

**ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА, ВОЗНИКАЮЩИЕ
ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ РИНИТЕ**

Р.М. Турсунов

Оригинальные эксперименты позволили определить состояние транспортной функции мерцательного эпителия при медикаментозном рините, причиной развития которого является длительное использование сосудосуживающих капель пролонгированного действия, обуславливающих вазопаретическое, а в части случаев и вазопаралитическое состояние слизистой оболочки носа.

Ключевые слова: слизистая оболочка; мерцательный эпителий; сосудосуживающие капли.

Обоснование проводимых исследований. Мукоцилиарный транспорт (МЦТ) – механизм самоочищения дыхательных путей – является одной из составных частей первой линии защиты слизистой оболочки. Чужеродные частицы, бактерии, химические вещества, попадающие в полость носа с потоком вдыхаемого возду-

ха, прилипают к слизи, частично разрушаются содержащимися в ней ферментами, транспортируются в носоглотку и проглатываются. Секреторный иммуноглобулин А, смешиваясь с муциновым слоем, покрывающим эпителий, предохраняет его от проникновения чужеродных антигенов [1].

Современные представления о транспорте слизи базируются на результатах исследований А.М. Lucas & L.C. Douglas [2–4]. Поверхность мерцательных клеток покрыта многочисленными ресничками, совершающими колебательные движения. Каждый взмах реснички включает две фазы: эффективную и возвратную. Секрет, покрывающий слизистую оболочку, состоит из двух слоев: невязкого перилиарного и вязкого поверхностного. Реснички совершают движения в пределах перилиарной жидкости и дотягиваются своими верхушками до поверхностного слоя только во время эффективной фазы взмаха.

Частота биения ресничек 10–15 взмахов в минуту. Двигательная активность ресничек мерцательного эпителия обеспечивает передвижение носового секрета и осевших на нем частичек пыли и микроорганизмов по направлению к носоглотке. Только в самых передних отделах полости носа, на передних концах нижних носовых раковин ток слизи направлен к входу в нос. В целом частица, попавшая на поверхность слизистой оболочки, проходит путь от передних отделов полости носа до носоглотки за 5–20 мин. Скорость перемещения частиц и частота биения ресничек подвержены большим колебаниям. Они зависят от температуры, рН, воздействия различных химических веществ, наличия контакта между противоположными поверхностями мерцательного эпителия. На поверхности слизистой оболочки оседают примерно 60% микроорганизмов, попавших в полость носа. Пока мукоцилиарный транспорт работает нормально, риск того, что из бактерий успеют вырасти колонии, невелик [5].

В механизме самоочищения слизистой оболочки респираторного тракта играет роль поверхностный эпителий, железы слизистой оболочки и секрет, покрывающий воздухоносные пути. Эпителиальный слой представляют три типа эпителиальных клеток: реснитчатые, вставочные и бокаловидные.

Реснитчатая клетка имеет на поверхности 30–200 ресничек, длиной 5–8 мкм и диаметром 0,15–0,3 мкм. Каждая такая ресничка имеет собственное двигательное устройство – аксонему. Последняя состоит из 9 пар (дублетов) периферических микротрубочек, расположенных в виде кольца и окружающих две непарные центральные микротрубочки. Все микротрубочки построены из альфа- и бета-тубулиновых молекул. Каждый наружный дублет состоит из двух субъединиц: цельной трубочки типа А и неполной типа В, имеющей форму желоба. Субъединица типа А

состоит из 13 протофиламентов, типа В – из 11. Внутренние и наружные динеиновые выросты (ручки) на субъединице А имеют длину 24 нм и обеспечивают ее контакт с соседней В – субъединицей во время двигательного цикла. Периферические дублеты соединяются с центральной муфтой посредством радиальных спиц, заканчивающихся втулкой. Вся аксонема окружена элементарной мембраной, являющейся продолжением клеточной плазмолеммы [6–9].

Движения реснички осуществляются посредством скольжения микротрубочек [4, 10, 11]. Энергия для движения обеспечивается АТФ. Она расщепляет линейно, действие сходно с действием миозина. Динеин – это Ca^{2+}/Mg^{2+} – зависимая АТФаза. Двигательный цикл начинается с присоединения АТФ к молекуле динеина. Расщепление фосфатного кольца в процессе гидролиза АТФ приводит к соединению молекулы динеина и тубулиновой молекулы соседнего наружного дублета и сопровождается конформационными изменениями молекулы динеина – сгибанием и смещением микротрубочки на определенное расстояние. В свою очередь это приводит к присоединению новой молекулы АТФ к динеину и разрыву ее связи с тубулином, в результате чего динеиновая ручка принимает первоначальную форму. После этого весь цикл повторяется [2, 3, 12, 13].

Вставочные клетки располагаются между реснитчатыми. На своей поверхности, обращенной в просвет респираторного органа, они несут 200–400 микроворсинок. Реснитчатые клетки имеют хорошо развитый гладкий эндоплазматический ретикулум и многочисленные митохондрии. Базальная и латеральная плазмолеммы имеют складчатое строение с множественными выростами. Вставочные клетки вместе с реснитчатыми осуществляют и регулируют продукцию перилиарной жидкости. Уменьшение содержания натрия во внутриклеточной жидкости осуществляет овабаин (строфантин) – зависимой (Na^{+}/K^{+}) – АТФ-азой, находящейся в базальной мембране. Поступление ионов натрия и воды в клетку происходит через амилорид – зависимые натриевые поры на апикальной поверхности [3]. Транспорт ионов натрия и молекул воды через вставочные клетки в интерстициум уменьшает количество перилиарной жидкости. Кроме того, вставочные и реснитчатые клетки способны осуществлять активный транспорт ионов хлора и молекул воды, увеличивая, таким образом количество перилиарной жидкости. Транспорт связанных Na^{+} и Cl^{-} – ионов увеличивает внутри-

клеточное содержание натрия и воды. В направлении электрохимического градиента хлориды и вода затем диффундируют в перилиарную жидкость [10]. Нарушение этих механизмов при муковисцидозе проявляется повышением вязкости секрета респираторного тракта, что не желательно, ибо инактивирует движение ресничек.

Бокаловидные клетки являются модифицированными цилиндрическими клетками эпителия и представляют собой одноклеточные железы. Они вырабатывают очень вязкую слизь [14]. Эти клетки не иннервируются ни адренергическими, ни холинергическими волокнами, а вырабатывают секрет под воздействием местных раздражающих стимулов [9].

Железы слизистой оболочки расположены в собственной пластинке. Их клетки продуцируют серозный и слизистый секреты. Железы иннервируются адренергическими, холинергическими и неадренергическими – холинергическими волокнами, содержащими различные нейропептиды. Парасимпатическая стимуляция увеличивает количество вырабатываемого секрета, не изменяя его вязкости и эластичности. Бета-адренергическая стимуляция и субстанция Р повышают вязкость слизи, в то время как в результате альфа – адренергической стимуляции вязкость секрета снижается [3, 13].

МЦТ у различных животных значительно отличается от МЦТ человека. По основным результатам экспериментов на животных, например, по определению двигательной активности мерцательного эпителия твердого неба и пищевода лягушки нельзя делать безоговорочные выводы относительно деятельности мерцательного эпителия человека. Реснички эпителия лягушки сохраняют свою активность и при комнатной температуре, в то время как при этой температуре биение ресничек мерцательного эпителия человека прекращается. Эпителий пищевода лягушки имеет богатую холинергическую иннервацию, а в мерцательном эпителии человека холинергические волокна отсутствуют [7]. Даже между мерцательным эпителием млекопитающих и человека существуют значительные различия. Слизистая оболочка кошек содержит большое количество бокаловидных клеток, такой тип строения слизистой оболочки практически не встречается у хомяков и мышей. Соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток в слизистой оболочке трахеи овцы составляет 1:1, в трахее – 1:3, трахея хомяка содержит клетки Слага вместо бокаловидных [1, 8]

Состояние двигательной деятельности реснитчатого эпителия у человека оценивают по следующей схеме: норма – 15 мин; 1 степень нарушения – 16–30 мин; 2 степень нарушения – 31–45 мин; 3 степень нарушения – 46–50 мин [7, 9].

Расстройства МЦТ приводят к хроническим заболеваниям дыхательных путей. У больных с синдромом неподвижности ресничек выявляются хронический бронхит, хронический синусит, воспаление среднего уха. В связи с этим исследование двигательной активности эпителия как в эксперименте, так и в клинической практике, имеет большое значение и для диагностики заболеваний верхних дыхательных путей, и для контроля за эффективностью их лечения [3].

Материалы и методы. Целью данной работы является попытка определения состояния транспортной функции мерцательного эпителия при медикаментозном рините, причиной развития которого является длительное использование сосудосуживающих капель пролонгированного действия, обуславливающих вазопаретическое, а в части случаев и вазопаралитическое состояние слизистой оболочки носа. Данный вариант неаллергического вазомоторного риносинусита появился после того, как в практической ринологии стали широко использоваться нафтизин, санорин, галазолин и другие препараты имидазолинового ряда, обладающие длительным вазоконстрикторным действием при введении их в нос. Вызывая спазмы сосудов слизистой оболочки носа, они обуславливают их паретическое или паралитическое состояние после прекращения действия перечисленных носовых капель. В свою очередь, это сопровождается полным прекращением дыхания через нос или появлением приступов, проявляющихся не только этим симптомом, но и зудом в носу, гиперсекрецией, чиханием и слезотечением. Для ликвидации этих проявлений больной вновь вынужден вводить в нос сосудосуживающие капли, что приводит к формированию замкнутого круга.

Под наблюдением находилось 36 больных. Первая (опытная группа) получала в основном амбулаторное лечение (21 человек) и стационарное (15 человек). Возраст больных от 15 до 64 лет. Продолжительность болезни колебалась от 1 мес. до 20 лет. Потребность в инсталляции капель составила от 2 до 18 раз в сутки. Ведущими в симптомокомплексе заболевания были субъективные признаки. Больные жаловались на затруднение носового дыхания, значительное ухудшающее качество жизни. Объективно при риноскопическом исследовании обнаруживали

нарушение функции носового клапана за счет увеличенного переднего конца нижней носовой раковины.

Вторая (контрольная группа) состояла из 16 человек. У них не было жалоб на затрудненное дыхание через нос, отсутствовали и при риноскопическом исследовании нарушения функции носового клапана.

Для исследования транспортной функции мерцательного эпителия нами использовалась сахариновая проба [9]. По мнению Puchelle и соавторов [7], данный метод оказался наиболее простым и таким же информативным, как регистрация движения радиоактивных частиц, что позволило рекомендовать его для использования в широкой клинической практике. Мы применили устройство для нанесения сахара на слизистую оболочку полости носа, представленное в виде десятиграммового шприца типа "Рекорд" с толстой иглой для внутривенного переливания крови (диаметр 2 мм), конец которой на расстоянии 1 см загнут под тупым углом (приблизительно 150°). На дистальный конец иглы надета сменная полиэтиленовая трубка длиной 1,5 см.

Методика проведения исследования состоит в следующем: в шприц набирается 2–3 см³ порошка сахара; обследуемый делает вдох, задерживает дыхание; врач при передней риноскопии плотно приставляет передний конец полиэтиленовой трубки на расстоянии 5 мм от переднего конца верхней поверхности нижней носовой раковины. С помощью данного устройства быстрым, коротким надавливанием на поршень наносит порошок на слизистую оболочку. На ней остается белое пятно сахара. Затем обследуемый делает выдох через нос и засекается время появления ощущения сладкого вкуса во рту при периодических глотательных движениях.

Результаты. После проведения данного исследования получены следующие результаты: в 1 опытной группе у 18 человек время появления вкусового ощущения равнялось 28 мин + 0,21 мин, при этом у данных пациентов срок давности болезни составлял от 1 мес. до 5 лет; у 11 пациентов время появления вкусового ощущения равнялось 40 мин + 0,41 мин, стаж болезни данных исследуемых составлял от 6 лет до 10 лет, и, наконец, у 7 пациентов время появления вкусового ощущения превышало 50 мин. В этих случаях время применения капель доходило до 20 лет. Во второй контрольной группе результаты распределились следующим образом: у 12 обследуемых время появления сладкого вкуса составило 9,33 мин + 0,59 мин, а у 4 – 14 мин +

0,55 с. Это показывает, что у данной категории исследуемых мукоцилиарный транспорт не изменен.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что у больных медикаментозным ринитом имеется нарушение транспортной функции мерцательного эпителия, что в свою очередь приводит к стазу слизи и накоплению на её поверхности пыли и микроорганизмов, которые вызывают вторичное воспаление. Следует отметить об интересной закономерности выясненной в ходе эксперимента: чем больше длительность применения сосудосуживающих капель, тем больше время транспорта слизи мерцательным эпителием, что, в свою очередь, усугубляет течение патологического процесса и, тем самым, препятствует выздоровлению. В связи с изложенным выше, можно с точностью говорить, что при длительном симптоматическом использовании деконгестантов у больных с медикаментозным ринитом нарастает время МЦТ. В свою очередь, это заставляет уделять немаловажное внимание необходимости именно восстановления нормальной транспортной функции мерцательного эпителия слизистой носа.

Литература

1. Тарасов Д.И., Пискунов Г.З., Клевцов В.А. Влияние различной концентрации растворов антибиотиков на функцию мерцательного эпителия // Вести оторинолар. 1982. №4. С. 61–72.
2. Basbaum C.B. Regulation of airway secretory cells // Clin. Chest. Med. 1986. Vol. 7. P. 231–237.
3. Borson D.B., Nadel J.A. Regulation of airway secretions: role of peptides and proteases // Rhinitis and asthma /Ed. Mygind N. Pipkom U., Dahl R. Munksgaard, Copenhagen, 1990.
4. Armengot M., Juan G., Barona R. et al. Immobile cilia syndrome: Nasal mucociliary function and nasal ciliary abnormalities // Rhinology. 1994. Vol. 32. P. 109–111.
5. Марков Г.И. Исследование влияния некоторых лекарственных веществ на двигательную активность мерцательного эпителия в эксперименте // Вести оторинолар. 1976. №6. С. 13–14.
6. Пискунов С.З., Пискунов Г.З., Разиньков С.П. Методика исследования функционального состояния слизистой оболочки полости носа: Методические рекомендации. М, 1983.
7. Плужников М.С., Шантуров А.Г., Лавренова Г.В., Носуля Е.В. Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомеокинеза. М., 1995. С. 7–16.

8. *Гсахис Б.И.* О влиянии некоторых лекарственных веществ на деятельность мерцательного эпителия пищевода лягушки // Вести оторинолар. 1960. №4. С. 38–45.
9. *Фейгин Г.А., Насыров В.А.* Вазомоторный насморк. М., 1994. С. 23–28.
10. *Шмагина А.П.* Мерцательное движение. М., 1988.
11. *Al-Bazzaz F.J.* Regulation of salt and water transport across airway mucosa // Clin. Chest Med. 1986. Vol. 7. P. 249–272.
12. *Andersen I., Cammer P., Jensen P.L. et al.* A comparison of nasal and tracheobronchial clearance // Arch. Environ. Health. 1974 Vol. 29. P. 290–293.
13. *Blair A.M.J.N., Woods A.* The effect of isoprenaline, atropine and disodium cromoglicate on ciliary motility and mucous flow measured in vivo in cats // Br. J. Pharmacol. 1969. Vol.35. P. 379–380.
14. *Boucher R.C., Knowles M.R., Shuts M.J. et al.* Induction of Cl – secretion across excised human nasal epithelium // Clin. Res. 1983. Vol. 31. P. 856.
15. *Afcelius B. A.* Unrasmctural basis for ciliary motffity// Ibid. 1983. Vol. 64. P. 280–286.
16. *Al-Bazzaz F.J., Kelscy J.G., Kaage D.* Substance P stimulation of chloride secretion by canine tracheal mucosa // Ibid. 1985. Suppl. 131. P. 86–89.
17. *Andersen I, Cammer P., Jensen P.L. et al.* Nasal clearance in monozygotic twins // Am. Rev. Rrsp. Dis. 1974. Vol. 110. P. 301–305.