

*А.Л. Раков, Д.Н. Панфилов, Б.И. Гельцер**

**ЦИЛИАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
(ПНЕВМОНИЕЙ И ОСТРЫМ БРОНХИТОМ)**

Кафедра терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва;

*Владивостокский государственный медицинский университет

**CILIARY ACTIVITY OF CILIATED EPITHELIUM CELLS IN PATIENTS WITH LOWER AIRWAY INFECTION
(PNEUMONIA AND ACUTE BRONCHITIS)**

A.L.Rakov, D.N.Panfilov, B.I.Gueltsar

Summary

Ciliary activity of airway epithelium (CE) is investigated in different clinical and etiological forms of pneumonia and acute bronchitis. The study was carried out using a computed analyzer for biological objects' mobility Cilia-03-08. The registration of ciliary mobility was performed by the method of transilluminate microscopy of mobile objects. Mathematical analysis of ciliar activity parameters was made by modulus programmes kit for ECM. Ciliary dysfunction is developed in patients with pneumonia and acute bronchitis and is accompanied by diminishing of ciliary beating frequency, change of phases duration ratio of ciliary motion cycle, decrease in synchronism of ciliary vibration in neighbouring epithelium areas. A correlation of ciliary motion parameters with kind of pathology, its etiology and course was found. The greatest inhibition of ciliary activity was observed in patients with pneumonia and acute bronchitis caused by Staphylococcus. Lingering pneumonia and acute bronchitis were accompanied by slower ciliary beating frequency. Ciliary dysfunction in pneumonia and acute bronchitis mainly due not to decrease in ciliary beating frequency but disorders of ciliary vibration synchronism in neighbouring epithelium areas. In recovery period the ciliary activity parameters do not return to normal independently pneumonia and acute bronchitis nosology. The mathematical method for ciliary motion analysis which has been described allows to evaluate quantitatively the ciliary function of respiratory epithelium and enables to detect its disorders in early stages using the criteria suggested.

Резюме

Исследована цилиарная активность мерцательного эпителия (МЭ) дыхательных путей при различных клинико-этиологических вариантах пневмонии и острого бронхита (ОБ) в динамике. исследование проводили в биоптатах на компьютерном анализаторе подвижности биообъектов — Cilia-03-08. регистрация цилиарного движения МЭ осуществлялась методом трансиллюминационной микроскопии подвижного объекта. Математический анализ показателей цилиарной активности проводили с помощью модульного пакета программ для ЭВМ. У больных пневмонией и ОБ развивается цилиарная дисфункция, характеризующаяся уменьшением частоты биения ресничек, изменением соотношения длительности фаз цикла движения ресничек МЭ, падением степени синхронности колебаний ресничек на соседних участках эпителиального пласта. Обнаружена зависимость показателей цилиарного движения от формы заболевания, его этиологии и типа течения. Наиболее выраженное угнетение цилиарной активности наблюдалось у больных с пневмонией и ОБ стафилококковой этиологии. При затяжном течении пневмонии и ОБ сохранялась более низкая частота биения ресничек. Развитие цилиарной дисфункции при пневмонии и ОБ в большей степени обусловлено не снижением частоты биения ресничек МЭ, а нарушением синхронности колебаний на соседних участках. На этапе реконвалесценции показатели цилиарной активности не возвращаются к параметрам физиологической нормы независимо от нозологической принадлежности пневмонии и ОБ. Предложенный метод математического анализа цилиарного движения позволяет количественно оценивать состояние цилиарной функции мерцательного эпителия дыхательных путей и дает возможность с помощью предложенных критериев осуществлять раннюю диагностику его нарушений.

Нарушения цилиарной активности мерцательного эпителия (МЭ) дыхательных путей в системе местной защиты легких являются важным звеном развития бронхолегочной патологии, влияют на течение и

исходы заболевания [1—10]. Несмотря на активные исследования в этой области, остаются недостаточно ясными механизмы развития цилиарной дисфункции при пневмонии и остром бронхите (ОБ).

Нами проведено исследование цилиарной активности МЭ дыхательных путей при различных клинико-этиологических вариантах пневмонии и ОБ в динамике развития патологического процесса.

Исследование цилиарной активности МЭ дыхательных путей проводилось в биоптатах на компьютерном анализаторе подвижности биообъектов — Cilia-03-08. Для определения функционального состояния цилиарного аппарата биоптаты сохранялись в культуральных контейнерах со стерильной безбелковой средой 199 при $pH=7,2-7,4$ и температуре $4-5^{\circ}C$. Перед исследованием температура питательной среды в контейнере поднималась до $23^{\circ}C$ и поддерживалась на данном уровне в течение 3 часов. Затем с помощью микропипетки биоптат помещался в проточную камеру микроскопа, соединенную с системой жизнеобеспечения. Регистрация цилиарного движения МЭ осуществлялась методом трансиллюминационной микроскопии подвижного объекта, позволяющим фокусировать на экран телевизионного монитора изображение с последующим электронным прицелом для записи колебательного движения на магнитный диск ЭВМ.

Математический анализ показателей цилиарной активности МЭ проводили с помощью разработанного на базе Института автоматики процессов управления ДВО РАН модульного пакета программ для ЭВМ. В программе-анализаторе осуществлялась обработка дискретных числовых значений колебательного движения, полученных с аналогово-цифрового преобразователя анализатора подвижности биообъектов Cilia-03-08.

Определяясь частота биения ресничек, длительность фаз цикла движения, значение амплитуды колебаний ресничек. Устанавливались корреляционные взаимоотношения между колебаниями ресничек на соседних участках эпителиального пласта, попарно анализировались сигналы, поступающие по параллельным каналам записи, определялась степень синхронности работы ресничек, оценивались взаимодействия между движениями ресничек на отдельных клетках в соседних метакриальных полях и отслеживались нарушения структуры метакриальной волны. Для определения спектра частот колебаний ресничек МЭ при различных формах пневмонии и ОБ использовалось построение спектра на основе метода быстрого преобразования Фурье.

Обследовано 150 человек, из них 100 больных пневмонией, 28 больных ОБ и 22 здоровых испытуемых (контрольная группа). Изучение цилиарной активности включало исследование частоты биения, длительности фаз замаха и удара (в процентах от времени полного цикла движения), степени синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних участках, определение минимальных и максимальных величин этих показателей, их средней и разброса крайних значений. Были выделены группы с обыч-

ным и затяжным течением пневмонии и ОБ, а также в зависимости от этиологии заболевания, исследование проводилось в разгар болезни и в период реконвалесценции.

У здоровых лиц частота биения ресничек МЭ составила в среднем $7,97 \pm 0,7$ Гц, разброс частот достигал 3,7 Гц. Длительность фазы замаха ресничек до 6%. Длительность фазы удара ресничек МЭ была почти в два раза меньше и составила $34,0 \pm 5,4\%$, с таким же, равным 6%, разбросом крайних значений величин. Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках в среднем ограничивалась $27,8 \pm 0,6\%$, но ее крайние величины находились в диапазоне от 2,16 до 83,2%, что приводило к резкому увеличению разброса показателей до 81,04% (табл. 1).

Движение ресничек у больных пневмонией характеризовалось рядом особенностей, которые в значительной мере определялись этиологией, вариантом клинического течения и стадией заболевания.

В период разгара пневмонии отмечалось снижение частоты биения ресничек МЭ. Степень этого снижения коррелировала с характером течения патологического процесса (табл. 2).

У больных с острым течением пневмонии снижение частоты биения ресничек оказалось меньше, чем при затяжном. Вместе с тем разброс крайних значений в обеих группах оказался больше, чем у здоровых (в 2,4 и в 2 раза, соответственно). При анализе фаз цикла движения ресничек МЭ прослеживалось уменьшение времени фазы замаха и увеличение фазы удара. Различия в показателях у больных обеих групп носили количественный характер, что находило отражение в величинах их разброса. Последние свидетельствовали о максимуме разброса у больных с острым течением пневмонии, что превышало величину подобных параметров у больных с затяжным течением пневмонии.

Степень синхронности работы ресничек МЭ на соседних участках заметно уменьшалась (в 3,5 раза у больных с острым течением пневмонии и в 3,9 раза у больных с затяжным), при этом у больных с острым течением пневмонии разброс показателей увеличился на 12,8% по сравнению с показателями у здоровых испытуемых, а у больных с затяжным течением — на 2,6%.

Наиболее выраженные изменения цилиарной активности подобного характера отмечены у больных с острым течением стафилококковой пневмонии.

Период реконвалесценции характеризовался восстановлением частоты биения ресничек МЭ до 7,85 Гц при остром и 7,6 Гц при затяжном течении пневмонии (табл. 3), что незначительно меньше частоты биения ресничек у здоровых испытуемых. Разброс их крайних значений также уменьшался, хотя продолжал превышать уровень у здоровых испытуемых (в 1,8 раза с острым и в 1,7 раза с затяжным течением пневмонии).

Таблица 1

Показатели активности цилиарного аппарата у здоровых лиц

Показатели	Величины			
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Разброс значений
Частота биения ресничек, Гц	6,25	9,77	7,97±0,7	3,7
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	60,0	71,0	66,0±5,4	6,0
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	29,0	40,0	34,0±5,4	6,0
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	2,16	83,2	27,8±0,6	81,04

Таблица 2

Показатели активности цилиарного аппарата МЭ у больных пневмонией в период разгара (в числителе при остром течении, в знаменателе — затяжном)

Показатели	Величины			
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Разброс значений
Частота биения ресничек, Гц	1,83 / 2,1	10,83 / 9,6	6,46±0,3 / 6,29±0,6	9,0 / 7,5
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	50,0 / 45,2	64,0 / 56,7	55,3±3,0 / 53,6±2,1	14,0 / 11,5
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	36,0 / 43,3	50,0 / 54,8	44,7±3,0 / 46,4±2,1	14,0 / 11,5
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	0 / 0	93,8 / 83,7	7,84±0,2 / 7,2±0,3	93,8 / 83,7
<i>p</i>	**	**	***	*

Примечание. ***— $p < 0,001$, **— $p < 0,01$, *— $p < 0,05$, где p — достоверность различий между больными пневмонией и здоровыми лицами.

Таблица 3

Показатели активности цилиарного аппарата МЭ у больных пневмонией в период реконвалесценции (в числителе при остром течении, в знаменателе — затяжном)

Показатели	Величины			
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Разброс значений
Частота биения ресничек, Гц	3,17 / 3,1	9,75 / 9,3	7,85±0,1 / 7,6±0,2	6,6 / 6,2
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	47,4 / 49,2	72,7 / 74,4	58,8±4,1 / 58,7±5,2	25,3 / 25,2
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	27,3 / 25,6	52,6 / 50,8	41,2±4,1 / 41,3±5,2	25,3 / 25,2
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	0,1 / 0,3	31,1 / 33,7	7,7±0,2 / 7,6±0,4	31,01 / 33,4
<i>p</i>	**	***	*	**

Примечание. ***— $p < 0,001$, **— $p < 0,01$, *— $p < 0,05$, где p — достоверность различий между больными пневмонией и здоровыми лицами

Таблица 4

Показатели активности цилиарного аппарата МЭ у больных ОБ в период разгара и в период реконвалесценции (в числителе показатели при остром течении ОБ, в знаменателе — при затяжном)

Показатели	Цилиарная активность МЭ у больных ОБ	
	Период разгара	Период реконвалесценции
Частота биения ресничек, Гц	6,7±0,1 / 7,21±0,1	7,7±0,1 / 7,6±0,1
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	61,0±2,3 / 58,77±1,1	69,6±4,1 / 64,1±5,1
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	43,9±2,3 / 42,23±2,1	35,4±4,1 / 35,9±5,1
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	7,2±0,1 / 7,2±0,2	7,7±0,2 / 7,6±0,4
<i>p</i>	*	*

Примечание. * — $p < 0,01$, где p — достоверность различий между больными ОБ и здоровыми лицами

В период реконвалесценции у больных с острым и затяжным течением пневмонии отмечалось увеличение фазы замаха, при уменьшении длительности фазы удара на 3,5 и 5,1% соответственно. Однако эти величины не достигали уровня здоровых лиц (ниже контроля на 7,2%). При этом разброс их крайних значений увеличивался (до 25,2 и 25,3% соответственно при остром и затяжном течении заболевания), превышая таковые у здоровых лиц в 4,2 раза. Степень синхронности работы ресничек МЭ на соседних клетках при остром и затяжном течении пневмонии не достигала уровня здоровых испытуемых (ниже контроля в 3,6 раза). Разброс численных значений этих показателей не имел существенных различий и был более выражен у больных с затяжным течением заболевания (на 2,4%). В среднем эти величины в 2,6 раза уступали подобным показателям у здоровых лиц.

Таким образом, в период разгара пневмонии у больных с острым течением не столько падает частота колебаний ресничек МЭ (на 1,5 Гц), сколько возрастают показатели разброса их крайних значений (в 2,43 раза). В соотношениях длительности фаз цикла движений разброс показателей крайних значений увеличивается в 2,3 раза. Синхронность колебаний ресничек на соседних участках МЭ резко падает (в 3,46 раза).

У больных с затяжным течением в разгар заболевания частота колебаний ресничек снижается больше, хотя показатели разброса их значений только в 2 раза превышают нормальные величины, а разброс показателей крайних величин колебаний фаз цикла движений увеличивается более чем в 1,9 раза, что также уступает подобным показателям у больных с острым течением пневмонии в период разгара. Падение синхронности колебаний ресничек на соседних

участках эпителиального пласта достигает максимума (в 3,8 раза меньше, чем у здоровых).

Следовательно, в период разгара у больных с затяжным течением пневмонии не возникает грубых изменений цилиарной активности МЭ и цилиарную дисфункцию максимально отражают не частотные характеристики биений ресничек МЭ, а изменения синхронности их колебаний на соседних участках эпителиального пласта.

На этапах реконвалесценции у больных с острым течением заболевания частота биения ресничек МЭ не достигает нормальных значений, и показатели разброса продолжают превышать в 1,7 раза уровень подобных у здоровых испытуемых. В соотношениях фаз цикла движений намечается нормализация, однако величины их разброса еще велики (в 4,2 раза превышают нормальные значения). Сохраняется и падение синхронности колебаний ресничек на соседних участках (в 3,6 раза меньше, чем у здоровых испытуемых) при снижении величины их разброса в 2,6 раза.

В период реконвалесценции у больных с затяжным течением пневмонии частота биения ресничек остается низкой, хотя разброс ее крайних значений уменьшается (в 1,2 раза по сравнению с периодом разгара пневмонии). Вместе с тем разброс крайних значений фаз цикла движений, подобно показателям у больных с острым течением пневмонии, продолжает оставаться высоким (в 4,2 раза превышает нормальные значения), а синхронность колебаний ресничек на соседних участках МЭ остается на низком уровне (в 3,6 раза ниже нормальных показателей) при одновременном снижении величины разброса (в 2,4 раза меньше, чем у здоровых, и в 2,48 раза меньше, чем в период разгара заболевания). Эти изменения, с одной стороны, практически соответствуют

подобным у больных с острым течением пневмонии на этапе реконвалесценции; с другой — еще раз подчеркивают, что максимум изменений в движении ресничек связан не с частотными характеристиками, а с показателями соотношения длительности фаз их движения и с нарушениями синхронности колебаний на соседних участках эпителиального пласта.

При ОБ с острым и затяжным течением в период разгара заболевания, по сравнению с контролем, частота биения ресничек снижалась, падала синхронность колебаний на соседних участках эпителиального пласта (табл.4). Нарушения соотношения фаз цикла движений ресничек характеризовались тем, что фаза замаха уменьшалась, а фаза удара увеличивалась.

Разброс крайних значений всех показателей превышал таковые у здоровых испытуемых. Различия в показателях величин у больных ОБ с обычным и затяжным течением носили количественных характер и свидетельствовали о более выраженной цилиарной дисфункции МЭ в случаях с остротекущим течением патологического процесса.

Период реконвалесценции характеризовался восстановлением частоты биения ресничек МЭ при острым и затяжном течении ОБ (см. табл. 4). Разброс крайних значений этих величин продолжал превышать уровень таковых у здоровых в 1,8 и 1,7 раза соответственно.

Соотношение длительности фаз цикла движения ресничек МЭ в период реконвалесценции также свидетельствовало о нормализации процесса. Это находило отражение в увеличении длительности фазы замаха при остром и затяжном течении ОБ, при уменьшении фазы удара.

Степень синхронности работы ресничек МЭ на соседних участках в период реконвалесценции продолжала уступать показателям в контрольной группе в 3,6 раза, но не имела значительных различий у больных с острым и затяжным течением ОБ. Разброс численных значений ее показателей удерживался на высоком уровне, оказываясь меньше подобных показателей у здоровых испытуемых в 2,5 раза.

В результате изучения активности цилиарного аппарата дыхательных путей у больных пневмонией и ОБ установлены следующие закономерности в развитии цилиарной дисфункции: уменьшение частоты биения ресничек МЭ, изменение соотношения длительности фаз цикла движений ресничек МЭ (за счет сокращения времени фазы замаха при увеличении фазы удара), падение степени синхронности колебаний ресничек на соседних участках эпителиального пласта. Более демонстративными оказались различия между минимальными и максимальными значениями показателей всех составных компонентов, характеризующих цилиарную дисфункцию МЭ, то есть величины их разброса. Сопоставление их характеристик у больных пневмонией и ОБ на различ-

ных этапах развития патологического процесса обнаружило зависимость величин показателей цилиарного движения от характера течения заболевания и его этиологии. Наиболее выраженное угнетение цилиарной активности наблюдалось у больных со стафилококковой пневмонией и ОБ.

При анализе показателей цилиарного движения в динамике патологического процесса у больных пневмонией и ОБ с обычным и затяжным течением заболевания было установлено, что при затяжном течении заболевания все компоненты цилиарной дисфункции имеют количественные отличия, характеризующаясь большей торпидностью в проявлениях на всех этапах болезни, что находит максимальное отражение в сохранении у больных с затяжным течением заболевания более низкой частоты биения ресничек. Кроме того, установлено, что независимо от нозологической принадлежности пневмонии и ОБ на этапе реконвалесценции показатели цилиарной активности не возвращаются к параметрам физиологической нормы. Это косвенным образом свидетельствует о том, что пневмония и ОБ оставляют после себя цилиарную дисфункцию МЭ и сроки ее восстановления отстают по времени от регресса клинических и рентгенологических показателей. Обнаружено отсутствие четких корреляций между характером цилиарной дисфункции МЭ и природой пневмонии и ОБ.

Вместе с тем проведенные исследования показали, что обнаруженные изменения частотных характеристик движения ресничек являются, по-видимому, лишь отражением сложных качественных перестроек в их деятельности, ведущей из которых оказывается рассогласованность в колебаниях ресничек на соседних участках эпителиального пласта. Вероятно, изменение частоты биения ресничек, выявляющееся при визуальном анализе, отражает более сложные патологические процессы, возникающие в клетках МЭ при пневмонии и ОБ, что подтверждается изменениями показателей величин разброса между минимальными и максимальными значениями каждого из трех компонентов, характеризующих цилиарную дисфункцию. Поэтому именно этот показатель был использован как дополнительный критерий оценки цилиарного движения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при пневмонии и ОБ развивается цилиарная дисфункция, обусловленная определенным спектром нарушений движения ресничек.

Выводы

1. У больных пневмонией и ОБ развивается цилиарная дисфункция, характеризующаяся уменьшением частоты биения ресничек МЭ, изменением соотношения длительности фаз цикла движения ресничек МЭ (за счет сокращения времени фазы замаха при увеличении фазы удара), падением степени син-

хронности колебаний ресничек на соседних участках эпителиального пласта.

2. Обнаружена зависимость показателей цилиарного движения от формы заболевания, его этиологии и типа течения. Наиболее выраженное угнетение цилиарной активности наблюдалось у больных пневмонией и ОБ стафилококковой этиологии. При затяжном течении пневмонии и ОБ сохраняется более низкая частота биения ресничек при обзорном анализе.

3. Развитие цилиарной дисфункции при пневмонии и ОБ в большей степени обусловлено не снижением частоты биения ресничек МЭ, а нарушением синхронности колебаний на соседних участках.

4. На этапе реконвалесценции показатели цилиарной активности не возвращаются к параметрам физиологической нормы, независимо от нозологической принадлежности пневмонии и ОБ. Это косвенным образом свидетельствует о том, что пневмония и ОБ оставляют после себя цилиарную дисфункцию МЭ и сроки ее восстановления отстают по времени от регресса клинических и рентгенологических показателей.

5. Полученные данные свидетельствуют о многофакторности развития цилиарной дисфункции при пневмонии и ОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельцер Б.И., Карпенко А.А. Оценка функционального состояния цилиарного аппарата дыхательных путей при патологии органов дыхания // Пробл. туб.—1990.—№11.—С.55—58.
2. Гельцер Б.И., Печатников Л.М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией // Клин. мед.—1991.—№12.—С.35—37.
3. Гельцер Б.И. Механизмы развития цилиарной дисфункции дыхательных путей при неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх.—1994.—№11.—С.56—59.
4. Гельцер Б.И., Гуляев С.А. Применение ЭВМ для анализа мерцательного эпителия // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сб. рез.—М., 1994.—№501.
5. Гуляев С.А., Гельцер Б.И. Анализ структуры ресничного движения // Там же.—№ 985.
6. Гуляев С.А., Гельцер Б.И., Панфилов Д.Н. Нарушения цилиарной активности мерцательного эпителия трахеи и бронхов при воздействии радиационного и термического факторов // Международный симпозиум фонда медицинского обмена Японии, России и стран Северо-Восточной Азии, 2-й.—Владивосток, 1994.—С.240.
7. Гуляев С.А., Гельцер Б.И., Панфилов Д.Н. Значение метода Быстрого Преобразования Фурье (БПФ) для диагностики патологии мукоцилиарного транспорта (МЦТ) // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сб. рез.—М., 1995.—№797.
8. Гуляев С.А., Гельцер Б.И., Фрисман Е.Я. Использование методов математического анализа для изучения патогенеза нарушений местной защиты легких // Там же.—№ 798.
9. Гуляев С.А., Панфилов Д.Н., Фрисман Е.Я., Трущенко В.Г. Диагностика нарушений функции мерцательного эпителия дыхательных путей при заболеваниях органов дыхания: Метод. рекомендации / Под редакцией Б.И.Гельцера.—Владивосток, 1995.

Поступила 08.12.1999

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 612.248-085.234

С.В. Лапик, В.А. Жмуров, Т.В. Попова

ЭМОКСИПИН В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Тюменская медицинская академия

EMOXYPYNE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

S.V.Lapik, V.A.Zhmurov, T.V.Popova

Summary

The aim of this study was to examine the functional metabolic processes in the alveolar macrophages (AM) in patients with infection-dependent bronchial asthma (BA) depending on the disease phase and of a possibility of their correction with antioxidants. Infection-dependent BA patients who received antioxidant "Emoxypyne" in addition to the conventional therapy demonstrated a more pronounced lowering lipid peroxi-