

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Геппе Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты:

Мизерницкий Юрий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева», отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких, заведующий отделом.

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2018г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА), являясь самым распространенным хроническим заболеванием у детей, относится к числу значимых медико-социальных и экономических проблем. БА приводит к снижению качества жизни, может стать причиной инвалидности. Несмотря на разработку международных и национальных руководств и клинических рекомендаций во многих странах контроль БА остается на недостаточном уровне. Появляется все больше данных о необходимости индивидуального подхода для подбора наиболее эффективной терапии.

Аллергический ринит (АР) также относится к числу распространенных заболеваний среди детей. Глобально отмечается увеличение распространенности аллергического ринита (АР), особенно в развитых странах. БА и АР часто сочетаются. АР является фактором риска развития БА, ухудшает ее контролируемость. Ранняя диагностика, адекватное и своевременное лечение АР способствует снижению риска обострения БА, уменьшению частоты и тяжести приступов.

В последнее время появляется все больше данных о важной роли респираторного эпителия в патогенезе БА. Барьерная функция эпителия у больных БА нарушена за счет врожденного дефекта формирования плотных межклеточных контактов. Имеются данные об определенных врожденных отличиях бронхиального эпителия больных БА от эпителия здоровых лиц, в частности, цитокератиновый профиль, усиленное высвобождение провоспалительных медиаторов и сниженный синтез TGF- β 1.

У больных БА выявляются морфологические изменения бронхиального эпителия: сближение эпителиальных клеток, потеря клетками ресничек, гиперсекреция слизи, гипертрофия слизистой оболочки, гиперплазия клеток эпителия (при выраженной длительности заболевания нарастают явления атрофии и субатрофии), увеличение числа бокаловидных клеток. Морфологические изменения у больных БА отмечаются и в слизистой оболочке носа, даже при отсутствии клинических признаков АР.

Одной из основных функций респираторного эпителия является мукоцилиарный клиренс, нарушение которого вносит существенный вклад в патогенез хронических бронхо-легочных заболеваний. Изучение состояния респираторного эпителия необходимо для более глубокого понимания патологических изменений при

бронхиальной астме, разработки новых подходов к терапии БА. Учитывая концепцию единства респираторного тракта, тесную анатомо-функциональную взаимосвязь верхних и нижних дыхательных путей, а также инвазивность методов получения бронхиального эпителия с необходимостью проведения бронхоскопии и биопсии, представляется актуальным изучение цилиарного эпителия слизистой оболочки носа у детей с БА в сочетании с АР.

Степень разработанности темы

Существенный вклад в изучение проблемы бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей внесли И.И. Балаболкин, Н.А. Геппе, О.В. Зайцева, J.L. Brożek, J. Bousquet 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 основном исследования цилиарного эпителия слизистой оболочки носа и его функционального состояния относятся к области оториноларингологии. Изучению назального эпителия посвящены работы В.С. Козлова, А.И. Крамного, Г.П. Захаровой и др. Изучением бронхиального эпителия у детей с хроническими заболеваниями легких занимались Н.Н. Розина, Е.А. Ружицкая и др. Исследованием бронхиального эпителия у взрослых больных БА занимались А.Н. Одирев, Л.Ю. Ошур, М.Т. Луценко, В.И. Кобылянский, В. Thomas и другие. Данные об исследовании морфо-функционального статуса цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом в доступной литературе отсутствуют, что определяет актуальность работы.

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

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 различной степени тяжести, а также при обострении и ремиссии заболевания. Изучена взаимосвязь состояния цилиарного эпителия и функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой. Проведена оценка эффективности базисной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита с учетом состояния мукоцилиарной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы

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.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 8 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ (2 оригинальных статьи, 3 обзора).

Апробация и внедрение в практику

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) (зав. кафедрой д.м.н., профессор Н.А. Геппе, гл. врач Е.А. Пронина). Дети обследованы в отделении пульмонологии УДКБ (зав. отд. Н.Г. Бабушкина) и в лечебно-диагностическом отделении УДКБ (зав. отд. С.Н. Жучкова).

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 лечебной 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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия, а также области исследования согласно п.6 паспорта специальности «Педиатрия».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания обследованных больных и использованных методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 164 источника, из них 62 отечественных и 102 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 24 рисунками, 12 диаграммами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследован 131 ребенок в возрасте от 4 до 17 лет, в том числе 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 (табл. 1).

Таблица 1 - Характеристика 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

Клиническое обследование детей включало сбор анамнеза, аллергообследование с определением уровней общего и специфических IgE. Оценка симптомов бронхиальной астмы проводилась с использованием Теста по контролю над астмой АСТ™ (для детей ≥ 12 лет) и Теста по контролю над астмой у детей С-АСТ™ (для детей < 12 лет). Балльная оценка симптомов аллергического ринита проводилась с помощью анкеты. Риноцитограмма проводилась по общепринятой методике.

Исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия проводилось методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью микроскопа Биомед-6 (Биомед-сервис, РФ), цифровой высокоскоростной видеокамеры BMR-0440HC-UF (ЕС-Экспертс, РФ), программного обеспечения MMC MultiMeter (MMCSoft, РФ). Соскоб эпителия слизистой оболочки носа выполняли стерильной пластиковой кюреткой ASI RhinoPro® (Arlington Scientific Inc., США) без применения анестезии из 2 участков слизистой оболочки: со средней носовой раковины и с нижней носовой раковины, отступая 1-1,5 см от края раковины. Полученные образцы помещали в пробирку с 0,9% раствором натрия хлорида. Исследование эпителия проводили в течение первых 15-30 минут после забора материала при комнатной температуре (22-24⁰С). Микроскопию с видеофиксацией проводили при увеличении x400 и x1000.

Оценивали целостность пласта эпителия, относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия, синхронность биения ресничек, подсчитывали частоту биения ресничек (ЧБР).

При замедленном воспроизведении видеоролика определяли количество кадров, необходимое для выполнения 5 полных циклов биения ресничек. Далее ЧБР определяли по формуле:

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

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. Также проводился подсчет ЧБР в автоматическом режиме с использованием программы MMC MultiMeter.

Сахариновый тест проводили по общепринятой методике с использованием сахарозаменителя на основе сахарина (Puchelle E., 1981).

Спирометрия проводилась на аппарате «Spiro USB» (CareFusion Ltd., США). Компьютерную бронхофонографию (КБФГ) проводили на приборе «Паттерн-01» (рег.уд. №ФСР2009/04789 от 22.04.2009). Оценивали акустический компонент работы дыхания (АКРД) в разных частотных диапазонах.

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 и 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 $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Длительность БА на момент обследования 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 было 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. Отягощенный семейный аллергоанамнез отмечался у 86,7% пациентов с БА и АР.

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: 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%), что отражает сохранение бронхолабильности.

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 показателей отражает явления скрытой бронхиальной обструкции.

При исследовании цилиарного эпителия у детей из контрольной группы было отмечено синхронное движение ресничек в большинстве полей зрения. ЧБР 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, достоверных различий нет ($p=0,37$). Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобе со средней носовой раковины составило 60,0[50,0-70,0]%, и было достоверно выше, чем в соскобе с нижней носовой раковины (30,0[30,0-40,0]%, $p<0,01$). Синхронное движение ресничек было отмечено у 93,8% детей. Время сахаринового теста составило 7,0[5,3-10,1] мин.

В группах БА+АР, БА, АР не было выявлено существенных отличий ЧБР от контрольной группы. Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в группах БА и БА+АР было существенно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,01$). Синхронное движение ресничек было отмечено менее, чем у 12% детей в группах БА и БА+АР, что было достоверно ниже, чем в норме ($p<0,01$) (табл. 2, рис.1, 2).

Таблица 2 – Показатели функционального состояния цилиарного эпителия в контрольной группе и у детей с БА и АР

		контроль	БА + АР	БА	АР
Число пациентов		17	75	20	19
Средняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,70 [4,60-6,86] ¹	4,88 [4,15-6,10]	4,77 [4,19-5,15]	4,8 [3,93-5,69]
	Относительное количество 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]*	60,0[40,0-70,0]
	Относительное количество пациентов с синхронным движением ресничек, %	93,8	10,9*	10,5*	75,0
Нижняя носовая раковина	ЧБР, Гц	5,50 [4,77-6,50]	4,72 [4,12-5,76]	5,11 [3,92-5,89]	4,71 [3,64-5,55]
	Относительное количество 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]*	20,0 [6,5-30,0]
	Относительное количество пациентов с синхронным движением ресничек, %	93,8	11,2*	11,8*	57,1
Сахариновый тест, мин		7,0 [5,3-10,1]	9,0 [6,1-14,0]	9,0 [6,0-13,0]	12,1[7,9-17,6]

¹ везде – медиана [интерквартильный размах]

* $p<0,01$ при сравнении с контрольной группой

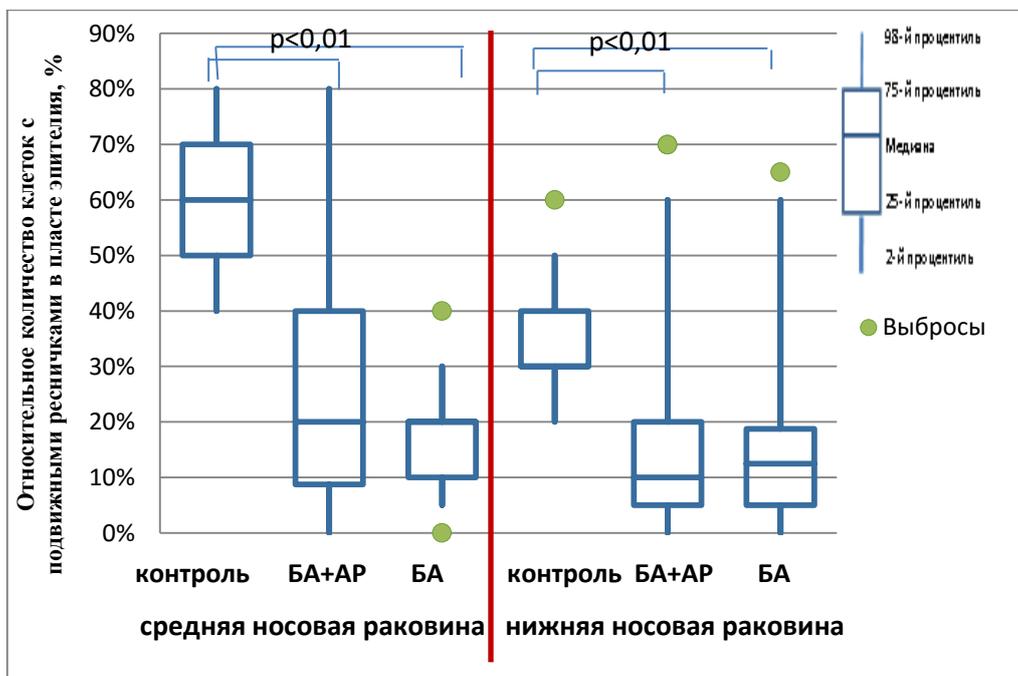


Рисунок 1 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия у детей с БА в сочетании с АР и у детей с БА без АР

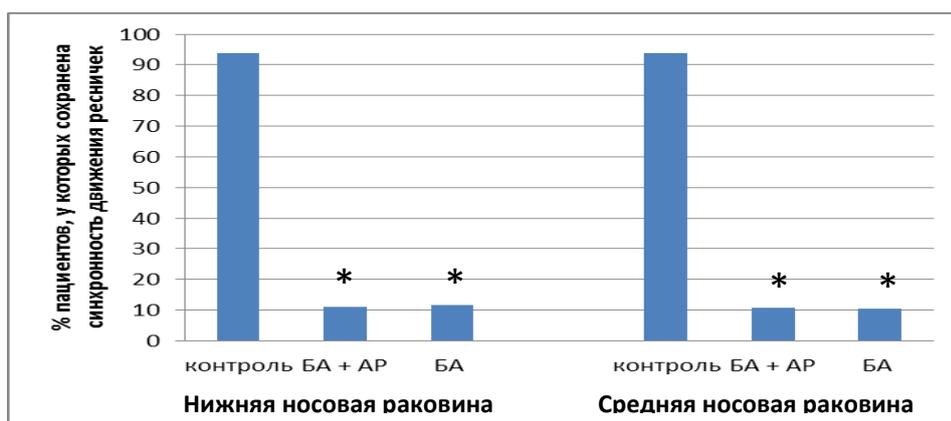


Рисунок 2 – Относительное количество пациентов, у которых сохранено синхронное движение ресничек. * $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой

Достоверных различий между группами БА и БА+АР по исследуемым показателям не выявлено. Время сахаринового теста у больных с АР, БА и у больных с БА в сочетании с АР существенно от нормы не отличалось. Чтобы определить, есть ли взаимосвязь между функциональным состоянием эпителия и тяжестью течения БА, были выделены группы детей с БА тяжелого течения (БА_т, $n=16$), среднетяжелого течения (БА_{ср}, $n=39$) и легкого течения (БА_л, $n=35$). При любой степени тяжести БА количество клеток с подвижными ресничками было существенно ниже, чем в

контрольной группе ($p < 0,01$). Между группами легкой, среднетяжелой и тяжелой БА существенных различий по данному показателю не выявлено (рис.3).

При БА любой степени тяжести синхронное движение ресничек выявляли достоверно реже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$) (Рис.4).

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, $n=14$) (табл. 3).

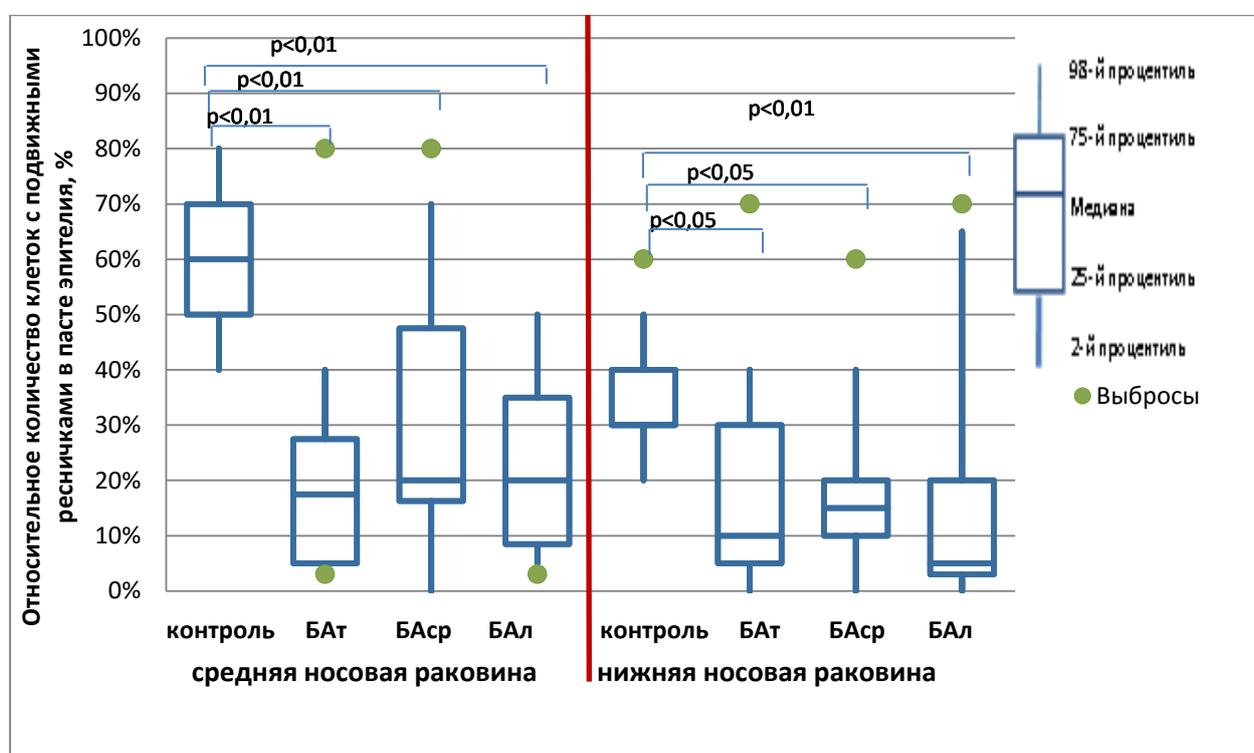


Рисунок 3 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия у детей с различной степенью тяжести БА

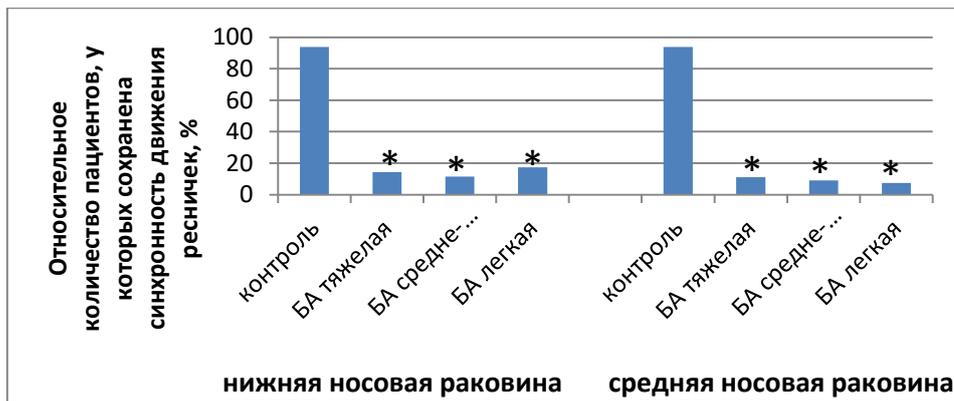


Рисунок 4 – Относительное количество пациентов с различной тяжестью течения БА, у которых сохранено синхронное движение ресничек. * $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой

Было выявлено, что ЧБР 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 этот показатель в группе БАо+АРо был существенно ниже, чем в группе БАр+АРр (соответственно 4,17[3,68-4,63]Гц и 5,21[4,59-6,52]Гц, $p < 0,01$) (рис. 5).

Таблица 3 – 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

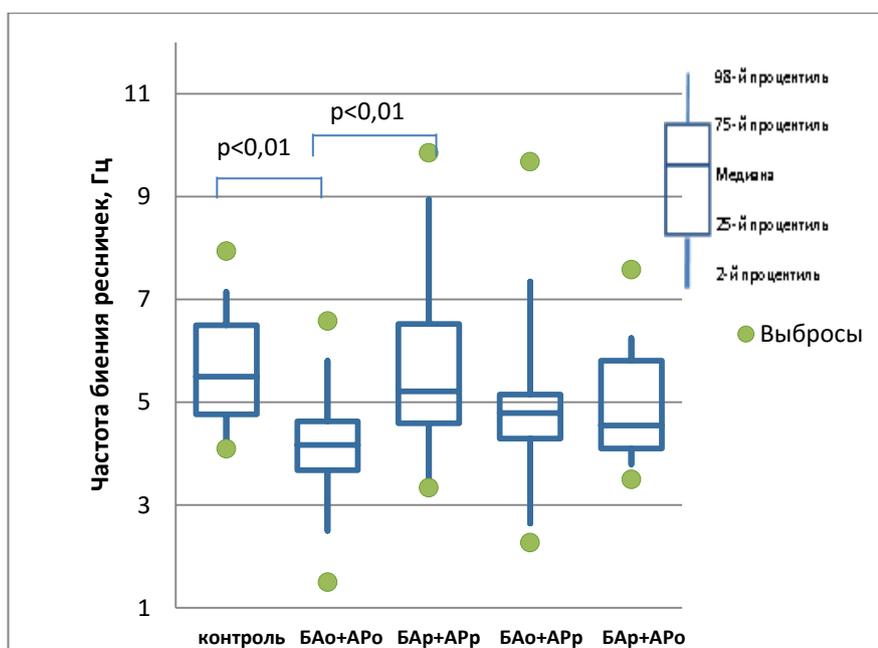


Рисунок 5 –Частота биения ресничек эпителия у детей в зависимости от обострения или ремиссии БА и АР

Относительное количество клеток с подвижными ресничками 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]%, $p < 0,01$). Относительное количество клеток с подвижными ресничками 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]%, $p < 0,01$). 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]%, $p < 0,05$) (рис.6).

Синхронное движение ресничек в соскобах со средней носовой раковины было сохранено лишь 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 ($p < 0,01$) (рис.7).

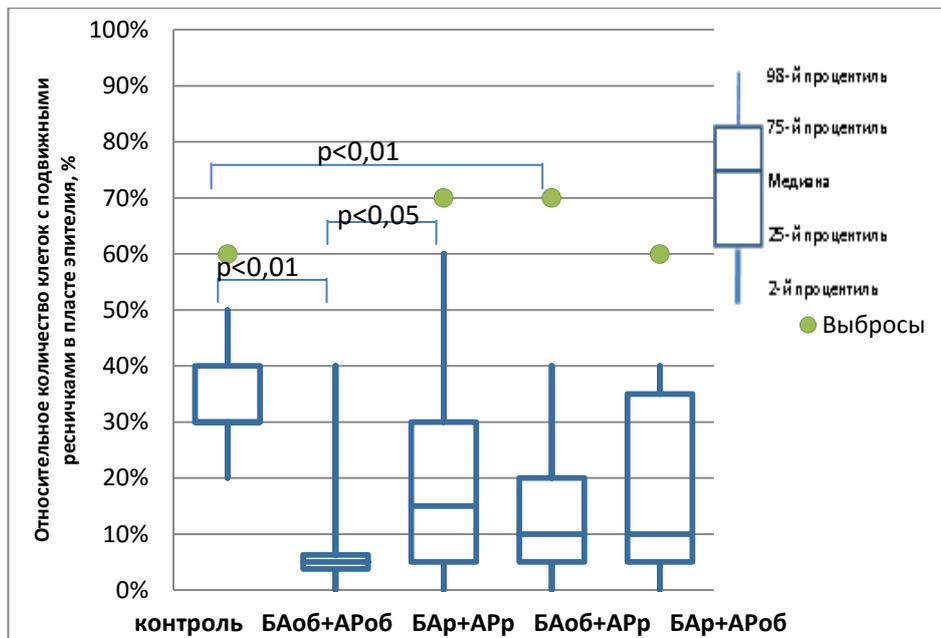


Рисунок 6 – Относительное количество клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия в соскобах с нижней носовой раковины в зависимости от обострения или ремиссии БА и АР

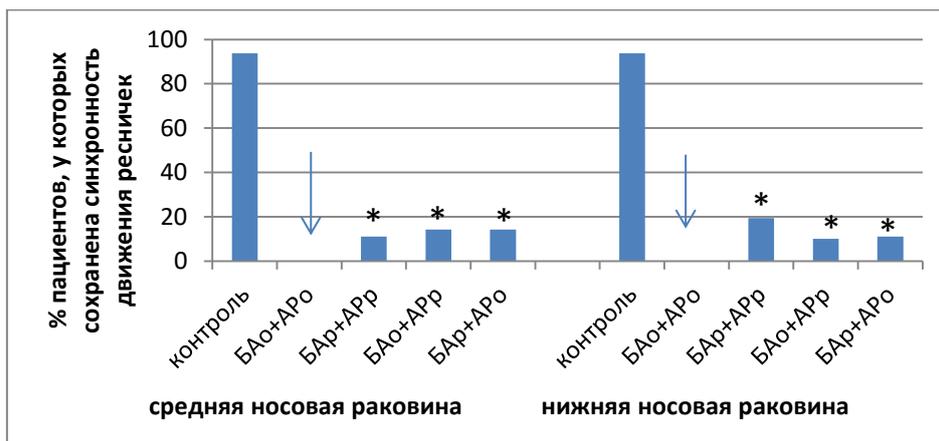


Рисунок 7 – Относительное количество детей с БА и АР в стадии ремиссии и обострения, у которых сохранено синхронное движение ресничек. * $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой

Статистически значимых различий по времени сахаринового теста между группами выявлено не было. Являясь ориентировочным, тест не позволяет оценить, какое звено мукоцилиарной системы повреждено. Анатомические особенности, а также порог вкусовой чувствительности могут оказать существенное влияние на результат.

Существенной корреляции между FEV1 и частотой биения ресничек не обнаружено (коэффициент корреляции Спирмена $r_s=0,094$, $p=0,451$ для средней носовой раковины, $r_s=-0,122$, $p=0,304$ для нижней носовой раковины). Также не обнаружено существенной корреляции между FEV1 и количеством клеток с подвижными ресничками ($r_s=0,003$, $p=0,978$ для средней носовой раковины, $r_s=0,084$, $p=0,419$ для нижней раковины). Корреляции функциональных показателей эпителия с показателями АКРД по данным КБФГ также обнаружено не было.

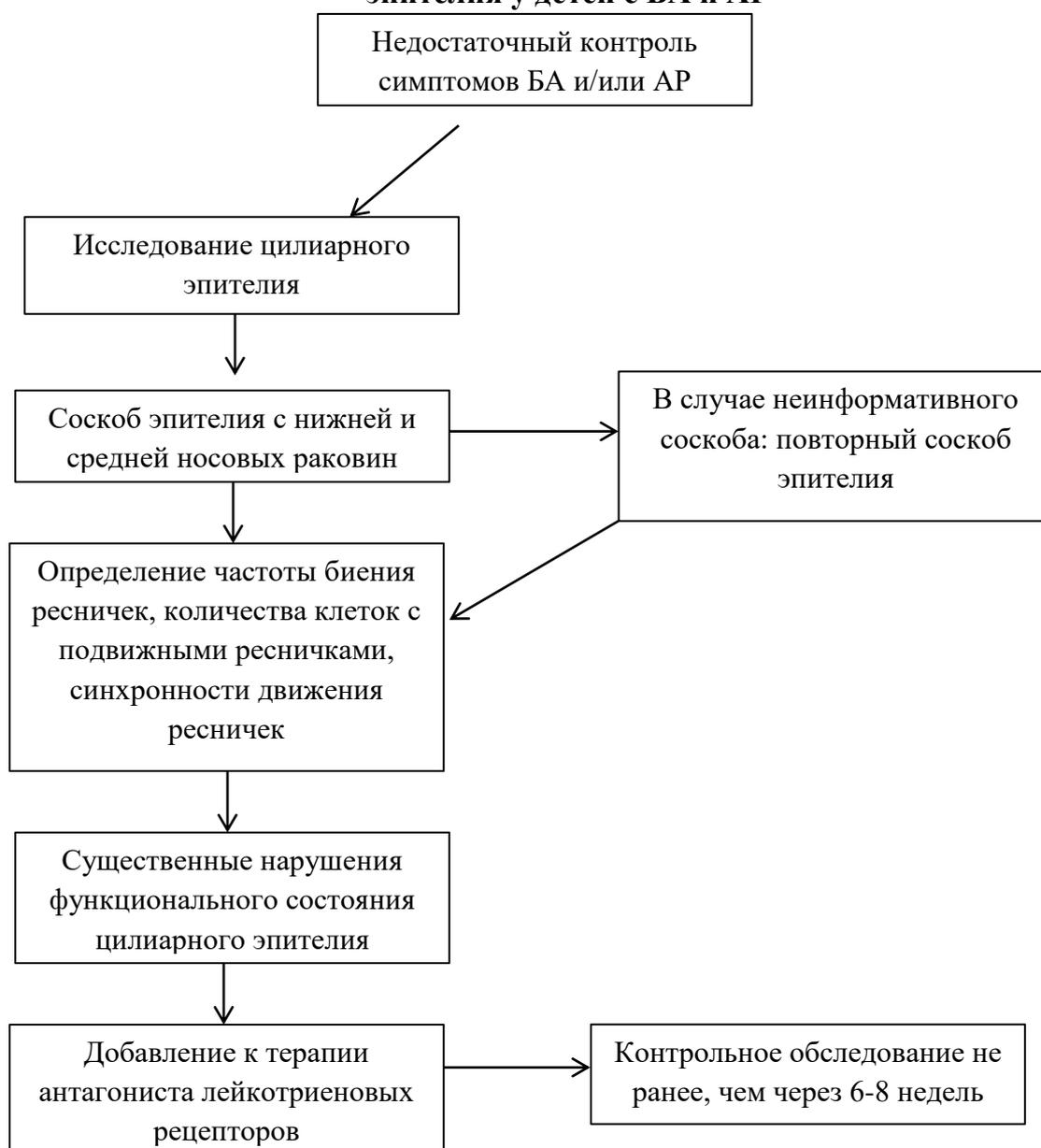
По данным риноцитограммы у 14,1% детей с БА в сочетании с АР и у 4,5% детей с БА в мазке было выявлено большое количество эозинофилов (более 10% от общего числа лейкоцитов), различия статистически незначимы ($p=0,24$). При одновременном обострении БА и АР эозинофилия в риноцитограммах была выявлена у 25% детей, что было достоверно выше, чем у детей с ремиссией БА и АР (3,3%, $p<0,05$).

Проанализирована динамика показателей функционального состояния цилиарного эпителия за период 6 недель у детей с БА и АР, получавших АЛР (монтелукаст): в режиме монотерапии ($n=7$) и в сочетании с ИГКС+ДДБА ($n=8$). При повторном обследовании через 6 недель у большинства больных была достигнута ремиссия БА. Мы обратили внимание, что относительное количество клеток с подвижными ресничками в соскобах со средней носовой раковины статистически значимо увеличивалось по сравнению с исходными данными не только в группе детей с легкой БА (монотерапия АЛР), но и в группе детей со средне-тяжелой БА (ИГКС+ДДБА+АЛР), и достигало нормальных значений в группе монотерапии АЛР (исходно 13,0 [9,0-16,0]%, через 6 недель 30,0 [25,0-40,0]%, $p<0,05$).

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%, $p < 0,05$).

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).

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Геппе Н.А., Озерская И.В. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы у детей разного возраста //Фарматека.- 2015.-№ 4.-С.82-87
6. Озерская И.В. Функциональное состояние цилиарного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом //Материалы XII научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному».М.,2017.-С. 34
7. Ozerskaya I., Maljavina U., Geppe N. Ciliary motility of nasal epithelium in children with asthma and allergic rhinitis. Abstracts of ERS International Congress, 2017 //European Respiratory Journal 2017; 50: Suppl.61
8. Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С. Функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой //Доктор.Ру. Педиатрия .-2017.- №15(144).-С.16-20

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКРД – акустический компонент работы дыхания

АР – аллергический ринит

АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

БА – бронхиальная астма

ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КБФГ – компьютерная бронхофонография

ЧБР – частота биения ресничек

АСТ – asthma control test - тест по контролю над астмой

С-АСТ – asthma control test for children - тест по контролю над астмой для детей

FEF – форсированная скорость выдоха

FEV1 –объем форсированного выдоха за первую секунду

FVC – форсированная жизненная емкость легких

PEF – пиковая скорость выдоха

TGF – трансформирующий фактор роста