные данные были получены для соскобов с нижней носовой раковины ($p < 0,05$ для БА тяжелого и средне-тяжелого течения и $p < 0,01$ для БА легкого течения). Между группами БА тяжелого, средне-тяжелого и легкого течения существенных различий по относительному количеству клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия не выявлено (Рисунок 29).

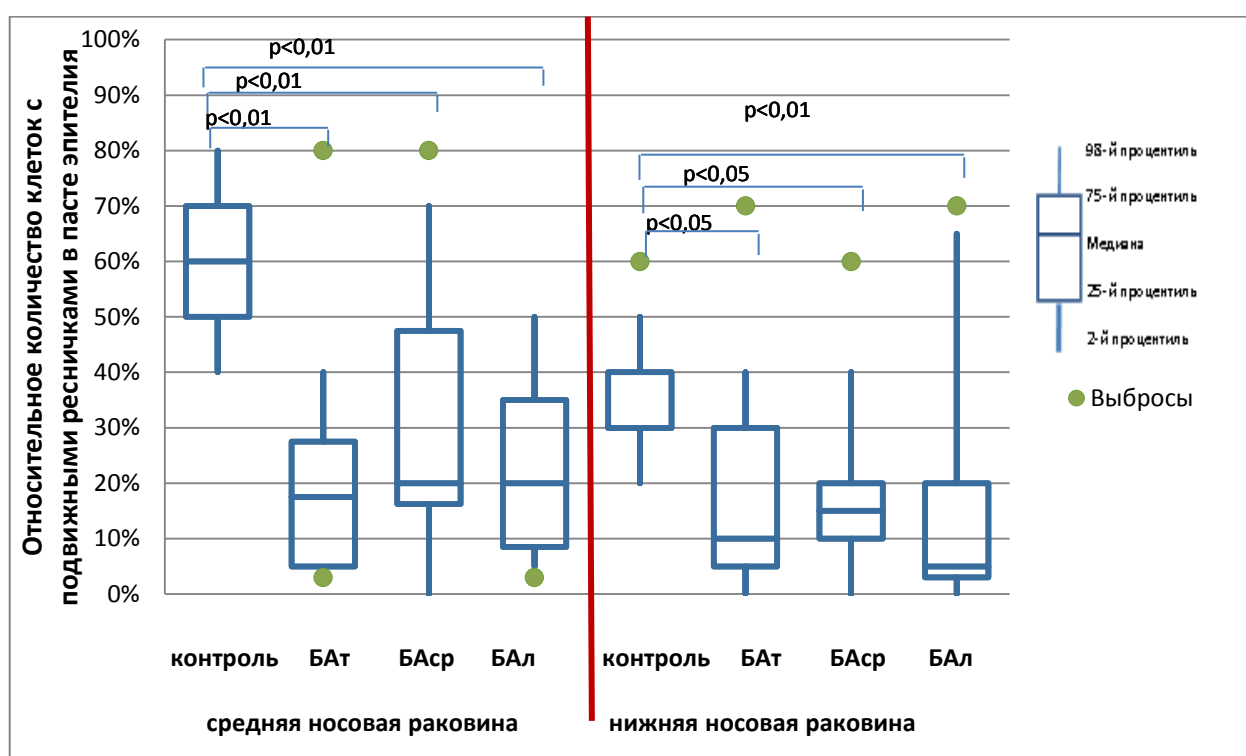


Рисунок 29 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины и с нижней носовой раковины при БА разной тяжести. БАт – БА тяжелого течения, БАСр – БА средне-тяжелого течения, БАл – БА легкого течения.

При БА любой степени тяжести достоверно чаще выявляли нарушение синхронности движения ресничек по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) (Рисунок 30).

Таблица 6 – Показатели функционального состояния цилиарного эпителия в контрольной группе и у детей с БА разной тяжести течения

		контроль	БА тяжелого течения	БА средне-тяжелого течения	БА легкого течения
N		17	16	39	35
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,70 [4,60-6,86] ¹	4,72 [2,45-5,95]	4,64 [4,31-5,74]	4,86 [4,14-6,31]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	60,0 [50,0-70,0]	18,0 [5,0 – 28,0]*	20,0 [16,0-48,0]*	20,0 [9,0-35,0]*
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	93,8	11,1*	9,1*	7,4*
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,50 [4,77-6,50]	4,79 [4,33-5,16]	4,91 [4,35-5,96]	5,21 [4,03-5,96]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	30,0 [30,0-40,0]	10,0 [5,0-30,0]**	15,0 [10,0-20,0]**	5,0 [3,0-20,0]*
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	93,8	14,3*	11,4*	17,4*
Сахариновый тест, мин		7,0 [5,3-10,1]	10,2 [9,1-17,8]	8,9 [5,2-12,6]	9,0 [6,5-13,0]

¹езде - медиана [интерквартильный размах]

*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

**p<0,05 при сравнении с контрольной группой

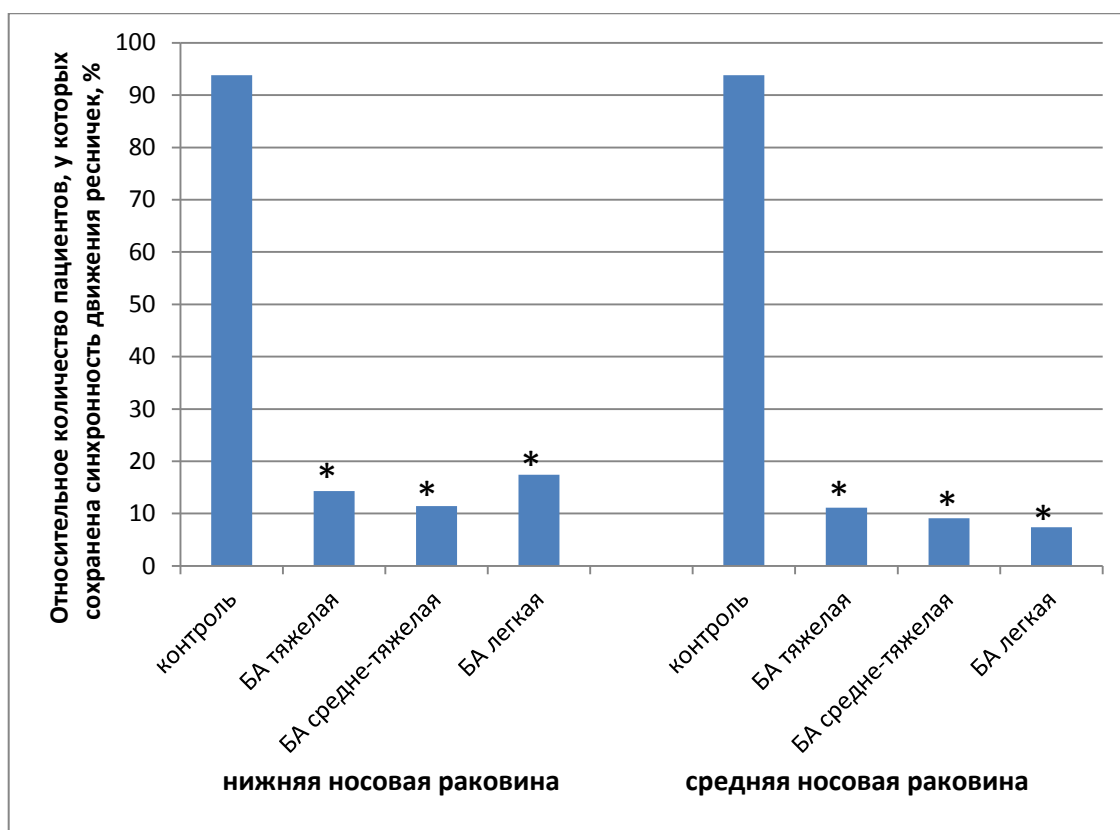


Рисунок 30 – Относительное число детей в контрольной группе и детей с БА разной степени тяжести, у которых выявлено синхронное движение ресничек и нормальный паттерн биения. * $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой.

Группы детей по тяжести течения БА были сформированы без учета стадии заболевания (обострение или ремиссия БА). В то же время, стадия заболевания может влиять на функциональное состояние цилиарного эпителия. С целью исключения данного возможного искажающего фактора было проведено сравнение функциональных показателей цилиарного эпителия у детей с БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения отдельно в подгруппе детей, у которых заболевание было в стадии ремиссии, и в подгруппе детей, у которых заболевание было в стадии обострения.

При обострении БА статистически значимых различий между группами БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения выявлено не было. При ремиссии БА также не было выявлено статистически значимых различий между группами легкой, среднетяжелой и тяжелой БА.

В таблице 7 приведены данные по относительному количеству клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины у детей с разной степенью тяжести течения БА при обострении и ремиссии заболевания.

Таблица 7 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины в контрольной группе и у детей с БА тяжелого, среднетяжелого и легкого течения при обострении и ремиссии

		контроль	БА тяжелого течения	БА средне-тяжелого течения	БА легкого течения
Число пациентов		17	12	22	10
обострение	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	60,0 [50,0-70,0]	17,5 [7,5-20,0]*	25,0 [20,0-47,5]**	25,0 [8,2-42,5]
Число пациентов		17	4	17	25
ремиссия	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	60,0 [50,0-70,0]	17,5 [4,5-42,5]	25,0 [18,7-52,5]**	20,0 [8,5-25,0]*

* $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Функциональное состояние цилиарного эпителия при обострении и ремиссии БА и АР.

С целью определения функционального состояния цилиарного эпителия при обострении и ремиссии БА и АР было выделено 4 группы пациентов: БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии обострения (БАо+АРо, n=28), БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии ремиссии (БАр+АРр, n=36), БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии ремиссии (БАо+АРр, n=39), БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии обострения (БАр+АРо, n=14). Данные функционального состояния цилиарного эпителия в этих группах приведены в таблице 8.

Было выявлено, что частота биения ресничек эпителия в соскобах с нижней носовой раковины в группе БАо+АРо была существенно ниже, чем в контрольной группе (соответственно 4,17 [3,68-4,63] Гц и 5,50 [4,77-6,50] Гц, $p<0,01$). Также было выявлено, что в группе БАо+АРо частота биения ресничек эпителия в соскобах с нижней носовой раковины была существенно ниже по сравнению с группой БАр+АРр (соответственно 4,17 [3,68-4,63] Гц и 5,21 [4,59-6,52] Гц, $p<0,01$) (Рисунок 31). Различий между группами по частоте биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины не выявлено.

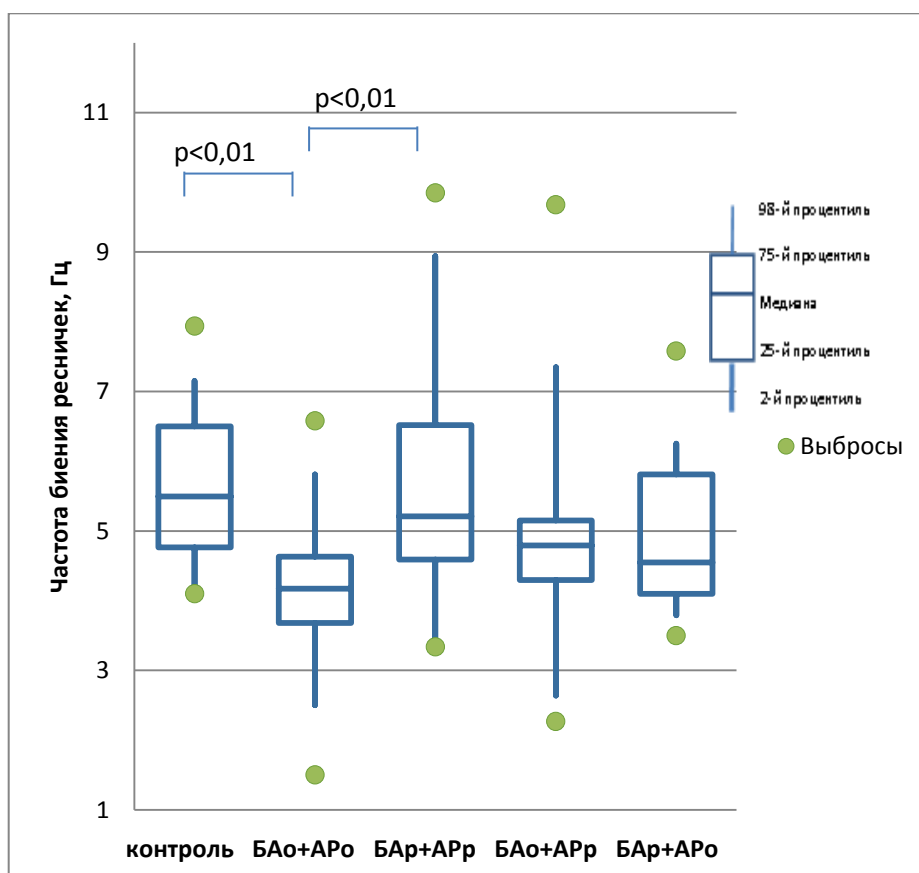


Рисунок 31 – Частота биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины у детей в контрольной группе и у детей с БА в сочетании с АР. БАо+АРо - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии обострения, БАр+АРр - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАо+АРр - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАр+АРо - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии обострения.

Таблица 8 – Показатели функционального состояния цилиарного эпителия в контрольной группе и у детей с БА и АР в зависимости от обострения или ремиссии заболевания

		контроль	БАо + АРо	БАр + АРр	БАо + АРр	БАр + АРо
Число пациентов		17	28	36	39	14
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,70 [4,60-6,86] ¹	5,06 [3,7-6,06]	5,56 [4,39-6,67]	4,49 [3,75-4,92]	5,32 [5,01-6,32]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	60,0 [50,0-70,0]	20,0 [6,0-35,0]*	20,0 [5,0-40,0]*	20,0 [8,0-50,0]*	25,0 [19,0-40,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	93,8	0,0	11,1*	14,3*	14,3*
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,50 [4,77-6,50]	4,17 [3,68-4,63]*	5,21 [4,59-6,52]#	4,79 [4,30-5,15]	4,55 [4,10-5,81]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	30,0 [30,0-40,0]	5,0 [4,0-6,0]*	15,0 [5,0-30,0]##	10,0 [5,0-20,0]*	10,0 [5,0-35,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	93,8	0,0	19,4*	10,0*	11,1*
Сахариновый тест, мин		7,0 [5,3-10,1]	9,0 [6,2-14,3]	8,0 [5,8-10,8]	9,7 [7,9-15,0]	9,0 [5,6-14,5]

¹ везде - медиана [интерквартильный размах]

*p<0,01 при сравнении с контрольной группой

p<0,01 при сравнении с группой БАо + АРо

p<0,05 при сравнении с группой БАо + АРо

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины в группе БАо+АРо было существенно ниже, чем в контрольной группе (соответственно 20,0[6,0-35,0]% и 60,0[50,0-70,0]%, $p<0,01$). Также, этот показатель был существенно снижен в группах БАр+АРр и БАо+АРр по сравнению с контрольной группой (соответственно 20,0[5,0-40,0]%, 20,0[8,0-50,0]% и 60,0[50,0-70,0]%, $p<0,01$ для каждой группы). Относительное количество клеток с подвижными ресничками в группе БАр+АРо (25,0[19,0-40,0]%) также было ниже, чем в контрольной группе, однако различия оказались статистически незначимы.

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины в группах БАо+АРо и БАо+АРр также было существенно ниже, чем в контрольной группе (соответственно 5,0[4,0-6,0]%, 10,0 [5,0-20,0]% и 30,0[30,0-40,0]%, $p<0,01$ для каждой группы). Наряду с этим, в группе БАо+АРо этот показатель оказался существенно ниже, чем в группе БАр+АРр (соответственно 5,0[4,0-6,0]% и 15,0[5,0-30,0]%, $p<0,05$) (Рисунок 32, Рисунок 33).

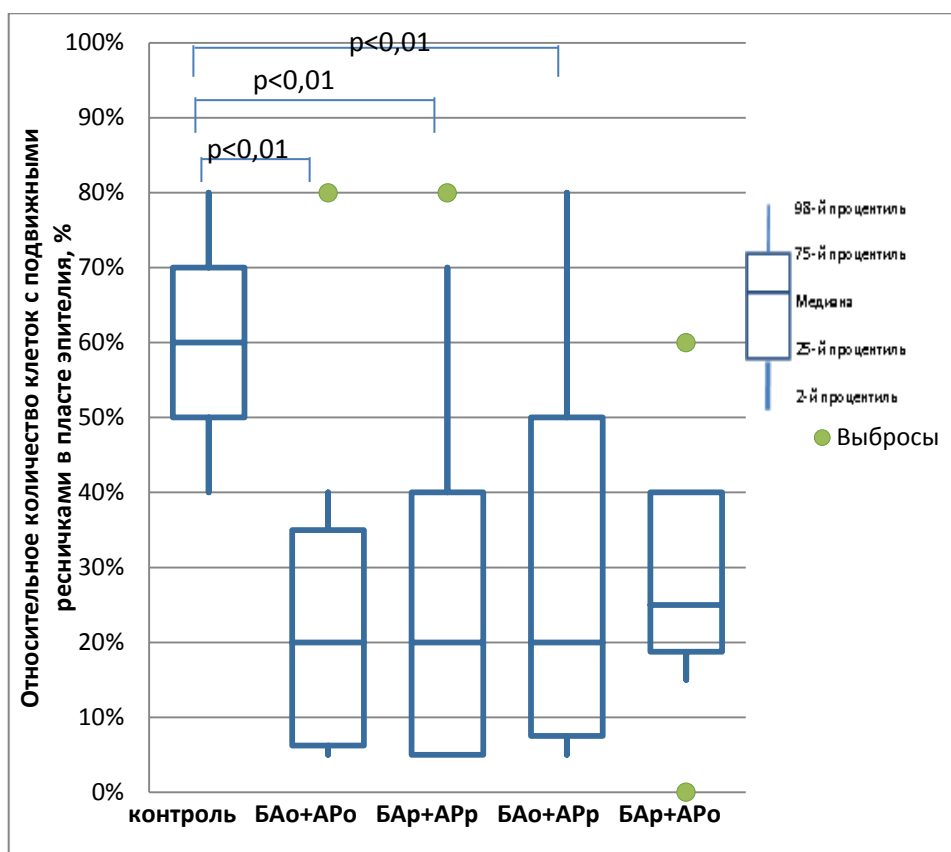


Рисунок 32 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах со средней носовой раковины. БАо+АРо - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии обострения, БАр+АРр - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАо+АРр - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАр+АРо - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии обострения.

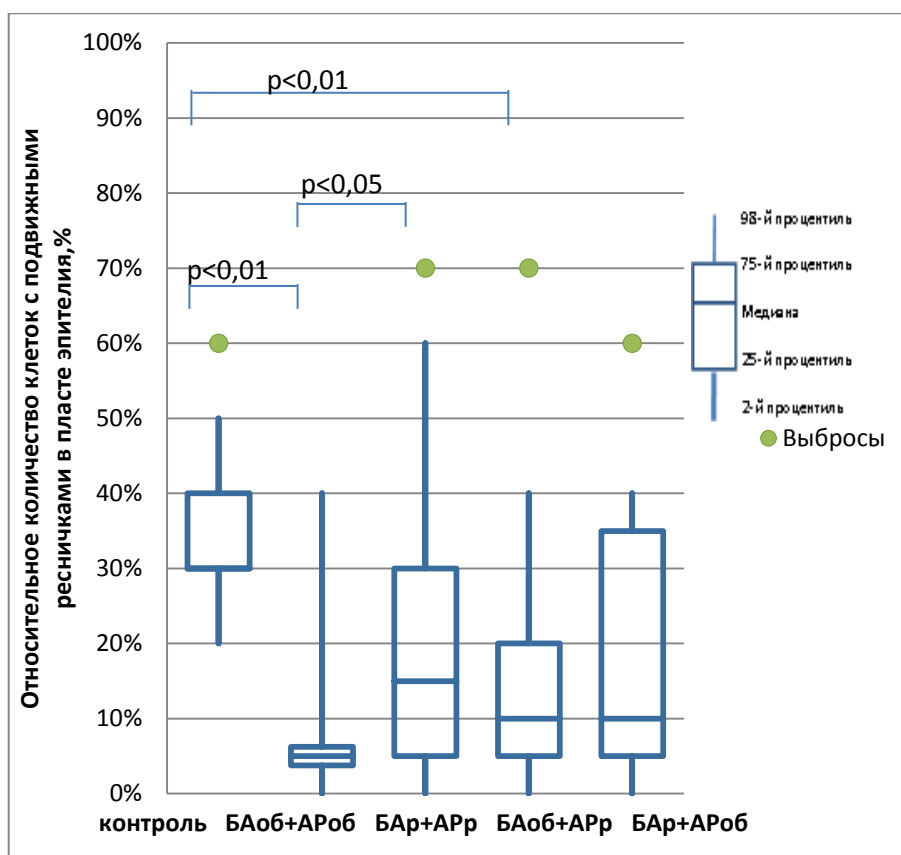


Рисунок 33 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины. БАо+АРо - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии обострения, БАр+АРр - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАо+АРр - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАр+АРо - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии обострения.

Синхронное движение ресничек в соскобах со средней носовой раковины было сохранено у 11,1% детей в группе БАр+АРр, у 14,3% детей в группах БАо+АРр и БАр+АРо и ни у одного из детей в группе АРо+АРо. Все показатели достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,01$). В соскобах с нижней носовой раковины синхронное движение ресничек было сохранено у 19,4% детей в группе БАр+АРр, у 10% детей в группе БАо+АРр, у 11,1% детей в группе БАр+АРо и ни у одного из детей в группе АРо+АРо. Все показатели достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,01$) (Рисунок 34).

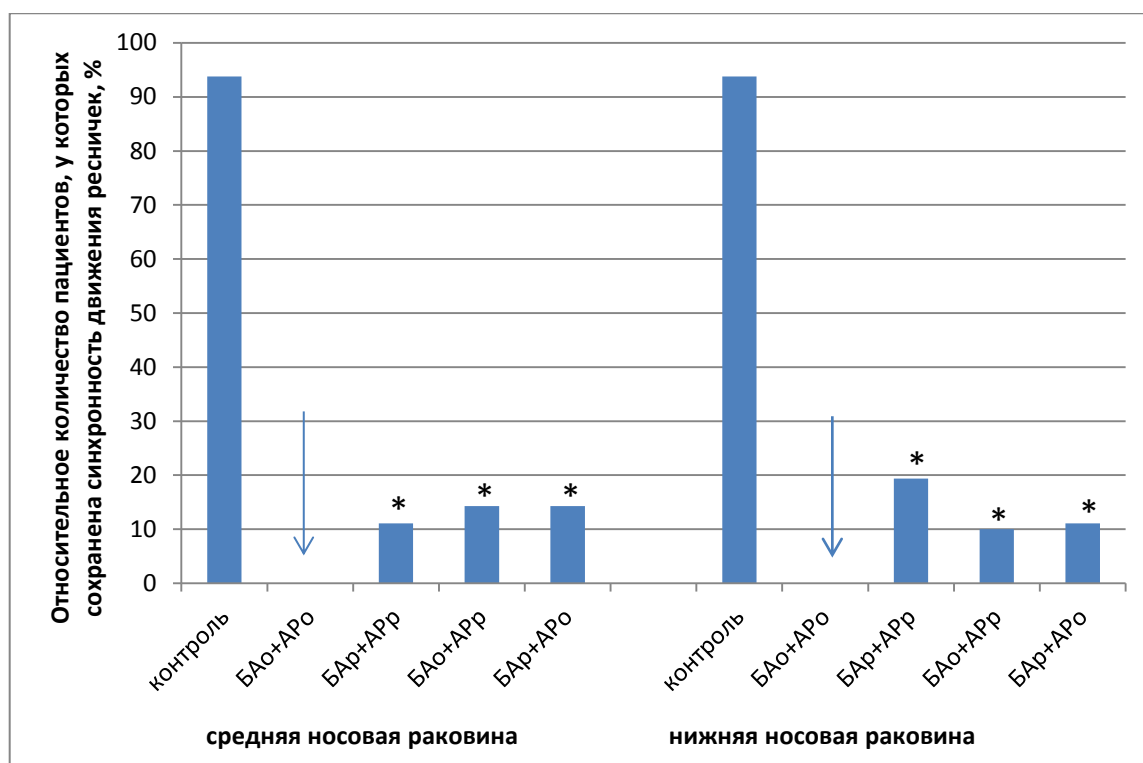


Рисунок 34 – Пациенты, у которых выявлено синхронное движение ресничек и нормальный паттерн биения. БАо+АРо - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии обострения, БАр+АРр - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАо+АРр - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАр+АРо - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии обострения. * $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой.

Функциональное состояние цилиарного эпителия при купировании обострения и наступлении ремиссии БА.

Проведена оценка динамики функционального состояния эпителия у 19 детей, у которых при первом обследовании БА была в стадии обострения, а при повторном обследовании через 6 недель – в стадии ремиссии. ЧБР в соскобах с нижней носовой раковины при обострении БА составила 3,63 [3,38-4,44] Гц, и была существенно ниже, чем в норме (5,50 [4,77-6,50], $p < 0,01$). При повторном обследовании через 6 недель в стадии ремиссии БА показатель возвращался к норме (5,21 [4,31-6,52] Гц). Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины составило

при обострении БА 5,0 [0,8-13,8]%, и было существенно ниже, чем в норме (30,0 [30,0-40,0]%, $p<0,01$). При повторном обследовании через 6 недель в стадии ремиссии БА показатель увеличился до 15,0 [7,5-25,0]%, но остался достоверно ниже нормы ($p<0,01$). При обострении БА в данной группе не было детей с синхронным движением ресничек. В ремиссии БА синхронное движение было отмечено у 26,3% детей, однако, данный показатель остается достоверно снижен по сравнению с группой контроля (93,8%, $p<0,05$). Время сахаринового теста в стадии обострения составило 12,7 [7,6-16,3] мин, в стадии ремиссии 8,0 [6,0-10,5] мин. Различия статистически незначимы ($p=0,104$).

3.3 Балльная оценка симптомов аллергического ринита

При анализе анкет по оценке симптомов аллергического ринита было выявлено, что сумма баллов по данному тесту у детей с АР и БА была существенно выше, чем в контрольной группе, причем как при обострении, так и в ремиссии заболеваний. В контрольной группе количество баллов по данному тесту составило 0,0[0,0-0,5] баллов из 12 возможных, соответствующих максимальной выраженности симптомов аллергического ринита. В группе БАо+АРо этот показатель составил 5,5[4,0-6,75] баллов, в группе БАр+АРр – 2,0[1,0-4,0] баллов, в группе БАо+АРр – 2,0[1,0-5,0] баллов, в группе Бар+АРо – 4,5[2,5-7,25] баллов ($p<0,01$ для каждой группы по сравнению с контрольной группой). Количество баллов по тесту в группе БАо+АРо было существенно выше, чем в группе БАр+АРр ($p<0,05$) и в группе БАо+АРр ($p<0,01$) (Рисунок 35).

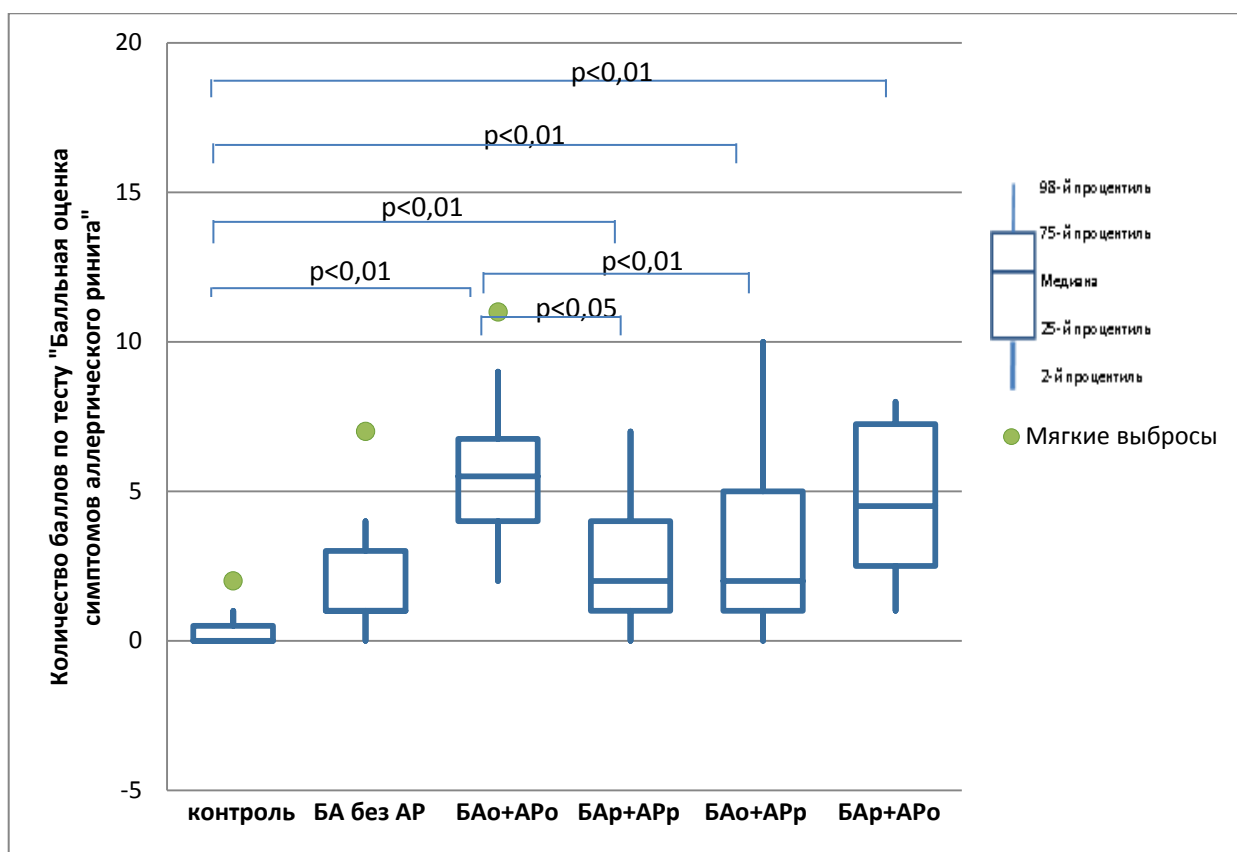


Рисунок 35 – Показатели балльной оценки симптомов аллергического ринита

3.4 Сахариновый тест.

Сахариновый тест был проведен 157 детям. У 12 из них (7,64%) после помещения крупинки сахарозаменителя на слизистую оболочку носа отмечался зуд и/или ринорея разной степени выраженности.

Статистически значимых различий по времени сахаринового теста между группами выявлено не было. Обращает на себя внимание большой разброс показателей. Данные по времени сахаринового теста приведены в сводной таблице 9.

Сахариновый тест является ориентировочным. Он не позволяет оценить, какое звено мукоцилиарной системы повреждено. При проведении сахаринового теста оценка мукоцилиарного клиренса проводится косвенно. Кроме того, различные анатомические особенности строения полости носа, а также индивидуальный порог вкусовой чувствительности могут оказать существенное

влияние на результат. Приведенные данные не позволяют отнести сахаринный тест к надежным методам оценки функционального состояния мукоцилиарного аппарата.

Таблица 9 – Время сахаринного теста у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом и в контрольной группе

Группа	Время сахаринного теста, мин
Контроль	7,0 [5,3-10,1] ¹
БА без АР	9,0 [6,0-13,0]
БА + АР	9,0 [6,1-14,0]
БА тяжелая	10,2 [9,1-17,8]
БА средне-тяжелая	8,9 [5,2-12,6]
БА легкая	9,0 [6,5-13,0]
БАо + АРо	9,0 [6,2-14,3]
БАр + АРр	8,0 [5,8-10,8]
БАо + АРр	9,7 [7,9-15,0]
БАр + АРо	9,0 [5,6-14,5]

Примечания: ¹езде – медиана [интерквартильный размах]

БАо+АРо - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии обострения, БАр+АРр - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАо+АРр - БА в стадии обострения с сопутствующим АР в стадии ремиссии, БАр+АРо - БА в стадии ремиссии с сопутствующим АР в стадии обострения.

3.5 Взаимосвязь функционального состояния цилиарного эпителия и показателей функции внешнего дыхания

Всем детям с БА проводилось исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии. С целью выявления возможной взаимосвязи между показателями функционального состояния цилиарного эпителия и показателями

ФВД была выделена группа детей с нормальными показателями ФВД ($n=67$) и группа детей с признаками бронхиальной обструкции ($n=46$).

При сравнении частоты биения ресничек в соскобах со средней и нижней носовой раковины статистически значимых различий между группой детей с нормальными показателями ФВД и группой детей с признаками бронхиальной обструкции выявлено не было. Также не было обнаружено статистически значимых различий между этими группами по показателям относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия.

У детей с существенным приростом показателей ФВД по данным спирометрии (прирост FEV1 и/или FVC $\geq 12\%$) показатели состояния цилиарного эпителия (частота биения ресничек, относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия) не отличались от таковых в группе детей без прироста показателей ФВД.

Для выявления корреляции между FEV1 и показателями функционального состояния цилиарного эпителия использовали коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Не обнаружено существенной корреляции между FEV1 и частотой биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины ($r_s=0,094$, $p=0,451$), между FEV1 и частотой биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s= - 0,122$, $p=0,304$), между FEV1 и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины ($r_s=0,003$, $p=0,978$), между FEV1 и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s=0,084$, $p=0,419$).

Детям с БА также проводилась компьютерная бронхофонография. Не было обнаружено существенной корреляции между показателями АКРД в низкочастотном спектре (0,2-1,2 кГц) и частотой биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины ($r_s=0,068$, $p=0,648$), между АКРД (0,2-1,2 кГц) и частотой биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s= - 0,149$, $p=0,260$), между АКРД (0,2-1,2 кГц) и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины ($r_s= - 0,076$, $p=0,60$), между АКРД (0,2-1,2 кГц) и относительным количеством клеток с

подвижными ресничками в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s = -0,015$, $p = 0,905$).

Также не было обнаружено существенной корреляции между показателями АКРД в среднечастотном спектре ($>1,2-5,0$ кГц) и частотой биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины ($r_s = -0,049$, $p = 0,737$), между АКРД ($>1,2-5,0$ кГц) и частотой биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s = -0,170$, $p = 0,197$), между АКРД ($>1,2-5,0$ кГц) и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины ($r_s = -0,093$, $p = 0,519$), между АКРД ($>1,2-5,0$ кГц) и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s = 0,040$, $p = 0,743$).

Также не было обнаружено существенной корреляции между показателями АКРД в высокочастотном спектре ($>5,0-12,6$ кГц) и частотой биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины ($r_s = -0,039$, $p = 0,797$), между АКРД ($>5,0-12,6$ кГц) и частотой биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s = -0,203$, $p = 0,122$), между АКРД ($>5,0-12,6$ кГц) и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины ($r_s = -0,093$, $p = 0,518$), между АКРД ($>5,0-12,6$ кГц) и относительным количеством клеток с подвижными ресничками в соскобах с нижней носовой раковины ($r_s = 0,066$, $p = 0,592$).

3.6 Пациенты с аллергическим ринитом

Обследовано 19 детей с АР, не имеющих патологии нижних дыхательных путей. У 12 детей (63,2%) АР был в стадии обострения, у 7 детей (36,8%) – в стадии ремиссии.

При сравнении показателей ЧБР у детей с АР (независимо от обострения или ремиссии заболевания) с контрольной группой статистически значимых различий выявлено не было. Однако отмечалась тенденция в группе АР к снижению частоты биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины по

сравнению с нормой (соответственно 4,71[3,64-5,55] Гц и 5,50[4,77-6,50] Гц, $p=0,056$).

Также не было выявлено статистически значимых различий при сравнении относительного количества клеток с подвижными ресничками у детей с АР и в контрольной группе, но отмечалась тенденция к снижению этого показателя у детей с АР в соскобах с нижней носовой раковины по сравнению с нормой (соответственно 20,0[6,5-30,0]% и 30,0[30,0-40,0]%, $p=0,061$).

Синхронность движения ресничек была сохранена у 75% детей с АР в соскобах со средней носовой раковины и у 57,1% детей в соскобах с нижней носовой раковины. Данные показатели не отличались значимо от контрольной группы. Данные приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели функционального состояния цилиарного эпителия у детей с аллергическим ринитом и у детей в контрольной группе

		контроль	АР
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,70 [4,60-6,86] ¹	4,8 [3,93-5,69]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	60,0 [50,0-70,0]	60,0 [40,0-70,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	93,8	75,0
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,50 [4,77-6,50]	4,71 [3,64-5,55]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	30,0 [30,0-40,0]	20,0 [6,5-30,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	93,8	57,1
Сахариновый тест, мин		7,0 [5,3-10,1]	12,1 [7,9-17,6]

¹медиана [интерквартильный размах]

У детей с АР в стадии обострения частота биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины составила 4,74[3,93-6,09] Гц. Относительное

количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия составило 65[53-73]%. Синхронность движения ресничек эпителия была сохранена у 50,0% пациентов. Частота биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины составила 4,90[4,25-5,68] Гц. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия составило 20,0[6,0-45,0]%. Синхронность движения ресничек эпителия была сохранена у 44,4% пациентов. Время сахаринового теста у детей с АР в стадии обострения составило 19,8[17,6-21,9] мин.

У детей с АР в стадии ремиссии частота биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины составила 4,92[3,99-5,69] Гц. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия составило 50,0[18,0-55,0]%. Синхронность движения ресничек эпителия в целом была сохранена у 85,7% пациентов. Частота биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины составила 3,68 [3,52-5,00] Гц. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия составило 20,0[10,0-30,0]%. Синхронность движения ресничек эпителия была сохранена у 80,0% пациентов. Время сахаринового теста у детей с АР в стадии обострения составило 7,1[6,3-7,9] мин.

Статистически значимых различий параметров функционального состояния эпителия у детей с обострением АР и у детей с ремиссией АР не выявлено. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели функционального состояния цилиарного эпителия у детей с аллергическим ринитом в стадии обострения и в стадии ремиссии

		АР в стадии обострения	АР в стадии ремиссии
Число пациентов		12	7
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,74 [3,93 – 6,09] ¹	4,92 [3,99 – 5,69]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	65 [53 - 73]	50 [35 - 60]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	50,0	85,7
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,90 [4,25 – 5,68]	3,68 [3,52 – 5,00]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия	20 [6 - 45]	20 [10-30]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	44,4	80,0
Сахариновый тест, мин		19,8 [17,6 – 21,9]	7,1 [6,31 – 7,94]

¹везде – медиана [интерквартильный размах]

3.7 Показатели риноцитограммы.

У детей без патологии дыхательной системы и ЛОР-органов в риноцитограммах отмечалось небольшое количество клеток. Среди них встречались единичные клетки эпителия, небольшое количество нейтрофилов. Эозинофилов выявлено не было.

Более, чем у 40% детей с АР как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии в риноцитограммах были выявлены эозинофилы. У 43% детей с обострением АР и у 20% детей с АР в стадии ремиссии эозинофилов было более 10% от общего числа лейкоцитов в мазке, причем статистически значимых различий этого показателя при обострении и в ремиссии АР не выявлено ($p=0,84$).

Это может говорить об атопическом характере воспаления и сохранении эозинофилии слизистой оболочки полости носа даже в ремиссии АР.

У 14% детей с АР в стадии обострения отмечалось большое количество эпителиальных клеток в мазках: эпителиоцитов без ресничек, эпителиоцитов с ресничками, а также бокаловидных клеток и клеток плоского эпителия. У детей с АР в стадии ремиссии количество эпителиальных клеток в мазке не превышало нормальные показатели.

У части детей с БА в сочетании с АР отмечалось большое количество слущенного эпителия в мазке. Большое количество цилиндрического эпителия без ресничек отмечено у 11% детей. Большое количество слущенного эпителия с ресничками отмечено у 17% детей. Повышенное количество бокаловидных клеток было отмечено у 23% пациентов. Большое количество плоского эпителия в мазке отмечено у 11% детей.

У 34% детей с БА в сочетании с АР в мазке из носа были обнаружены эозинофилы, а у 14% детей эозинофилы составляли более 10% от общего числа лейкоцитов. В группе детей, где было отмечено одновременное обострение БА и АР, эозинофилы в мазке выявляли в 50% случаев. При ремиссии обоих заболеваний этот показатель снижался до 27%. В группе, где было одновременное обострение БА и АР, большое количество эозинофилов в мазке (более 10% от всех лейкоцитов) было выявлено у 25% детей. Этот показатель был достоверно выше, чем в группе ремиссии по БА и АР (соответственно, 3,3%, $p < 0,05$). В группе, где АР был в стадии обострения, а БА в стадии ремиссии, этот показатель составил 36,4% и также был достоверно выше, чем в группе ремиссии по БА и АР ($p < 0,01$).

У 13,6% детей с БА без сопутствующего АР отмечалось большое количество слущенного эпителия с ресничками, у 9,1% детей из этой группы было отмечено большое количество бокаловидных клеток и клеток плоского эпителия в мазках. Наличие эозинофилов в риноцитограмме было отмечено более чем у 40% детей с БА без сопутствующего АР. У 4,5% детей эозинофилов было более 10% от общего количества лейкоцитов. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Относительное количество пациентов разных групп, у которых выявлены определенные показатели риноцитограммы

Показатель \ Группа	Норма	АР рем	АР об	БА + АР	БА об + АР об	БА рем + АР рем	БА об + АР рем	БА рем + АР об	БА без АР
Цилиндрический эпителий без ресничек, более 50 клеток в препарате	0%	0%	14,3%	11,1%	12,5%	16,7%	5,9%	9,1%	0%
Цилиндрический эпителий с ресничками, более 4 клеток в препарате	0%	0%	14,3%	17,2%	12,5%	20%	14,7%	27,3%	13,6%
Бокаловидные клетки, более 11 клеток в препарате	0%	0%	14,3%	23,2%	20,8%	26,7%	23,5%	18,2%	9,1%
Плоский эпителий, более 3 клеток в препарате	0%	0%	28,6%	11,1%	8,3%	16,7%	8,8%	9,1%	9,1%
Эозинофилы, наличие в препарате	0%	40%	42,9%	34,3%	50%	26,7%	29,4%	36,4%	40,9%
Эозинофилов более 10% от общего количества лейкоцитов	0%	20%	42,9%	14,1%	25%*	3,3%	8,8%	36,4%**	4,5%

АР рем – аллергический ринит в стадии ремиссии

АР об – аллергический ринит в стадии обострения

БА об + АР об – бронхиальная астма в стадии обострения в сочетании с аллергическим ринитом в стадии обострения

БА рем + АР рем - бронхиальная астма в стадии ремиссии в сочетании с аллергическим ринитом в стадии ремиссии

БА об + АР рем - бронхиальная астма в стадии обострения в сочетании с аллергическим ринитом в стадии ремиссии

БА рем + АР об - бронхиальная астма в стадии ремиссии в сочетании с аллергическим ринитом в стадии обострения

БА без АР – бронхиальная астма без сопутствующего аллергического ринита

* $p < 0,05$ по сравнению с группой БАрем+АРрем

** $p < 0,01$ по сравнению с группой БАрем+АРрем

3.8 Оценка влияния терапии на функциональное состояние цилиарного эпителия.

С целью оценки влияния назальных ГКС на функциональное состояние назального цилиарного эпителия у детей с БА и АР было выделено 2 группы. В первой группе (n=15) пациенты получали назальные ГКС в течение 4 недель, во второй группе (n=21) пациенты не получали назальные ГКС. Отсутствие терапии назальными ГКС было связано с тем, что пациентам не были назначены назальные ГКС или с тем, что пациент не применял назначенную терапию. При контрольном осмотре оториноларингологом у 20,0% детей, получавших назальные ГКС, и у 28,6% детей, не получавших назальные ГКС, было выявлено обострение АР.

В группе, в которой дети получали назальные ГКС, было 26,7% пациентов с тяжелой БА и 40,0% пациентов со средне-тяжелой БА. У 40,0% детей отмечался средне-тяжелый/тяжелый АР, у 60% - легкий АР. В группе, в которой дети не получали назальные ГКС, относительное количество пациентов с тяжелой БА было вдвое меньше и составило 13,6%, у 36,4% детей была средне-тяжелая БА. Средне-тяжелый/тяжелый АР отмечен у 35,2% детей, легкий – у 64,8%.

При сравнении таких показателей, как частота биения ресничек, относительное количество клеток с подвижными ресничками и относительное количество детей, у которых была сохранена синхронность движения ресничек, исходно не было выявлено значимых различий между группами (Таблица 13). При сравнении данных показателей через 4 недели терапии назальными ГКС также не было обнаружено значимых различий между группами.

Вероятно, длительность применения назальных ГКС 4 недели недостаточна для полноценного восстановления назального цилиарного эпителия. Также мы обратили внимание на то, что в группе, в которой дети получали назальные ГКС, отмечалось существенно большее количество пациентов с тяжелой астмой.

Таблица 13 – Исходные показатели функционального состояния цилиарного эпителия у детей с БА и АР, получавших терапию назальными ГКС, и у детей, не получавших терапию назальными ГКС

		Не получали назальные ГКС n = 21	Получали назальные ГКС n = 15
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,09 [4,65-6,09] ¹	5,01 [4,49-6,30]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	20,0 [5,0-40,0]	40,0 [20,0-43,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	8,3	12,5
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,86 [4,14-5,81]	4,46 [3,9-5,05]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	10,0 [5,0-20,0]	5,0 [4,0-9,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	5,6	0,0

¹везде - медиана [интерквартильный размах]

Проанализирована динамика показателей функционального состояния цилиарного эпителия за период 6 недель у детей с БА, получавших ИГКС+ДДБА (n=23) и у детей, получавших ИГКС+ДДБА+АЛР (n=8). Большая часть (71,0%) пациентов получали флутиказон+сальметерол (n=22), остальные (29,0%) – будесонид+формотерол (n=9). Следует отметить, что длительность терапии была различной, так как исходно в исследование включались как дети, не получавшие ранее никакой систематической терапии по поводу БА и которым диагноз БА был установлен впервые, так и дети с установленным ранее диагнозом БА, которые получали базисную терапию в течение нескольких недель или месяцев. Длительность терапии составила не менее 6 недель. При повторном обследовании через 6 недель у 69,6% детей из группы ИГКС+ДДБА и у 62,5% детей из группы ИГКС+ДДБА+АЛР была отмечена ремиссия БА.

В группе ИГКС+ДДБА через 6 недель не было выявлено статистически значимого улучшения показателей функционального состояния цилиарного эпителия. Данные приведены в таблице 14. Возможно, это связано с тем, что ремиссия была отмечена не у всех пациентов.

Таблица 14 – Динамика показателей функционального состояния цилиарного эпителия у детей, получающих ИГКС+ДДБА

		Исходно	Через 6 недель
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,81 [4,38-5,94] ¹	4,55 [4,23-5,96]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	30,0 [19,0-43,0]	20,0 [20,0-50,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	27,3	23,5
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,77 [4,14-5,32]	4,87 [4,37-5,45]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	10,0 [2,0-15,0]	5,0 [5,0-18,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	8,3	19,2

¹езде - медиана [интерквартильный размах]

В группе ИГКС+ДДБА+АЛР через 6 недель было выявлено существенное увеличение относительного количества клеток с подвижными ресничками в соскобах с нижней носовой раковины по сравнению с исходными данными (соответственно 25,0[19,0-40,0]% и 5,0[5,0-13,0]%, $p<0,05$). Данные приведены в таблице 15.

Таблица 15 - Динамика показателей функционального состояния
цилиарного эпителия у детей, получающих ИГКС+ДДБА в сочетании с
монтелукастом

		Исходно	Через 6 недель
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,01 [4,38-6,82]	5,16 [4,46-6,28]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	30,0 [13,0-40,0]	18,0 [9,0-20,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	8,3	14,3
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,16 [4,39-7,46]	4,72 [4,37-5,58]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	5,0 [5,0-13,0]	25,0 [19,0-40,0]*
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	14,3	12,5

¹везде - медиана [интерквартильный размах]

*p<0,05 по сравнению с исходными данными

При сравнении показателей в двух группах через 6 недель было выявлено, что относительное количество клеток с подвижными ресничками в соскобах с нижней носовой раковины существенно выше в группе ИГКС+ДДБА+АЛР по сравнению с группой ИГКС+ДДБА (соответственно 25,0 [19,0-40,0]% и 5,0 [5,0-18,0]%, p<0,01). Данные приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Показатели функционального состояния цилиарного эпителия после терапии ИГКС+ДДБА и ИГКС+ДДБА в сочетании с АЛР

		ИГКС+ДДБА	ИГКС+ДДБА+АЛР
		n = 23	n = 8
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,55 [4,23-5,96] ¹	5,16 [4,46-6,28]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	20,0 [13,0-43,0]	18,0 [9,0-20,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	23,5	14,3
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,87 [4,37-5,45]	4,72 [4,37-5,58]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	5,0 [5,0-18,0]	25,0 [19,0-40,0]*
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	23,5	12,5

¹везде - медиана [интерквартильный размах]

*p<0,01 по сравнению с группой ИГКС+ДДБА

Также проанализирована динамика показателей функционального состояния цилиарного эпителия за период 6 недель у детей с БА и АР, получавших монотерапию АЛР (монтелукаст, n=7). При повторном обследовании через 6 недель все пациенты этой группы находились в состоянии ремиссии БА. Было выявлено, что через 6 недель относительное количество клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины существенно увеличилось по сравнению с исходными данными и достигло нормальных значений (соответственно 30,0 [25,0-40,0]% и 13,0 [9,0-16,0]%, p<0,05) (Таблица 17, Рисунок 36).

Таблица 17 – Динамика показателей функционального состояния
цилиарного эпителия у детей с БА и АР, получающих монотерапию
монтелукастом

		Исходно	Через 6 недель
		n = 7	
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,84 [4,63-4,98] ¹	5,16 [4,59-6,28]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	13,0 [9,0-16,0]	30,0 [25,0-40,0]*
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	0,0	0,0
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	4,10 [3,38-4,72]	4,0 [3,66-5,15]
	Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, %	8,0 [5,0-18,0]	10,0 [4,0-20,0]
	Относительное количество пациентов, у которых сохранена синхронность движения ресничек, %	0,0	0,0

¹везде - медиана [интерквартильный размах]

*p<0,05 при сравнении с исходными данными

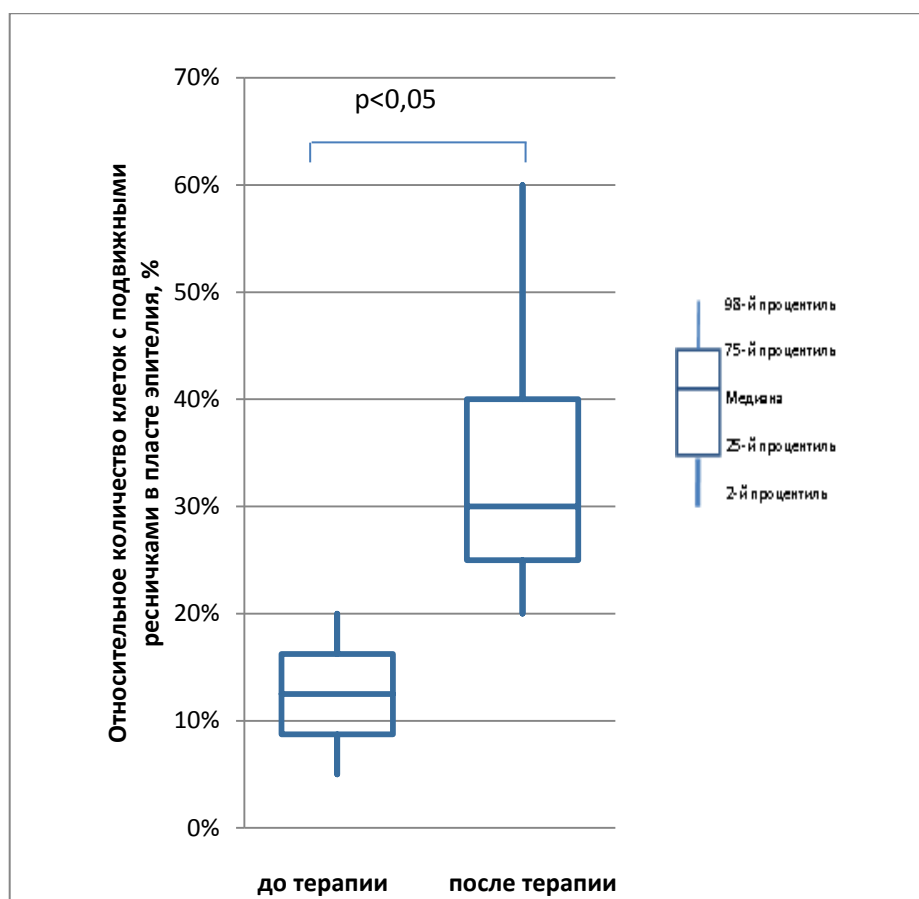


Рисунок 36 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия до и после терапии монтелукастом

3.9 Клинические примеры.

Пример №1. Монотерапия монтелукастом у пациента с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

Пациент Ф., 14 лет

Anamnesis vitae

Мальчик от 2 физиологической беременности, 2 срочных родов. Масса тела при рождении 4300г, длина 53 см. Закричал сразу. На грудном вскармливании до 8 мес. Раннее развитие по возрасту. С первых месяцев жизни – проявления атопического дерматита. Привит по индивидуальному графику, по возрасту. Реакция Манту (2012г) 11 мм. Диаскин тест (2016г) – отриц. Из перенесенных инфекций – ветряная оспа (2006). Семейный анамнез: у матери - аллергическая реакция на а/б группы пенициллина (отек Квинке). У отца – поллиноз, аллергия на а/б пенициллиновой группы, шерсть животных, бронхиальная астма? (не обследован). У старшей сестры – аллергия на шерсть кошки. Аллергоанамнез: пищевая аллергия в виде периорального дерматита при употреблении красных яблок, моркови, черной смородины, красной рыбы, орехов. Медикаментозной аллергии не отмечено. С 5 лет появились симптомы сезонного аллергического ринита в весенние месяцы. С 6 лет присоединились явления сезонного аллергического конъюнктивита. Бытовые условия: удовлетворительные. Домашних животных нет. Есть рыбки (корм сухой). Ковров нет. Подушка перьевая с чехлом, одеяло синтетическое.

Anamnesis morbi

В 10 лет на фоне поллиноза впервые появились приступы затрудненного дыхания. Также 3-4 раза в год на фоне ОРВИ отмечались эпизоды затрудненного свистящего дыхания, дистанционные хрипы. Приступы купировались ингаляцией беродуала через небулайзер. В 12 л госпитализирован с диагнозом бронхиальная астма. Кожные пробы: лещина 3+, ольха 2+, береза 2+, сорные травы 2+, корм для рыбок 2+, шерсть кошки 2+, тест-контроль отриц. Получал монтелукаст повторными курсами по 3-6 мес. Проведено 2 курса АСИТ препаратом пыльцы березы. В течение года приступы затрудненного дыхания возникали 2-3 раза,

купированы ингаляцией беродуала через небулайзер. С начала апреля 2016 состояние ухудшилось – появился зуд глаз, слезотечение, затруднение дыхания, одышка, кашель. Поступил в отделение повторно для лечения, обследования и подбора терапии.

Status praesens

Общее состояние удовлетворительное. Отмечается покашливание. Одышки в покое нет. Масса тела 72 кг, рост 185 см, ИМТ=21. Кожа бледная, на лице единичные асне vulgaris. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено. Зев не гиперемирован. Миндалины увеличены в объеме, рыхлые. Язык влажный, обложен белым налетом. Конъюнктивы слегка гиперемированы. ЧД 20 в мин. АД 120/59 мм рт ст, ЧСС 68 в мин. При аускультации дыхание жесткое, проводится равномерно, при форсированном дыхании единичные сухие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца звучные, ритмичные, мягкий систолический шум на верхушке и в 5 точке. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме.

Результаты обследования

1. Общий анализ крови:

Эр.х 10 ⁶ /л	Нв г/л	ЦП	Тромб х10 ⁹ /л	Лейк. х10 ⁶ /л	Эоз. %	Баз. %	П/я %	С/я %	Лимф. %	Мон %	СОЭ мм/ч
5,49	152	0,83	193	5,5	12	-	1	31	46	10	3

2. Общий IgE: более 550 МЕ/мл (норма до 100)

3. IgE специфические: высокий уровень к эпидермису и шерсти кошки, очень высокий уровень к березе, отрицательно к клещам домашней пыли, шерсти собаки, тараканам, кандиде, альтернании, еже, тимофеевке, полыни, амброзии, одуванчику, треске, креветкам, белку и желтку куриного яйца, молоку, лесному ореху, арахису, сое, моркови, апельсину, клубнике, пшеничной муке, томатам.

4. Спирограмма: норма (FVC 86%, FEV1 100%, PEF 81%, индекс Генслера 95%, MEF50 107%, MEF75 112%). После вентолина прирост показателей (FVC +7%, FEV1 +6%, MEF75 +17%).

5. КБФГ: норма (АКРД 0,2-1,2 кГц - 7,10, АКРД >1,2-5 кГц – 1,12, АКРД >5-12,6 кГц – 0,05)

6. Рентгенография органов грудной клетки: Воздушность легочной ткани повышена. Легочный рисунок обогащен за счет сосудистого компонента.

7. Рентгенография околоносовых пазух: В правой гайморовой пазухе незначительное пристеночное утолщение слизистой.

8. Консультация ЛОР-врача: Аллергический ринит, персистирующий, средней тяжести.

9. Риноцитограмма: клетки мерцательного эпителия с ресничками (9), клетки цилиндрического эпителия без ресничек (16), бокаловидные клетки (15), нейтрофилы (4), лимфоциты (2). Заключение: Умеренное количество слущенного эпителия, в том числе бокаловидных клеток и эпителия с ресничками.

10. Исследование цилиарного эпителия: частота биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины 4,81 Гц, клеток с подвижными ресничками 20%, движение несинхронное, паттерн биения нарушен. В соскобе с нижней носовой раковины эпителиальных клеток практически нет.

11. Время сахаринного теста: 14,5 мин

12. Тест по контролю над астмой: 21 балл

13. Тест по оценке симптомов аллергического ринита: 5 баллов

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, легкого течения, обострение. Аллергический ринит, круглогодичный, средней тяжести, обострение.

Проводимая терапия в стационаре: стол 5Г, ингаляции беродуала через небулайзер, монтелукаст 10 мг, зиртек, назонекс в нос. За время наблюдения состояние мальчика с положительной динамикой: приступов затрудненного дыхания, кашля, одышки не было, аускультативно хрипы исчезли, по спирограмме отмечена положительная динамика, в связи с чем ингаляции бронхолитика были отменены.

Мальчик выписан с рекомендациями, в качестве базисной терапии назначен монтелукаст 10 мг/сут.

При обследовании через 6 недель:

Жалоб не предъявляет. Приступов затрудненного дыхания, одышки, эпизодов дистанционных свистов не отмечено. Самочувствие хорошее. В легких дыхание с жестким оттенком, проводится равномерно, хрипов нет. Получал монтелукаст 10 мг/сут.

1. Осмотр ЛОР-врача: слизистая оболочка носа с синюшным оттенком, не отечна. Заключение: аллергический ринит, ремиссия.

2. Спирограмма: норма (FVC 94%, FEV1 102%, PEF 97%, индекс Генслера 90%, MEF50 93%, MEF25 93%).

5. КБФГ: норма (АКРД 0,2-1,2 кГц – 20,31, АКРД >1,2-5 кГц – 1,15, АКРД >5-12,6 кГц – 0,06)

2. Риноцитогамма: клетки мерцательного эпителия с ресничками (2), клетки цилиндрического эпителия без ресничек (30), бокаловидные клетки (13) Заключение: Умеренное количество слущенного эпителия, в том числе бокаловидных клеток и эпителия с ресничками.

10. Исследование цилиарного эпителия: частота биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины 6,67 Гц, клеток с подвижными ресничками 40%, движение несинхронное, паттерн биения нарушен. В соскобе с нижней носовой раковины частота биения ресничек 7,39 Гц, клеток с подвижными ресничками 5%.

11. Время сахаринового теста: 12,0 мин

12. Тест по контролю над астмой: 25 баллов

13. Тест по оценке симптомов аллергического ринита: 2 балла

Таким образом, у пациента после 6-недельного курса терапии монтелукастом отмечена стабилизация состояния, отсутствие симптомов БА и АР. Несколько улучшились показатели функционального состояния цилиарного эпителия в виде увеличения частоты биения ресничек и увеличение процента клеток с подвижными ресничками.

Пример №2. Терапия ИГКС/ДБА в сочетании с монтелукастом у пациента с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

Пациент М., 12 лет

Anamnesis vitae

Мальчик от 2 физиологической беременности, 2 срочных оперативных родов. Масса тела при рождении 3900г, длина 55 см. На грудном вскармливании до 1 года. Раннее развитие по возрасту. С 6 мес – явления атопического дерматита. Привит по индивидуальному графику, по возрасту. Реакция Манту (2014г) 12мм. Диаскин тест (2014г) – отриц. Из перенесенных инфекций – ветряная оспа, скарлатина. С 10 лет аллергический ринит; с 2016г бронхиальная астма. Семейный анамнез: у старшего брата БА. Аллергоанамнез: медикаментозная аллергия – отек Квинке на лидокаин. При контакте с пылью, шерстью кошки – обострение аллергического ринита. Бытовые условия: удовлетворительные. Соблюдает гипоаллергенный режим.

Anamnesis morbi

С 3 лет рецидивирующие бронхиты на фоне ОРВИ 1-2 раза в год. С 10 лет явления аллергического ринита. С 2016г отмечаются ежемесячные эпизоды затрудненного дыхания, получал беродуал, пульмикорт короткими курсами с положительным эффектом. При аллергообследовании (IgE специфические): очень высокий уровень к эпидермису кошки, средний - к перхоти собаки, домашней пыли; общий IgE 451 МЕ/мл, ЕСР (эозинофильный катионный белок) 69,30 нг/мл (норма до 24). Выставлен диагноз: Бронхиальная астма, средней тяжести, получал беклазон 200 мкг/сут. Последнее обострение в течении 2 недель - приступообразный кашель возобновился, больше по утрам, отмечалось учащение эпизодов одышки после физической нагрузки. Поступил в пульмонологическое отделение для купирования обострения.

Status praesens

Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, сухие. Зев без островоспалительных явлений. Кашель приступообразный сухой. Одышки в покое нет. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. ЧД – 22 в минуту. ЧСС

– 92 уд/мин. АД – 110/72 мм рт.ст. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, при форсированном дыхании выслушиваются сухие свистящие хрипы. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления не нарушены.

Результаты обследования

1. Общий анализ крови:

Эр.х 10 ⁶ /л	Нв г/л	ЦП	Тромб х10 ⁹ /л	Лейк. х10 ⁶ /л	Эоз. %	Баз. %	П/я %	С/я %	Лимф. %	Мон %	СОЭ мм/ч
5,07	134	0,79	290	6,4	5	-	1	53	36	5	3

2. Общий IgE: более 550 МЕ/мл (норма до 100)

3. IgE специфические: к эпидермису кошки – умеренный; к таракану – низкий; к клещ. дом. пыли *D.farinae*, клещ. дом. пыли *D.pteronysinus*, эпидермису собаки, таракану, кандиде, альтернарии + аспергиллиусу, березе, еже, тимофеевке, поляне, амброзии, одуванчику, треске, креветке, белку и желтку куриного яйца, молоку коровьему, лесному ореху, арахису, сое, моркови, апельсину, клубнике, пшеничной муке, томатам – отрицательно.

4. Спирограмма: минимальная обструкция (FEV1 85, FVC 82, PEF 77%, FEF25 82%, FEF50 69, FEF75 70. После вентолина – норма (FEV1 91% (7%), FVC 82% (0%), PEF 78% (1%), FEF25 83% (1%), FEF50 83% (21%), FEF75 88% (27%).

5. КБФГ: норма (АКРД 0,2-1,2 кГц – 29,65, АКРД 1,2-5 кГц – 10,45, АКРД 5-12,6 кГц – 0,10)

6. Рентгенография органов грудной клетки: Воздушность легочной ткани повышена. Легочный рисунок обогащен за счет сосудистого компонента.

7. Рентгенография околоносовых пазух: правая гайморова пазуха затемнена. В левой гайморовой пазухе слизистая пристеночно утолщена.

8. Консультация ЛОР-врача: Аллергический ринит, круглогодичное течение.

9. Риноцитограмма: клетки мерцательного эпителия с ресничками (1), клетки цилиндрического эпителия без ресничек (16), бокаловидные клетки (61), нейтрофилы (5), лимфоциты (2). Заключение: Большое количество слущенного эпителия, в том числе бокаловидных клеток и эпителия с ресничками.

10. Исследование цилиарного эпителия: частота биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины 3,63 Гц, клеток с подвижными ресничками 5%, движение несинхронное, паттерн биения нарушен. Соскоб со средней носовой раковины не брали.

11. Время сахаринового теста: 14,67 мин

12. Тест по контролю над астмой: 15 баллов

13. Тест по оценке симптомов аллергического ринита: 6 баллов

Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, обострение. Аллергический ринит, персистирующий, среднетяжелого течения, ремиссия

Проводимая терапия в стационаре: стол 5Г, ингаляции беродуала и пульмикорта 500 мкг/сут через небулайзер 7 дней, затем салметерол+флутиказон 25/250 мкг/сут, монтелукаст 4 мг/сут. За время наблюдения состояние мальчика с положительной динамикой: кашель возникал реже, острых эпизодов бронхообструкции не отмечалось, аускультативно хрипы исчезли, по спирограмме отмечена положительная динамика.

Мальчик выписан с рекомендациями, в качестве базисной терапии назначен салметерол+флутиказон 50/250 мкг/сут и монтелукаст 5 мг/сут.

При обследовании через 6 недель:

Жалоб не предъявляет. Приступов затрудненного дыхания, одышки, эпизодов дистанционных свистов не отмечено. Самочувствие хорошее. В легких дыхание с жестким оттенком, проводится равномерно, хрипов нет.

1. Осмотр ЛОР-врачом: слизистая оболочка носа с синюшным оттенком, не отечна. Заключение: аллергический ринит, ремиссия.

2. Спирограмма: норма (FVC 82%, FEV1 84%, PEF 79%, индекс Генслера 86%, MEF50 76%, MEF25 67%). После вентолина без существенной динамики.

5. КБФГ: норма (АКРД 0,2-1,2 кГц – 65,55, АКРД 1,2-5 кГц – 12,56, АКРД 5-12,6 кГц – 0,14).

2. Риноцитограмма: клетки цилиндрического эпителия без ресничек (густо в поле зрения), нейтрофилы (15), эозинофилы (густо в поле зрения). Заключение: Большое количество слущенного эпителия, эозинофилов.

10. Исследование цилиарного эпителия: частота биения ресничек в соскобах со средней носовой раковины 7,94 Гц, клеток с подвижными ресничками 20%, движение достаточно синхронное. В соскобе с нижней носовой раковины частота биения ресничек 6,94 Гц, клеток с подвижными ресничками 40%. Синхронность биения ресничек сохранена.

11. Время сахаринового теста: 11,0 мин

12. Тест по контролю над астмой: 17 баллов

13. Тест по оценке симптомов аллергического ринита: 7 баллов

Таким образом, у пациента после 6-недельного курса терапии ИГКС/ДДБА и монтелукастом отмечено улучшение состояния. Несколько улучшились показатели функционального состояния цилиарного эпителия в виде увеличения частоты биения ресничек и увеличение процента клеток с подвижными ресничками. Восстановился нормальный паттерн и синхронность движения ресничек. Несколько улучшились показатели сахаринового теста.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Функциональное исследование эпителия проводили наиболее современным методом исследования – с применением высокоскоростной цифровой видеомикроскопии [3, 101, 113]. Использование специального программного обеспечения ММС MultiMeter значительно облегчило работу по регистрации, хранению и обработке полученных видеофайлов. Проведенный поиск научных публикаций говорит о том, что данный метод исследования цилиарного эпителия был впервые использован при обследовании детей с БА и АР. Разработанный алгоритм оценки функционального состояния цилиарного эпителия может использоваться при обследовании пациентов с различными заболеваниями, в первую очередь респираторного тракта и ЛОР-органов.

Впервые было проведено детальное исследование функционального состояния цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с БА. Слизистая оболочка носа была выбрана в качестве источника цилиарного эпителия не только из-за необходимости уточнить состояние верхних дыхательных путей у больных БА, но и с целью получить косвенную оценку всей мукоцилиарной системы респираторного тракта, не прибегая к инвазивным и сложным методам забора бронхиального эпителия с проведением бронхоскопии.

В литературе имеются данные о том, что назальный эпителий может использоваться для косвенной оценки функционального состояния цилиарного эпителия нижних дыхательных путей [127]. Была показана корреляция между ЧБР эпителия верхних и нижних дыхательных путей [123, 145, 147, 162]. Такая корреляция сохранялась и при патологических состояниях респираторной системы – при муковисцидозе [159] и у больных ХОБЛ [117].

В ходе проведенного исследования были установлены основные показатели функционального состояния цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей 4-17 лет без патологии органов дыхания и ЛОР-органов, а также у детей,

страдающих БА и АР. Так как в литературе было показано отсутствие различий ЧБР в зависимости от пола [29, 62, 145] и возраста детей [62, 111], сравнение групп по данным параметрам не проводилось.

Соскобы цилиарного эпителия получали из 2 локализаций – со средней и нижней носовых раковин, так как в некоторых литературных источниках [29, 61, 62] указывалось на существование достоверных различий по частоте биения ресничек эпителия в соскобах со средней и нижней носовых раковин.

Однако при анализе частоты биения ресничек эпителия не было обнаружено существенных различий между средней и нижней носовыми раковинами, что может быть обусловлено расположением данных участков слизистой в одной анатомической зоне. Частота биения ресничек эпителия, вероятно, может различаться в разных анатомических зонах, таких как верхние и нижние дыхательные пути, что обусловлено необходимостью координации дренажного потока при различной площади поперечного сечения просвета дыхательных путей на разных уровнях. Так, было показано, что в периферических дыхательных путях ЧБР на 35-40% ниже, чем в полости носа, трахее и крупных бронхах [147].

Что касается относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в норме, то в соскобе со средней носовой раковины этот показатель был существенно выше, чем в соскобе с нижней раковины. Возможно, это связано с морфологическими особенностями строения нижней носовой раковины, а также с большей подверженностью слизистой оболочки нижней носовой раковины воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

В соскобах со средней носовой раковины и с нижней носовой раковины определяются сходные отклонения при обследовании детей с БА и АР. Получение соскобов со средней носовой раковины более трудоемко, вызывает более выраженный дискомфорт у пациента и возможно не у всех пациентов, особенно младше 7 лет, ввиду анатомических особенностей полости носа, затрудняющих доступ к средней носовой раковине. Однако, учитывая, что доля клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины выше, целесообразно по возможности проводить соскобы и с нижней, и со средней

носовых раковин для получения более полной информации о функциональном состоянии цилиарного эпителия.

Помимо частоты биения ресничек эпителия определяли паттерн биения ресничек, включавший комплексную оценку синхронности движения ресничек и характера биения, которые являются важными условиями эффективного мукоцилиарного клиренса. Ранее было показано, что нарушение паттерна даже при сохранении нормальной частоты биения ресничек может приводить к неэффективной работе цилиарного аппарата [158].

Практически у всех детей без патологии дыхательных путей и ЛОР-органов была сохранена общая картина синхронного движения ресничек и нормального паттерна биения с координированной работой ресничек, достаточной амплитудой, ундулирующим характером движения.

ЧБР у больных БА и АР существенно не отличалась от ЧБР в контрольной группе. В то же время относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в группах БА и БА+АР была существенно ниже, чем в норме, причем как в соскобах со средней носовой раковины, так и с нижней носовой раковины. Снижение относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия может быть связано как с нарушением подвижности ресничек, так и со слущиванием ресничек с поверхности эпителия.

Кроме того, синхронность движения ресничек и нормальный характер биения у больных БА и АР, так же, как и у больных БА без сопутствующего АР отмечался намного реже, чем в норме - не более, чем у 12% пациентов. Наиболее распространенными были такие нарушения движения, как несинхронность биения ресничек (как между ресничками соседних клеток, так и между ресничками одной клетки – вплоть до хаотичного движения), снижение амплитуды движения ресничек, недостаточная степень или отсутствие сгибания ресничек при ударе, патологический характер движения (пульсирующий, маятникообразный, спастический). Эти нарушения встречаются в самых разных сочетаниях и при БА с сопутствующим АР, и при БА без сопутствующего АР.

Следует отметить, что наличие или отсутствие АР у детей с БА не влияло на количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия и на степень нарушения паттерна движения ресничек. Выявленные данные могут говорить о том, что у пациентов с БА имеются определенные изменения слизистой оболочки верхних дыхательных путей даже при отсутствии симптомов и клинических признаков аллергического ринита. Эти данные укладываются в концепцию единых дыхательных путей, когда верхние и нижние дыхательные пути рассматриваются в качестве единого целого при аллергических заболеваниях респираторного тракта. Кроме того, известно, что аллергическое воспаление может персистировать на субклиническом уровне. Так, по данным Ж.Н. Терентьевой [57] у 30% детей с БА без клинико-anamnestических указаний на АР при риноскопии выявляют признаки аллергического воспаления слизистой оболочки носа в виде бледной окраски слизистой и отека носовых раковин.

Возможно, у больных БА имеются определенные особенности строения и функционирования цилиарного эпителия, предрасполагающие к развитию данного заболевания. Это также косвенно подтверждается тем фактом, что не у всех пациентов с АР развивается БА.

При анализе данных по степени тяжести БА было отмечено, что частота биения ресничек при БА легкого, средне-тяжелого и тяжелого течения не отличается существенно от нормы. В то же время в исследовании В. Thomas [158] было показано, что при среднетяжелой и тяжелой БА ЧБР бронхиального эпителия снижается. Возможно, указанные разногласия связаны с тем, что мы исследовали назальный, а не бронхиальный эпителий, а также с методикой подсчета ЧБР. В нашем исследовании мы учитывали только подвижные реснички и определяли медиану всех измерений ЧБР для каждого больного.

Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия у больных БА тяжелого, среднетяжелого и легкого течения было существенно ниже, чем в контрольной группе. Между группами БА тяжелого, среднетяжелого и легкого течения существенных различий по относительному количеству клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия не выявлено.

Группы пациентов с БА различной тяжестью течения заболевания не отличались по данному показателю и в том случае, когда сравнение проводилось отдельно для обострения БА и отдельно для ремиссии БА.

У детей с БА легкого, средне-тяжелого и тяжелого течения достоверно чаще, чем в контрольной группе, отмечалось нарушение синхронной работы ресничек. Полученные данные, вероятно, отражают лишь факт наличия поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей у больных БА, даже легкого течения. Возможно, исследование цилиарного эпителия нижних дыхательных путей было бы более информативно при определении связи со степенью тяжести течения БА.

При стратификации пациентов по признаку обострения или ремиссии БА и АР было выявлено, что частота биения ресничек эпителия в соскобах с нижней носовой раковины при обострении БА с сопутствующим обострением АР была существенно ниже, чем в контрольной группе и в группе пациентов, которые находились в ремиссии по этим двум заболеваниям, что может говорить о более выраженных изменениях со стороны эпителия при обострении заболеваний.

При одновременном обострении БА и АР относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Также отмечено, что относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия было достоверно снижено и в группе пациентов, у которых отмечалось обострение только БА на фоне ремиссии АР.

Нарушение синхронной работы ресничек и нормального паттерна биения как при обострении, так и в ремиссии БА и АР отмечались достоверно чаще, чем в контрольной группе. При одновременном обострении БА и АР синхронность биения ресничек была нарушена у всех пациентов. При одновременной ремиссии БА и АР синхронное биение ресничек отмечалось не более, чем у 20% пациентов.

Таким образом, при обострении БА отмечается ухудшение показателей функционального состояния цилиарного эпителия. Наиболее низкие показатели отмечены при одновременном обострении БА и АР. В то же время, обострение только АР при сохранении ремиссии БА не приводило к существенному

снижению функциональных показателей цилиарного эпителия слизистой оболочки носа.

При обследовании одних и тех же пациентов исходно в стадии обострения БА и через 6 недель в стадии ремиссии БА было показано, что полного восстановления функционального состояния эпителия за указанный срок не происходит, несмотря на клиническое улучшение. Отмечено улучшение ЧБР, незначительное увеличение относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины и в то же время отсутствие улучшения указанных показателей в соскобах со средней носовой раковины, а также сохранялась несинхронность биения ресничек. Полученные данные могут говорить о том, что восстановление функционального состояния цилиарного эпителия происходит медленнее, чем клиническое улучшение, что требует продолжения базисной терапии БА.

Исследование времени сахаринового теста не позволило выявить каких-либо существенных отличий между группами, что может указывать на весьма вариабельный характер данного показателя у детей с БА и АР и его низкую информативность. Следует отметить, что сахаринный тест может дать лишь ориентировочную информацию о состоянии назального мукоцилиарного клиренса, так как его результаты зависят от анатомических особенностей полости носа, ее размеров, индивидуальной чувствительности вкусовых рецепторов ребенка и его способности четко сообщить о появившемся вкусе, что непосредственно связано с возрастом ребенка. Полученный результат сахаринового теста не может дать ответ на вопрос о том, какое звено мукоцилиарной системы поражено.

Выявить прямую зависимость между показателями функционального состояния цилиарного эпителия и показателями функции внешнего дыхания по данным спирометрии и компьютерной бронхофонографии не удалось. Возможно, это связано с большим разбросом показателей функции внешнего дыхания у детей с БА и АР или существованием не прямой зависимости. В литературе имеются указания на отсутствие связи спирографических показателей с

характером морфологических изменений в биоптатах слизистой оболочки бронхов у детей с БА среднетяжелого и тяжелого течения вне обострения [7]. Но есть данные и о корреляции FEV1 с ЧБР бронхиального эпителия у взрослых с БА [158], а также о корреляции ОФВ1, МОС25, МОС50, МОС75 с показателями трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса [43].

Кроме того, отсутствие корреляции функционального состояния цилиарного эпителия с показателями функции внешнего дыхания может быть связано с тем фактом, что в исследование включались дети как с первого дня обострения БА с выраженным снижением показателей ФВД, так и дети на фоне терапии обострения БА, у которых показатели ФВД улучшались.

При обследовании детей, страдавших только АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей, отмечалась тенденция к снижению частоты биения ресничек в соскобах с нижней носовой раковины по сравнению с нормой и к снижению относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины по сравнению с нормой. Синхронное движение ресничек и нормальный паттерн биения в группе АР отмечались чаще, чем в группе БА+АР. Показатели функционального состояния цилиарного эпителия у детей с АР в стадии обострения и у детей с АР в стадии ремиссии существенно не отличались. В целом, у детей с АР без сопутствующей патологии нижних дыхательных путей отмечалось более сохранное состояние назального цилиарного эпителия, чем у детей с БА+АР.

При анализе риноцитограмм было выявлено, что более, чем у 40% детей с АР как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии в мазке определяются эозинофилы. В контрольной группе эозинофилов отмечено не было. У 43% детей с обострением АР и у 20% детей с АР в стадии ремиссии отмечалось большое количество эозинофилов в мазке (более 10% от общего числа лейкоцитов), что говорит о персистенции аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа у части пациентов даже в периоде клинической ремиссии заболевания. Однако, следует отметить, что у большей части детей с обострением АР (57%)

эозинофилы в мазке не выявлялись, что может говорить о низкой информативности и специфичности риноцитограммы в диагностике АР.

Известно, что при АР повышается экстррузия эпителиальных клеток. У 14% детей с АР в стадии обострения отмечалось большое количество слущенных эпителиальных клеток в мазках: клеток цилиндрического эпителия без ресничек, с ресничками, а также бокаловидных клеток и клеток плоского эпителия. У детей с АР в стадии ремиссии количество эпителиальных клеток в мазке не превышало нормальные показатели.

У части детей с БА и сопутствующим АР в стадии ремиссии также отмечалось большое количество слущенных эпителиальных клеток, в отличие от детей с АР в стадии ремиссии, которые не страдали БА. Кроме того, слущенный эпителий в большом количестве выявлялся и у части детей с БА без сопутствующего АР. Также у детей с БА без сопутствующего АР выявляли эозинофилы в мазке. Полученные данные согласуются с результатами исследования С.Н. Feng [82], в котором у больных с БА без сопутствующего АР выявляли эозинофильную инфильтрацию не только в бронхах, но и в слизистой оболочке носа. Эти данные могут свидетельствовать в пользу поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей у больных БА даже при отсутствии клинических признаков АР.

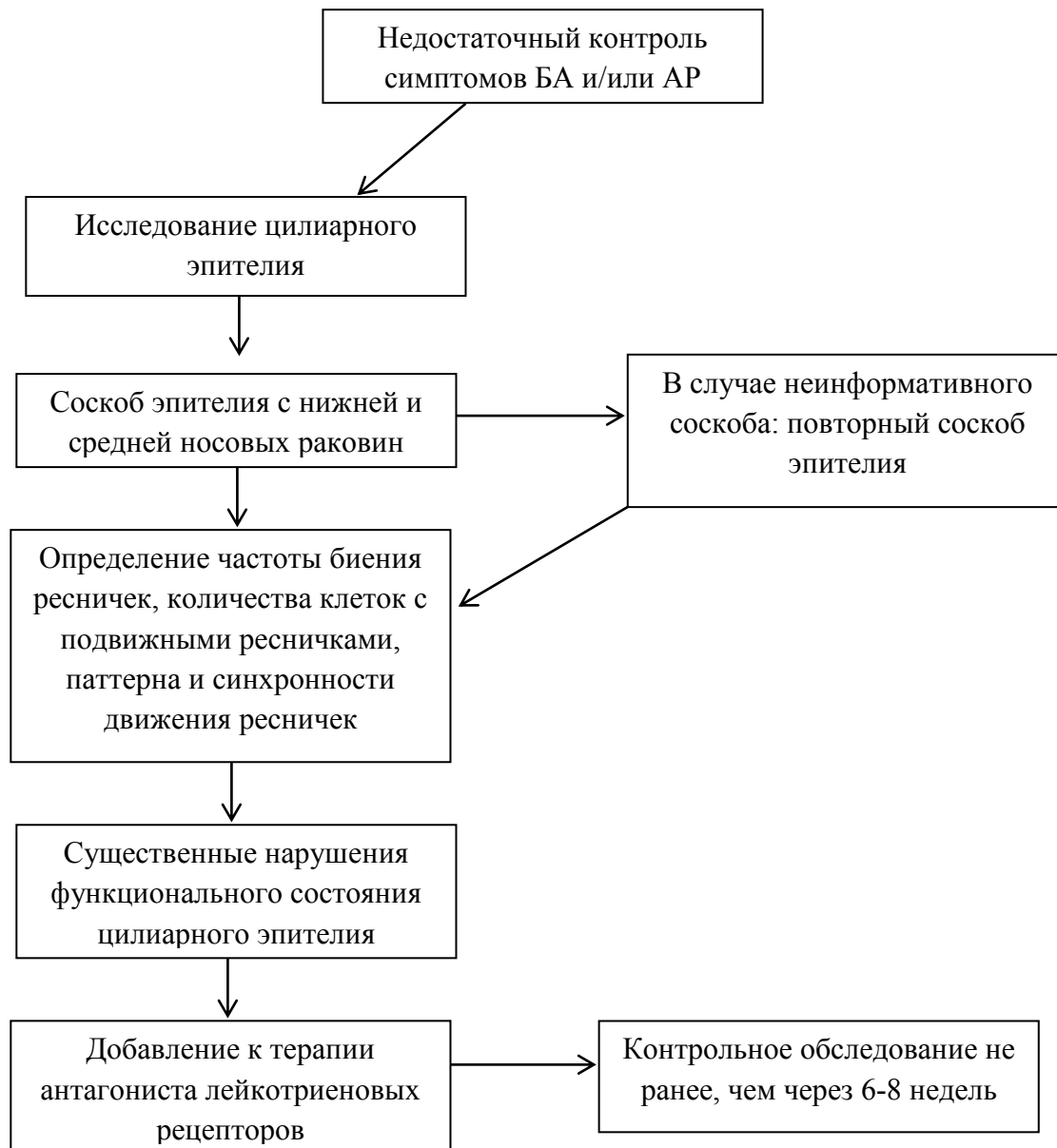
При оценке возможного влияния назальных ГКС на функциональное состояние цилиарного эпителия у больных с БА и АР было выявлено, что терапия в течение 4 недель не приводит к существенному улучшению показателей функционального состояния эпителия, если при этом отсутствовала эффективная терапия БА. Возможно, полученные данные связаны с использованием различных препаратов назальных ГКС разными пациентами, низкой комплаентностью больных к лечению. Кроме того, длительность применения назальных ГКС 4 недели может быть недостаточной для полноценного восстановления назального цилиарного эпителия. Также следует обратить внимание на то, что в группе, в которой дети получали назальные ГКС, отмечалось существенно большее количество пациентов с тяжелой астмой.

При оценке влияния базисной противовоспалительной терапии БА на состояние цилиарного эпителия было выявлено, что в группах, в которых дети получали АЛР (в режиме монотерапии или в сочетании с ИГКС+ДДБА), существенно увеличивалось относительное количество клеток с подвижными ресничками. Положительное влияние АЛР на функциональное состояние цилиарного эпителия может быть связано с уменьшением негативного воздействия лейкотриенов как провоспалительных медиаторов на цилиарный эпителий. Положительное влияние АЛР (зафирлукаста) на показатели бронхиального мукоцилиарного клиренса было показано в исследовании [41] с участием взрослых больных БА. По данным Piatti G, 2003, АЛР способны увеличивать частоту биения ресничек эпителия у больных БА.

Таким образом, при обострении БА отмечается ухудшение показателей функционального состояния цилиарного эпителия, которые остаются сниженными и в состоянии ремиссии. Выявленные нарушения функционального состояния цилиарного эпителия у больных БА носят относительно стабильный характер и не зависят существенно от тяжести течения БА. Проводимая базисная терапия БА в течение 6 недель приводит к клиническому улучшению, но восстановление функционального состояния цилиарного эпителия неполное, что требует продолжения базисной терапии БА в течение более длительного времени, даже у больных с легкой БА. Улучшение показателей функциональной активности цилиарного эпителия более выражено при включении в терапию АЛР. Клиническое улучшение на фоне терапии, что связано с устранением спазма гладких мышц, гиперсекреции, отека, вероятно, наступает раньше, чем улучшение морфо-функционального состояния цилиарного эпителия. Сохранение нарушенной функции цилиарного эпителия создает предпосылки для хронического течения заболевания и повторных обострений БА.

Наблюдаемая большая гетерогенность показателей функционального состояния эпителия может отражать многообразие фенотипов БА или тот факт, что БА является синдромом различных по механизму патологических состояний.

Алгоритм исследования морфо-функционального состояния цилиарного эпителия у детей с БА и АР



ВЫВОДЫ

1. У детей с БА и АР, а также у детей с БА без сопутствующего АР отмечаются существенные нарушения функционального состояния цилиарного эпителия в виде уменьшения относительного количества клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, нарушения синхронности биения ресничек.

2. Существенные отклонения показателей функционального состояния цилиарного эпителия отмечаются при любой степени тяжести БА. Значительное снижение количества клеток с подвижными ресничками, нарушение синхронности биения ресничек отмечаются уже при БА легкого течения.

3. Наиболее выраженные отклонения функционального состояния цилиарного эпителия отмечаются при одновременном обострении БА и АР. В то же время, обострение только АР при сохранении ремиссии БА не приводило к существенному снижению функциональных показателей цилиарного эпителия слизистой оболочки носа.

4. Прямой корреляции между функциональным состоянием назального цилиарного эпителия и показателями функции внешнего дыхания по данным спирометрии и КБФГ не выявлено.

5. При наступлении клинической ремиссии БА функциональное состояние эпителия остается на сниженном уровне в течение длительного времени. Полного восстановления всех параметров функциональной активности эпителия в течение 6 недель после обострения не происходит, что отражает персистирование воспаления и свидетельствует о необходимости продолжения базисной терапии.

6. Терапия АЛР как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ИГКС/ДДБА оказывает положительное влияние на функциональное состояние цилиарного эпителия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все дети с БА, даже при отсутствии выраженных симптомов АР, нуждаются в осмотре оториноларингологом для уточнения состояния верхних дыхательных путей и своевременного назначения терапии.

2. Исследование функционального состояния цилиарного эпителия целесообразно проводить детям с БА и АР, у которых не удается достичь контроля над симптомами, с целью коррекции терапии. Базисную терапию БА целесообразно проводить длительно в течение нескольких месяцев ввиду отставания восстановления функционального состояния эпителия от клинического улучшения.

3. Для скрининговой оценки функционального состояния цилиарного эпителия целесообразно применять метод высокоскоростной видеомикроскопии. По возможности следует выполнять соскоб цилиарного эпителия и с нижней, и со средней носовых раковин для получения более полной информации о функциональном состоянии цилиарного эпителия. При невозможности получения эпителия со средней носовой раковины ввиду отсутствия анатомического доступа, особенно у детей младше 7 лет, допускается исследование эпителия только с нижней носовой раковины при условии получения качественного соскоба.

4. Критерии функционального состояния цилиарного эпителия включают частоту биения ресничек, относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия и синхронность биения ресничек.

5. Предложен алгоритм исследования цилиарного эпителия у детей с БА и АР. При выявлении выраженных нарушений функционального состояния цилиарного эпителия у больных с БА и АР в терапию целесообразно включать антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст).

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКРД – акустический компонент работы дыхания

АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АР – аллергический ринит

АТФ – аденозинтрифосфат

БА – бронхиальная астма

ГКС – глюкокортикостероиды

ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

МОС25 – максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ

МОС50 – максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ

МОС75 – максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИФН – интерферон

КБФГ – компьютерная бронхофонография

ННР – нижняя носовая раковина

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОФВ1/ФЖЕЛ – индекс Генслера

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РАДАР – рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините

СНР – средняя носовая раковина

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧБР – частота биения ресничек

АСТ – Asthma Control Test – тест по контролю над астмой

ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – аллергический ринит и его влияние на астму

BAMSE - Barn Allergi Miljö Stockholm Epidemiologi Projektet –большая когорта детей, родившихся в Стокгольме, участвующая в лонгитудинальном когортном исследовании аллергических заболеваний у детей

FEF25-75% - форсированная скорость выдоха на уровне 75-25% FVC

FEV1 - объем форсированного выдоха за первую секунду

FEV1/FVC – индекс Генслера

GINA – Global Initiative for Asthma –Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

IgE – иммуноглобулины класса E

IL – интерлейкин

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood – международное исследование астмы и аллергии у детей

JAM – junctional adhesion molecules – молекулы клеточной адгезии

TGF – transforming growth factor – трансформирующий фактор роста

ZO – zonula occludens – замыкающий контакт

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Алексеев Д.С. О термостатировании при видеомикроскопическом исследовании двигательной активности цилиарного аппарата //Известия южного федерального университета. Технические науки.-2008.-№5.-Т.82.-С.34-37
- 2.Алексеев Д.С. Биотехнические системы исследования двигательной активности цилиарного аппарата: пути развития //Известия ЮФУ. Технические науки.- 2009.-Вып.№10.- Т.99.-С.8-12
- 3.Алексеев Д.С., Попечителей Е.П. Методы исследования двигательной активности мукоцилиарного аппарата //Известия южного федерального университета. Технические науки.-2012.-Вып.9.-Т.134.-С.189-194
- 4.Алексеев Д.С. К вопросу о стробоскопии при исследовании двигательной активности цилиарного аппарата //Инженерный вестник Дона.-2014.- №4.-ч.2
- 5.Балаболкин И.И. Современные подходы к терапии острой бронхиальной астмы у детей. //Аллергология и иммунология в педиатрии.-2010.-№3 (22).-С.12-19
- 6.Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы //Бюллетень сибирской медицины.-2017.-16 (2).-С.20–31
- 7.Богатырев А.Ф., Новик Г.А. Морфологические особенности строения слизистой оболочки дыхательных путей у детей больных бронхиальной астмой //Аллергология.-2001.-№3.-С.7-10
- 8.Быкова В.П., Бахтин А.А. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета //Российская ринология.- 2016.-№1.- С.43-49
9. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей //Педиатрия.-2012.-Том 91.-№ 3.-С.76-82
- 10.Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С., Чокроборти Г. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов //Доктор.Ру.- 2012.-№9 (77).-С.9-14

11.Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей //Лечащий врач.-2013.-№2.- С.69-73

12.Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Денисова А.Р. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте//Медицинский совет.-2015.-№ 16.-С. 38-41

13.Геппе Н.А., Озерская И.В. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы у детей разного возраста // Фарматека.-2015.-N 4.-С.82-87

14.Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста //Consilium medicum.-2016.-N 11.-С.25-29

15.Геппе Н.А., Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Шаталина С.И., Денисова В.Д. Эффективность комбинированной терапии будесонидом/формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей// Вопросы практической педиатрии.-2017.-Т. 12.-№ 1.-С. 53-58

16. Гушин М.Ю., Бархина Т.Г., Голованова В.Е. и соавт. Современные представления о взаимосвязи верхних и нижних дыхательных путей при аллергическом рините и бронхиальной астме //Российский медико-биологический вестник им.академика И.П.Павлова.- 2011.-№4.- С.154-160

17. Гушин М.Ю., Бархина Т.Г., Польшнер С.А., и соавт. Клинические и морфологические особенности бронхиальной астмы у подростков //Российский аллергологический журнал.- 2011.-№1.- С. 57-64

18.Детская оториноларингология, руководство для врачей под ред. М.Р.Богомилевского, В.Р.Чистяковой.-М.,”Медицина”.-2005.- Т.1._660 с.

19.Завалий М.А. Сравнительная гистология и физиология мерцательного аппарата респираторного эпителия //Таврический медико-биологический вестник.- 2014.- Т.17.-№2 (66).- с.46-53

20.Загорулько А.К., Аскари Т.А., Загорулько А.А. и соавт. Комплексная электронномикроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте //Украинский пульмонологический журнал.-2002.-№2.-с.51-53

- 21.Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей //Медицинский совет.-2013.-№1.-с.34-41
- 22.Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей.-СПб.:»Диалог», 2010.-360с.
- 23.Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./Росстат. - М., 2015. – 174 с.
- 24.Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. - 2-е испр. изд.-М.:БИНОМ, 2008.-416 с.
- 25.Кобылянский В.И. Сравнительный анализ некоторых подходов к исследованию и методов оценки мукоцилиарного клиренса (аналитический обзор) //РМЖ.- 2011.-Т.19.-№8.- с.484-488
- 26.Козлов В.С., Крамной А.И., Державина Л.Л. и соавт. Исследование двигательной активности цилиарного аппарата полости носа человека в различных анатомических зонах //Российская ринология.- 2005.- № 2.- С. 27
- 27.Козлов В.С., Державина Л.Л., Крамной А.И. Клинико-функциональные параллели при лечении аллергического ринита мометазоном фуруатом //Вестник оториноларингологии.-2006.-№ 2.-С.44
- 28.Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме //Пульмонология.- 2012.-№5.-С.85-91
- 29.Крамной А.И., Державина Л.Л., Козлов В.С. Влияние топических кортикостероидов на двигательную активность цилиарного аппарата и время мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа. //Российская ринология.-2006.- № 2.- С. 23а-23
- 30.Крамной А.И., Козлов В.С. Влияние назальных деконгестантов на двигательную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у пациентов с острым гнойным риносинуситом //Вестник оториноларингологии.- 2010.- № 1.- С. 67-68
- 31.Лаберко Е.Л., Богомильский М.Р. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы) //Вестник РГМУ.- 2015.- №1.-С.60-64

32.Лаберко Е.Л., Талалаев А.Г., Богомильский М.Р., Буллик А.В. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей //Вестник оториноларингологии.- 2015.-2.-С.40-44

33.Луценко М.Т., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М., Шматок М.И. Этиопатогенез мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2014.-выпуск 54.-С.30-37

34.Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей: новые научные сведения к прежним представлениям //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2015.-Вып. 57.- С. 120-129

35.Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2016.-Выпуск 59.-С.36-40

36. Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2014.- Т.59.-№2.-С.4-12

37.Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте //Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2015.-Т.60.-№4.-С.82-88

38.Надточий Е.В. Повреждающее влияние гипоксии на состояние мукоцилиарного аппарата у больных бронхиальной астмой //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2015.-выпуск 58.-С.30-33

39.Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».- 5-е изд-е, М., 2017.-160 с.

40.Нестерович И.И., Кашинцева Т.В., Минеев В. Н., Мирошкина А. В. Модуляция аллергического воспаления эпителием бронхов //Вестник СПбГУ.- 2011.-Сер. 11.-Вып. 4.- С.18-25

41.Одиреев А.Н. Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при лечении зафирлукастом //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2009.-выпуск 31.-С.16-21

42.Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой //Бюллетень СО РАМН.-2009.-№2(136).-С.75-80

43.Одиреев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц. и соавт. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2010.-выпуск 37.-С.15-21

44.Озерская И.В., Геппе Н.А. Факторы, влияющие на состояние цилиарного эпителия и мукоцилиарный клиренс //Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология.-2011.-№2.-С.24-28

45.Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините //Лечащий врач.- 2011.-№9.-С. 17-21

46.Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С., Чокроборти Г. Особенности мукоцилиарной системы респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом //Сеченовский вестник.- 2014.-№1 (15).-С.70-74

47.Ошур Л.Ю. Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой с различной чувствительностью к стандартной базисной терапии //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2004.- № 17.- С. 35-38

48.Ошур Л.Ю. Способ диагностики мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой //Информатика и системы управления.- 2008.- № 2 (16).- С. 158-159

49.Пирогов А.Б., Одиреев А.Н., Луценко М.Т. и соавт. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2002.- выпуск 12.- С. 28-32

50.РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините.-М.:Оригинал-макет, 2015.-80 с.

51.Розинова Н.Н., Сорокина Е.В. Сложности диагностики первичной цилиарной дискинезии и синдрома Картагенера у детей (на материале наблюдений одной семьи)// Вопросы практической педиатрии.-2007.-Т. 2.-№ 1.- С.73-75

52.Ружицкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. и соавт. Диагностическое значение исследования мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта //Клиническая лабораторная диагностика.- 2005.-№5.-С.38-39

53.Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов //Проблемы репродукции.-2014.-№4.-С.11-14

54.Соколов В.В., Чаукина В.А., Киселев А.Б. Стандартизация исследования транспортной функции назального мерцательного эпителия //Медицина и образование в Сибири.-2012.-№4.-С.16-22

55.Старевская С.В., Голобородько М.М., Берлева О.В. и соавт. Состояние слизистой респираторного тракта у детей с дыхательной недостаточностью //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7.- № 1. –С. 88–92.

56.Сурнин Д.Е., Одиреев А.Н. Исследование двигательной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов и вязкости трахеобронхиального содержимого у больных хронической обструктивной болезнью легких //Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2006.- выпуск 22.- С.11-16

57.Терентьева Ж.Н. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки носа у детей, больных бронхиальной астмой// Российская оториноларингология. – 2004. – №1(8). – С.97.

58.Тихонова Р.З. , Файзуллина Р.М. Гиперреактивность бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом //Доктор. Ру. Аллергология. Дерматология. - 2015. -№ 7(108). - С. 15-18.

59. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы.- Российское респираторное общество.-2016
60. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии //Атмосфера. Пульмонология и аллергология.- 2012.-№1.- С. 2-5
61. Шиленкова В.В. Частота биения ресничек мерцательного эпителия полости носа у здоровых детей //Российская оториноларингология.-2008.-№2.- С.87-89
62. Шиленкова В.В. О некоторых функциях полости носа у детей //Детская оториноларингология.- 2013.-2.-С.23-26
63. Ahmad I., Drake-Lee A. Nasal ciliary studies in children with chronic respiratory tract symptoms //Rhinology.-2003.-41(2).-P.69-71
64. Al-Muhsen S., Johnson J.R., Hamid Q. Remodeling in asthma //J Allergy Clin Immunol.-2011.-128.-P.451-62
65. Anto J.M., Bousquet J., Akdis M. et al Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes //J Allergy Clin Immunol.- 2017.-139.-P.388-99
66. Armengot M., Milara J., Mata M. et al Cilia motility and structure in primary and secondary ciliary dyskinesia //Am J Rhinol Allergy.- 2010.-24, No. 3.-P.175–180
67. Armengot M., Bonet M., Carda C. et al. Development and Validation of a Method of Cilia Motility Analysis for the Early Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia //Acta Otorrinolaringol Esp.-2012.-63(1).-P.1-8
68. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys //Lancet.- 2006.-Vol 368.-P.733-743
69. Ballardini N., Kull I., Lind T. et al Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 – data from the BAMSE birth cohort //Allergy.- 2012.-67.-P.537–544
70. Bateman J.R.M., Pavia D., Sheahan N.F. et al Impaired tracheobronchial clearance in patients with mild stable asthma //Thorax.-1983.-38.-P.463-467

71. Bottier M., Blanchon S., Filoche M. et al.: Characterization of upper airway ciliary beat by coupling isolated and collective cilia motion analysis. //Cilia.-2015.-4(Suppl 1).-P.86
72. Bousquet J., Anto J.M., Wickman M. et al Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. //Allergy.-2015 .-70(9).-P.1062-78
73. Bousquet J., Anto J.M., Akdis M. et al Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story: Mechanisms of the Development of ALLergy; EU FP7-CP-IP; Project No: 261357; 2010-2015// Allergy.-2016.-71(11).-P.1513-1525
74. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision //J Allergy Clin Immunol.-2010.- 126(3).-P.466-76
75. Caruso G., Gelardi M., Passali G. C. et al Nasal scraping in diagnosing ciliary dyskinesia //Am J Rhinol.- 2007.-21.-P.702–705
76. Chilvers M.A., O’Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods //Thorax.- 2000.-55.-P.314–317
77. Chilvers M.A., Rutman A., O’Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults //Thorax.-2003.-58.-P.333–338
78. Chipps B.E., Haselkorn T., Rosén K. et al. Asthma Exacerbations and Triggers in Children in TENOR: Impact on Quality of Life //J Allergy Clin Immunol Pract.-2018.- Jan-Feb.-6(1).-P.169-176.
79. Christiansen E.S., Kjaer H.F., Eller E. et al. The prevalence of atopic diseases and the patterns of sensitization in adolescence //Pediatr Allergy Immunol.-2016 .-27(8).-P.847-853
80. Davies D.E. The bronchial epithelium in chronic and severe asthma //Curr Allergy Asthma Rep.- 2001 .-1(2).-P.127-33

- 81.Dimova S., Maes F., Brewster M.E. et al. High-speed digital imaging method for ciliary beat frequency measurement //JPP.-2005.-57.-P.521–526
- 82.Feng C.H., Miller M.D., Simon R.A. The united allergic airway: Connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis //Am J Rhinol Allergy.- 2012.- 26.-P.187–190
- 83.Ferkol T.W., Leigh M. W. Ciliopathies: The Central Role of Cilia in a Spectrum of Pediatric Disorders //The Journal of Pediatrics.- 2012.- Vol. 160.- No. 3.- P.366-371
- 84.Ferreira de Magalhães M.J., Amaral R.D.S., Pereira A.M. et al. Cost of asthma in children: a nationwide, population-based, cost-of-illness study //Pediatr Allergy Immunol.- 2017.- Nov.-28(7).-P.683-691
- 85.Gandhi V.D., Vliagoftis H. Airway epithelium interactions with aeroallergens: role of secreted cytokines and chemokines in innate immunity //FrontiersinImmunology.-2015.-Volume 6.- Article147.-P.1-13
- 86.Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S. Barrier function of airway tract epithelium //Tissue Barriers.-2013.-1.-e24997
- 87.Georas S.N., Rezaee F. Epithelial barrier function: at the frontline of asthma immunology and allergic airway inflammation //J Allergy Clin Immunol.- 2014.- 134(3).-P.509–520
- 88.Georgopoulos R., Krouse J.H., Toskala E. Why Otolaryngologists and Asthma Are a Good Match The Allergic Rhinitis-Asthma Connection //Otolaryngol Clin N Am.- 2014.-47.-P.1–12
- 89.Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.- www.ginasthma.org
- 90.Gohy S.T., Hupin C., Pilette C. et al. Chronic inflammatory airway diseases: the central role of the epithelium revisited //Clin Exp Allergy.- 2016.-46(4).- P.529-542
- 91.Gras D., Chanez P., Vachier I., et al. Bronchial epithelium as a target for innovative treatments in asthma //Pharmacol Ther.- 2013.- 140(3).-P.290-305

- 92.Grossman J. One airway, one disease //Chest. -1997.- 111(2 Suppl).-P.11S-16S
- 93.Gudis D.A., Cohen N.A. Cilia Dysfunction //Otolaryngol Clin N Am.- 2010.- 43 .-P.461–472
- 94.Hackett T.L., de Bruin H.G., Shaheen F. et al Caveolin-1 controls airway epithelial barrier function. Implications for asthma //Am J Respir Cell Mol Biol.-2013.- 49(4).-P.662-671
- 95.Hallstrand T.S., Woodruff P.G., Holgate S.T. et al Function of the Airway Epithelium in Asthma // J Allergy (Cairo).-2012.-160586
- 96.Hallstrand T.S., Hackett T.L., Altemeier W.A. et al Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation //Clinical Immunology.-2014.-151.-P.1–15
- 97.Halpern L.R. Allergic Rhinitis and the Unified Airway: A Therapeutic Dilemma //Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.- 2012.-24.-P.205–217
- 98.Heijink I.H., Nawijn M.C., Hackett T.L. Airway epithelial barrier function regulates the pathogenesis of allergic asthma //Clin Exp Allergy.- 2014.-44(5).-P.620-630
- 99.Himi T., Takano K., Ogasawara N. et al.Mucosal immune barrier and antigenpresenting system in human nasal epithelial cells //Adv Otorhinolaryngol.- 2011.-72.-P.28-30
- 100.Hirota J.A., Knight D.A. Human airway epithelial cell innate immunity: relevance to asthma //Current Opinion in Immunology.-2012.-24.-P.740–746
- 101.Hirst R. A., Jackson C. L., Coles J. L. et al. Culture of Primary Ciliary Dyskinesia Epithelial Cells at Air-Liquid Interface Can Alter Ciliary Phenotype but Remains a Robust and Informative Diagnostic Aid //PLoS ONE.- 2014.- 9(2).- e89675
- 102.Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma //J Allergy Clin Immunol.- 2007.- Vol. 120, N. 6 .-P.1233-1244
- 103.Holgate S.T. The Airway Epithelium is Central to the Pathogenesis of Asthma // Allergology International.- 2008.-57.-P.1-10

- 104.Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis //Immunological Reviews.- 2011.-242.-P.205-219
- 105.Ingels K.J., Kortmann M.J., Nijziel M.R. et al Factors influencing ciliary beat measurements //Rhinology.- 1991 .-29(1).-P.17-26
- 106.Iosifidis T., Garratt L.W., Coomby D. et al Airway epithelial repair in health and disease: Orchestrator or simply a player? //Respirology.-2016.- 21.-P.438–448
- 107.Ishikawa T., Bui K.H., Movassagh T. et al In vivo three-dimensional structural analysis of cilia by cryo-electron tomography //Cilia.-2012.-1(Suppl 1).-P.25.
- 108.Jackson D.J., Johnston S.L. The role of viruses in acute exacerbations of asthma //J Allergy Clin Immunol.- 2010.-125.-P.1178-1187
- 109.Jacquet A. Interactions of airway epithelium with protease allergens in the allergic response //Clin Exp Allergy.-2011.-41(3).-P.305-311
- 110.Jorissen M., Bessems A. Normal ciliary beat frequency after ciliogenesis in nasal epithelial cells cultured sequentially as monolayer and in suspension //Acta Otolaryngol.- 1995 .-115(1).-P.66-70
- 111.Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. Nasal Ciliary Beat Frequency Is Age Independent //Laryngoscope.-1998.-108.-P.1042-1047
- 112.Karnitzki G., Mlynski G., Mlynsky B. Nasal mucociliary transport time and ciliary beat frequency in healthy probands and patients with sinusitis //Larungorhinootologie.-1993.- Dec; 72 (12).-P.595-598
- 113.Kempeneers C., Seaton C., Chilvers M.A. Variation of ciliary beat pattern in three different beating planes in healthy subjects. //Chest.- 2017.- 151(5).-P.993-1001
- 114.Kicic A., Sutanto E.N., P.T. Stevens et al Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma //Am J Respir Crit Care Med.- 2006.- 174(10).-P.1110-1118
- 115.Kicic A., Stevens P.T., Sutanto E.N. et al Impaired Airway Epithelial cell Responses from Children with Asthma to Rhinoviral Infection //Clin Exp Allergy.- 2016.-46(11).-P.1441-1455

- 116.Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis //Laryngoscope.- 2009 .-119(8).-P.1458-1462
- 117.Koblízek V., Dobesová T., Salajka F. Examination of function and structure of respiratory cilia of adult patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-comparison of nasal and bronchial mucosa (pilot of CILIARY STUDY) //Vnitr Lek.- 2009.- 55(11).-P.1035-1042
- 118.Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization //J Allergy Clin Immunol.- 2014 .-134(3).- P.499-507
- 119.Leigh M.W., O'Callaghan C., Knowles M.R. The Challenges of Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia //Proc Am Thorac Soc.- 2011.-Vol 8.- P. 434–437
- 120.Liu Y.H., Tao Z.Z. Effect of intranasal glucocorticoid on the pathological change of nasal mucosa in rats with allergic rhinitis //Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.- 2009 .-44(11).-P.935-40
- 121.Looi K., Troy N.M., Garratt L.W. et al Effect of human rhinovirus infection on airway epithelium tight junction protein disassembly and transepithelial permeability //Exp Lung Research.- 2016.- Volume 42.- Issue 7
- 122.Lopez-Guisa J.M., Powers C., File D. et al Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors //Allergy Clin Immunol.- 2012.-129.-P.990-997
- 123.Low P-M.P., Luk C.K., Dulfano M.J.et al. Ciliary Beat Frequency of Human Respiratory Tract by Different Sampling Techniques //Am. Rev. Respir. Dis.- 1984.- 130.-P.497-498
- 124.Loxham M., Davies D.E., Blume C. Epithelial function and dysfunction in asthma //Clin Exp Allergy.- 2014 .-44(11).-P.1299-1313
- 125.Mantovani G., Pifferi M., Vozzi G. Automated software for analysis of ciliary beat frequency and metachronal wave orientation in primary ciliary dyskinesia //Eur Arch Otorhinolaryngol.-2010.-267.-P.897–902

- 126.Maurizi M., Paludetti G., Todisco T. et al Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis //Rhinology.-1984 .-22(4).-P.233-240
- 127.McDougall C.M., Blaylock M.G., Douglas J.G. et al. Nasal epithelial cells as surrogates for bronchial epithelial cells in airway inflammation studies //Am J Respir Cell Mol Biol.- 2008 .-39(5).-P.560-568
- 128.Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th 1/2 cytokine and IL-10 production //Proc Natl Acad Sci U S A.- 2008.-9.-105(36).-P.13562-7
- 129.Minor D.M., Proud D. Role of human rhinovirus in triggering human airway epithelial-mesenchymal transition //Respir Res.- 2017.-18.-P.110
- 130.Mitran S.M. Metachronal wave formation in a model of pulmonary cilia //Comput Struct.- 2007.- 85 (11-14).- P.763-774
- 131.Moheimani F., Hsu A. C-Y, Reid A.T. et al The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma //Respiratory Research.-2016.-17.-P.119
- 132.Mosler K., Coraux C., Fragaki K. et al. Feasibility of nasal epithelial brushing for the study of airway epithelial functions in CF infants //J Cyst Fibros.- 2008 .-7(1).-P.44-53
- 133.Nawijn M.C., Hackett T.L., Postma D.S. et al E-cadherin: gatekeeper of airway mucosa and allergic sensitization //Trends in Immunology.-2011.- Vol. 32.- No. 6.- P.248-255
- 134.O`Byrne P.M., Pedersen S. The airway epithelium in childhood asthma //J Allergy Clin Immunol.- 2012.-129.-P.998-999
- 135.Olin J. T., Burns K., Carson J.L. et al Diagnostic yield of nasal scrape biopsies in primary ciliary dyskinesia: a multicenter experience //Pediatr Pulmonol.- 2011.- 46(5).-P.483–488
- 136.Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia //Eur Respir J.- 2010.- 35.-P.1057–1063

- 137.Parker L.C., Stokes C.A., Sabroe I. Rhinoviral infection and asthma: the detection and management of rhinoviruses by airway epithelial cells //Clin Exp Allergy. -2014.-44(1).-P.20-28
- 138.Parrilla E., Armengot M., Mata M.et al Primary ciliary dyskinesia assessment by means of optical flow analysis of phase-contrast microscopy images //Computerized Medical Imaging and Graphics.-2014.- 38 .-P.163–170
- 139.Perez G.F., Rodriguez-Martinez C.E., Nino G. Rhinovirus-Induced Airway Disease: A Model to Understand the Antiviral and Th2 Epithelial Immune Dysregulation in Childhood Asthma //J Investig Med.-2015 .-63(6).-P.792-795
- 140.Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I. et al Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study //Lancet.- 2014.-Vol 2.- P.131-140
- 141.Proud D., Leigh R. Epithelial cells and airway diseases //Immunol Rev.-2011 .-242(1).-P.186-204
- 142.Puybureau E., Talbot H., Pelle G. et al.: Automatic detection of beating cilia with frequencies estimations //Cilia.-2015.-4(Suppl 1).-P.85
- 143.Quinn S.P., Zahid M.J., Durkin J.R. et al Automated identification of abnormal respiratory ciliary motion in nasal biopsies //Sci Transl Med.-2015.-7(299).-299ra124.
- 144.Rezaee F., Georas S.N. Breaking Barriers New Insights into Airway Epithelial Barrier Function in Health and Disease //Am J Respir Cell Mol Biol.- 2014.-Vol 50.-Iss 5.- P.857–869
- 145.Roth Y., Aharonson E.F., Teichtahl H. et al. Human in vitro nasal and tracheal ciliary beat frequencies: comparison of sampling sites, combined effect of medication, and demographic relationships //Ann Otol Rhinol Laryngol.-1991.-May;100.-P.378-84.
- 146.Roth H.M., Wadsworth S.J., Kahn M.et al The airway epithelium in asthma: Developmental issues that scar the airways for life? //Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.- 2012.-25.-P.420-426

147. Rutland J., Griffin W. M., Cole P. J. Human Ciliary Beat Frequency in Epithelium from Intrathoracic and Extrathoracic Airways //Am Rev Respir Dis.-1982.-125.-P.100-105
148. Saranz R.J., Lozano A., Valero A. et al Impact of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma //Allergol Immunopathol (Madr).- 2016.-44(6).-P.556-562
149. Satir P., Christensen S.T. Structure and function of mammalian cilia //Histochem Cell Biol.-2008.-129.- P.687–693
150. Sedaghat M.H., Shahmardan M.M., Norouzi M. et al Effect of cilia beat frequency on mucociliary clearance //J Biomed Phys Eng.- 2016.-6 (4).- P.265-278
151. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review //Pediatric Pulmonology.- 2016.-51.-P.115–132
152. Shoemark A., Burgoyne T., Dixon M., et al. Three dimensional ultrastructure of human respiratory cilia in health and disease //Cilia.- 2012.- 1(Suppl 1).-P.47
153. Sisson J.H., Stoner J.A., Ammons B.A. et al All-digital image capture and whole-field analysis of ciliary beat frequency //Journal of Microscopy.- 2003.-Vol. 211.-P.103–111
154. Smith C.M., Djakow J., Free R.C. et al. CiliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. //Cilia.-2012.-1.-P.14
155. Sutto Z., Conner G.E., Salathe M. Regulation of human airway ciliary beat frequency by intracellular pH //J Physiol.- 2004.- 560(Pt 2).-P.519-532
156. Swindle E. J., Collins J. E., Davies D. E. Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: Identification of novel therapeutic approaches //J Allergy Clin Immunol.-2009.-124.-P.23-34
157. Thomas B., A. Rutman, C. O’Callaghan Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia //Eur Respir J.- 2009.- 34.-P.401–404

158.Thomas B., Rutman A., Hirst R.A. et al Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma //J Allergy Clin Immunol .- 2010.-126.-P.722-729

159.Thomas B., P. Aurora, Spencer H. et al Ciliary function of the nasal and bronchial epithelium in children with cystic fibrosis //European Respiratory Society Annual Congress.- 2012.- Abstract Number: 972.- Publication Number: P1448

160.Villenave R., Shields M.D., Power U.F. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium //Trends in Microbiology.- 2013.-Vol. 21.- No. 5.-P.238-244

161.Xiao C., Puddicombe S.M., Field S.et al. Defective epithelial barrier function in asthma //J Allergy Clin Immunol.-2011.-128.-P.549-56

162.Yager J. A., Ellman H., Dulfano M. J. Human Ciliary Beat Frequency at Three Levels of the Tracheobronchial Tree // Am. Rev. Respir. Dis.- 1980.-V. 121.- P.661-665

163.Yang P.C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM //Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.- 1990.-25(2).-P.95-6, 126.

164.Yasuo M., Kitaguchi Y., Komatsu Y.et al Self-assessment of Allergic Rhinitis and Asthma (SACRA) Questionnaire-based Allergic Rhinitis Treatment Improves Asthma Control in Asthmatic Patients with Allergic Rhinitis //Intern Med.- 2017.-56(1).-P.31-39