

Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии

С.Ю. Чикина, А.С. Белевский

Легкие человека обладают высокой резистентностью к внешнесредовым воздействиям, несмотря на постоянный контакт с микроорганизмами, пылевыми частицами и токсическими химическими веществами. Такая невосприимчивость здоровых легких связана с эффективным мукоцилиарным клиренсом (МЦК).

Структура и функция дыхательных путей в норме

Эпителиальная выстилка дыхательных путей состоит из двух основных типов клеток: реснитчатых и секреторных. Они присутствуют в одинаковом количестве, чередуясь мозаично. Секреторные клетки по своим микроскопическим характеристикам делятся на клетки Клара, бокаловидные и серозные клетки. Помимо муцина секреторные клетки продуцируют различные антимикробные молекулы: дефензины, лизоцим, иммуноглобулин А и др. Кроме секреторных клеток эпителиальной выстилки бронхиальная слизь секретируется также в подслизистых железах.

Бронхиальная слизь представляет собой гель со свойствами как эластичного твердого тела, так и вязкой жидкости. В норме бронхиальная слизь состоит на 97% из воды и на 3% из твердых веществ (муцинов, немучиновых белков, солей, липидов и клеточного детрита).

Муцины составляют менее 30% твердой части бронхиальной слизи. Синтез муцинов кодируется более чем 17 генами в геноме человека. Одни муцины свободно выделяются во внеклеточную среду, другие тесно связаны с клеточной мембраной. Пять муцинов из числа свободно секретируемых образуют за счет дисульфидных связей полимеры, обуславливающие свойства геля. Два из таких муцинов – MUC5AC и MUC5B – синтезируются только в дыхательных путях. Они представляют собой длинные цепи, которые с помощью поперечных связей образуют муциновую сеть. Муциновый гель способен связывать большие объемы жидкости, благодаря чему он выполняет функцию смазки и служит водным резервуаром для перичилиарного слоя. Гидратация муцина крайне важна для поддержания его вязкоэластических свойств. В норме муцин имеет консистенцию яичного белка. Он содержит около 3% твердых веществ, однако при гиперсекреции муцина и умень-

шении объема жидкости в его составе концентрация твердых веществ повышается до 15%, что приводит к увеличению вязкости муцинового геля, более прочному связыванию его с поверхностью бронхиального эпителия и замедлению скорости движения бронхиального секрета.

Муциновый слой служит барьером для различных микроорганизмов, взаимодействуя химическим путем с протеинами микробных клеток. Однако поры в муциновой сети слишком велики для вирусов, поэтому последние легко проникают сквозь муциновый барьер.

Муцин MUC5AC обеспечивает барьерную функцию и клиренс в проксимальных дыхательных путях, а муцин MUC5B – в дистальных. При заболеваниях дыхательных путей их соотношение может меняться. Так, при аллергическом воспалении у больных бронхиальной астмой (БА) продукция MUC5AC возрастает в 40–200 раз, а продукция MUC5B – в 3–10 раз. Напротив, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и муковисцидозе усиливается продукция MUC5B железами подслизистого слоя.

Самым мощным стимулятором секреции муцинов является аденозинтрифосфат. В небольших концентрациях он постоянно присутствует в поверхностном слое жидкости бронхиального эпителия, благодаря чему муцины секретируются непрерывно для поддержания нормальной барьерной функции эпителия. Однако когда секреция муцинов повышается, избыток слизи обтурирует просвет дыхательных путей.

Муцины накапливаются в секреторных гранулах в дегидратированном виде и после выделения из гранул впитывают воду, увеличиваясь в объеме в несколько сотен раз. Слишком быстрое выделение муцинов из гранул может привести к истощению поверхностного слоя жидкости, в результате чего образуется густая, резинообразная слизь, которую невозможно разбавить водой, так как муциновая сеть уже сформировалась.

На поверхности бронхиального эпителия муциновый гель лежит поверх слоя **перичилиарной жидкости** толщиной около 7 мкм. Поскольку эпителий дыхательных путей хорошо проницаем для воды, объем жидкости на его поверхности регулируется концентрацией хлорида натрия. В свою очередь, концентрация NaCl зависит от абсорбции натрия через натриевые каналы в бронхиальном эпителии и выведения хлоридов в просвет дыхательных путей за счет активности трансмембранного регулятора белка муковисцидоза (МВТР) и активируемых кальцием хлоридных каналов. Поскольку бронхиальная слизь движется в про-

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ пульмонологии ФМБА России.

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

ксимальном направлении, концентрация соли и воды меняется в зависимости от диаметра дыхательных путей.

Механизм клиренса. Муциновый гель продвигается в проксимальном направлении за счет биения ресничек. В составе муцинового слоя в связанном виде из дыхательных путей выводятся ингалированные пылевые частицы и микроорганизмы, а токсические химические вещества растворяются в нем. Утрата выведенного из дыхательных путей муцина восполняется за счет непрерывного синтеза и высвобождения в просвет дыхательных путей новых молекул муцинов.

В норме частота биения ресничек составляет 12–15 в 1 с, при этом гель движется по поверхности бронхиального эпителия со скоростью около 1 мм/мин. При повышении гидратации геля скорость его движения увеличивается. На частоту биения ресничек влияют агонисты пуринергических, адренергических, холинергических и аденозиновых рецепторов, а также химические раздражители.

Другим механизмом продвижения слизи по дыхательным путям является кашель. Именно благодаря кашлю многие заболевания легких, сопровождающиеся ухудшением цилиарной функции, протекают менее тяжело, чем заболевания, сопровождающиеся дегидратацией бронхиальной слизи.

Нарушения МЦК при различных заболеваниях

Практически при всех заболеваниях дыхательных путей отмечается нарушение нормального функционирования МЦК. У здорового человека бронхиальный секрет имеет низкую вязкость и легко транспортируется по дыхательным путям. При заболеваниях органов дыхания вязкость и эластичность секрета повышаются, что затрудняет его продвижение и, следовательно, очистку дыхательных путей.

Изменение свойств бронхиальной слизи связано с нарушением секреции соли и воды, усилением продукции муцинов, инфильтрацией слизи воспалительными клетками и повышением бронхососудистой проницаемости. Скопление слизи в дыхательных путях приводит к развитию инфекции и воспалению, так как слизь служит благоприятной средой для микробного роста.

Главными симптомами нарушения МЦК являются кашель и одышка. Причинами кашля при этом становятся стимуляция вагусных рецепторов гортани, глотки и интрапульмональных дыхательных путей, в том числе при синдроме постназального затекания. Одышка возникает за счет обтурации дыхательных путей слизью. Физикальные явления, связанные с нарушением МЦК, включают жесткое дыхание, влажные и сухие хрипы. Скопление слизи в дыхательных путях и воспаление могут приводить к развитию ателектаза, при этом на прямой рентгенограмме легких могут наблюдаться линейные или разветвленные затемнения, а на компьютерной томограмме легких – заполненные слизью проксимальные отделы дыхательных путей и симптом “дерева в почках”. В таких ситуациях для устранения

кашля и одышки необходимо наладить дренаж бронхиального дерева. Для лечения сопутствующих воспаления и инфекции, как правило, требуется отдельная противовоспалительная терапия.

Муковисцидоз

Муковисцидоз – наследственное заболевание, вызываемое мутацией в гене, кодирующем МВТР, что приводит к снижению секреции хлоридов и повышению абсорбции натрия из внеклеточного пространства. В результате уменьшается объем жидкости, выстилающей дыхательные пути. Кроме того, сопутствующее снижение секреции бикарбонатов способствует образованию дополнительных перекрестных связей между цепями муцинов. Таким образом, основным последствием генетического дефекта при муковисцидозе является дегидратация муцинового слоя и уменьшение объема перилиарной жидкости, особенно при проникновении в дыхательные пути микроорганизмов или токсических веществ. Эти нарушения затрудняют МЦК, в результате чего формируется “порочный круг”: инфекция–воспаление–повреждение дыхательных путей. У больных муковисцидозом бронхиальная слизь инфицирована нейтрофилами и содержит большие количества ДНК и филаментов актина; она инфицирована такими микроорганизмами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Aspergillus*, которые нередко образуют биопленки на поверхности бронхиального эпителия. За счет дегидратации муцинов поры в муциновом геле уменьшаются в размерах по сравнению с таковыми у здорового человека, в результате чего микроорганизмы легче задерживаются внутри слоя; это также способствует формированию биопленок и препятствует миграции нейтрофилов к микробным клеткам. Указанные процессы приводят к образованию бронхоэктазов с персистирующим нейтрофильным воспалением и к фиброзу дыхательных путей. Клинически это проявляется кашлем с гнойной мокротой, одышкой, кровохарканьем, рецидивирующими респираторными инфекциями и быстрым снижением легочной функции.

Бронхиальная астма

Нарушение МЦК и изменение свойств бронхиального секрета при БА нередко недооцениваются врачом. Между тем повышение продукции муцинов клетками бронхиального эпителия и увеличение числа мелких сосудов в бронхах являются важными компонентами ремоделирования дыхательных путей у больных БА. Бронхиальная стенка и слизь инфильтрируются лимфоцитами и эозинофилами, а при обострениях может быть выражена и нейтрофильная инфильтрация. Скопление слизи в мелких бронхах при обострении БА приводит к образованию слизистых пробок и развитию ателектазов. Обтурация просвета дыхательных путей слизью и бронхоспазм могут стать причиной диффузного сужения просвета дыхательных путей, нередко приводящего к жизнеугрожающим состояниям.

Бронхиальная слизь у больных БА крайне вязкая за счет высокой концентрации муцинов и белков плазмы. Постоянное наличие мокроты у больных БА является признаком отдельного фенотипа заболевания, как правило с более тяжелым течением.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Для ХОБЛ типична обструкция слизию мелких бронхов, даже у больных без продуктивного кашля и с эмфизематозным фенотипом заболевания. Бронхиальная обструкция при ХОБЛ коррелирует с изменениями экспрессии генов, кодирующих синтез муцинов, увеличением числа и размеров бокаловидных клеток, гипертрофией подслизистых желез и с обтурацией дыхательных путей слизью. Причиной нарушения функции муцинов является табачный дым. Хотя эти механизмы не до конца изучены и довольно сложны, известно, что они включают в себя влияние на структуру и функцию ресничек, снижение функции МВТР и провоспалительные эффекты с повышением продукции муцинов при одновременном снижении гидратации бронхиальной слизи и ухудшении клиренса. Токсические компоненты табачного дыма являются мощными стимуляторами синтеза муцинов.

Как и при муковисцидозе и БА, повышение продукции муцинов и уменьшение водной фазы бронхиальной слизи при ХОБЛ приводят к ее застою и инфицированию дыхательных путей *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Частота инфекции возрастает с увеличением тяжести заболевания.

Таким образом, при ХОБЛ длительное воздействие табачного дыма ухудшает МЦК, что приводит к инфицированию дыхательных путей, воспалению и фиброзу.

Другие заболевания, связанные с нарушением МЦК

Нарушения МЦК имеются практически при всех воспалительных заболеваниях дыхательных путей: острых вирусных и бактериальных инфекциях, хронических заболеваниях, таких как первичная цилиарная дискинезия, немукосцидозные бронхоэктазии, панбронхиолит, иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, перенесенная трансплантация внутренних органов, злокачественные заболевания крови). Нарушение МЦК со скоплением слизи в дыхательных путях является серьезной проблемой у интубированных больных и у пациентов с нарушением механики дыхания в результате нервно-мышечной патологии, при длительной иммобилизации, хирургических вмешательствах с нарушением функции диафрагмы и дыхательных мышц; у таких больных нередко развиваются пневмонии и ателектазы.

Лечение нарушений МЦК

Разработке эффективных методов лечения нарушений МЦК препятствует недостаточная изученность механизмов этих нарушений. Лекарственные препараты безрецептурного отпуска для лечения кашля в подавляющем боль-

шинстве не изучались в хорошо спланированных клинических исследованиях, и, несмотря на широкое и повсеместное распространение таких препаратов, не имеется доказательств их эффективности, поэтому они не могут рекомендоваться для терапии муковисцидоза, БА и ХОБЛ. Как указано выше, нарушения МЦК при муковисцидозе, БА и ХОБЛ существенно различаются, и при лечении необходимо учитывать эти особенности.

В целом в терапии нарушений МЦК можно выделить следующие направления:

- подавление синтеза муцинов;
- подавление секреции (высвобождения) муцинов;
- ускорение продвижения слизи по дыхательным путям;
- борьба с инфекцией.

Снижение синтеза муцинов

Глюкокортикостероиды (ГКС). При БА воздействие аллергенов приводит к увеличению числа бокаловидных клеток, и ГКС тормозят этот процесс. При тяжелом обострении бронхиальной астмы ГКС снижают бронхососудистую проницаемость и стимулируют продвижение слизи по дыхательным путям. При других заболеваниях дыхательных путей ГКС гораздо меньше влияют на МЦК.

Был разработан ингаляционный антагонист рецепторов эпидермального фактора роста (**ингибитор Erb-B-рецепторов**), подавляющий продукцию муцина MUC5AC, но в клиническом исследовании у больных ХОБЛ указанный препарат не снижал экспрессию гена, кодирующего синтез этого муцина, и вызывал серьезные побочные эффекты в виде ухудшения легочной функции и нарушений функции печени.

Снижение секреции муцинов

В настоящее время отсутствуют лекарственные препараты, способные влиять на высвобождение муцинов из секреторных клеток. Разрабатывается **ингибитор MARCKS** – белка, регулирующего конфигурацию актина в апикальной части бокаловидных клеток и влияющего на высвобождение муцина. Белок, выделенный из концевой части MARCKS, подавлял стимулированную секрецию муцина у мышей. В настоящее время завершается исследование II фазы с ингаляционным применением этого препарата у больных ХОБЛ.

Были попытки использовать модифицированный **ботулинический нейротоксин С**, но клинических исследований этого препарата не проводилось.

Ускорение продвижения слизи

Физиолечение. Перкуссия грудной клетки и постуральный дренаж доказанно улучшают отхождение мокроты у больных муковисцидозом. Эффективность других методов физического воздействия, таких как создание положительного давления на выдохе, использование флаттера и высокочастотных компрессионных жилетов, в настоящее время изучается.

Теоретически клиренс бронхиальной слизи улучшается при любых маневрах, стимулирующих кашель или повышающих минутную вентиляцию легких, в том числе при **физической нагрузке**. При воздействии воздушного потока на поверхность клеток бронхиального эпителия стимулируется высвобождение нуклеотидов, которые взаимодействуют с рецепторами P2Y₂, что приводит к усиленному высвобождению хлоридов и уменьшению абсорбции натрия, т.е. улучшается гидратация слизи. Таким образом, существуют механические и биохимические предпосылки для эффективности немедикаментозных методов стимуляции МЦК.

Бронходилататоры – β₂-агонисты и холинергические препараты – могут кратковременно улучшать МЦК за счет увеличения просвета дыхательных путей. Помимо этого β₂-агонисты повышают частоту биения ресничек, а антихолинергические препараты уменьшают секрецию муцинов клетками бронхиального эпителия и подслизистыми железами. Тем не менее долговременное влияние препаратов обоих классов на МЦК не изучалось в специальных исследованиях, и β₂-агонисты не рекомендуются для длительного назначения с целью воздействия на гиперсекрецию слизи.

Ингаляционная дорназа альфа расщепляет молекулу ДНК, в результате чего улучшается легочная функция и снижается частота обострений у больных муковисцидозом, так как при этом заболевании концентрация ДНК в бронхиальной слизи очень высокая. Однако при других заболеваниях, в том числе при немукковисцидозных бронхоэктазиях, БА и ХОБЛ, этот препарат неэффективен и не должен использоваться.

Ингаляции 7% гипертонического раствора хлорида натрия дважды в день способствуют существенному улучшению МЦК и бронхиальной проходимости и снижению частоты обострений у больных муковисцидозом. Механизм действия заключается в регидратации перилиарного слоя бронхиального секрета за счет “вытягивания” воды из эпителиальных клеток согласно законам осмоса. Кроме того, гипертонический раствор стимулирует кашель и, возможно, оказывает непосредственное влияние на вязкость слизи. В настоящее время изучается воздействие гипертонического раствора в разных концентрациях (от 3 до 7%) при других заболеваниях, включая бронхолит у детей, ХОБЛ, ателектазы, немукковисцидозные бронхоэктазии, БА.

N-ацетилцистеин разрушает дисульфидные связи между нитями муцина и таким образом снижает вязкость бронхиальной слизи. Препарат очень эффективен при эндобронхиальном введении у больных со слизистыми пробками в дыхательных путях. В нескольких исследованиях показана эффективность N-ацетилцистеина при ХОБЛ. Препарат может использоваться ингаляционно, однако существует риск развития бронхоспазма у больных, склонных к

этому состоянию. Противовоспалительную и антиоксидантную активность N-ацетилцистеина продолжают изучать при заболеваниях дыхательных путей, в том числе при муковисцидозе и ХОБЛ.

Маннитол как неабсорбируемый осмотически активный препарат должен повышать содержание воды в перилиарной жидкости. В настоящее время продолжаются исследования безопасности и эффективности ингаляций маннитола при муковисцидозе, ХОБЛ и бронхоэктазиях.

Новые лекарственные препараты. *Агонисты P2Y₂-рецепторов* стимулируют активность хлоридных каналов, активируемых кальцием, и подавляют активность эпителиальных натриевых каналов, поэтому могут нормализовать толщину перилиарного слоя и усилить МЦК, особенно у больных муковисцидозом.

Модуляторы MBTP стимулируют функцию мутантного гена муковисцидоза, в настоящее время исследуется несколько препаратов с разными механизмами действия.

Модуляторы эпителиальных натриевых каналов изучают в настоящее время при ингаляционном назначении. Ожидается, что они будут повышать гидратацию бронхиальной слизи и стимулировать МЦК при муковисцидозе.

Борьба с инфекцией дыхательных путей

В настоящее время разработано несколько **антибактериальных препаратов для ингаляционного применения**. Доказана эффективность ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом в улучшении легочной функции и снижении частоты обострений. Изучаются ингаляционные формы азтреонама, ципрофлоксацина и липосомального амикацина, в первую очередь также у больных муковисцидозом.

Пероральный азитромицин при длительном применении доказанно улучшает легочную функцию при муковисцидозе, снижает частоту обострений у больных ХОБЛ и немукковисцидозными бронхоэктазиями.

У больных муковисцидозом при персистенции *P. aeruginosa* в дыхательных путях используются длительные **внутривенные курсы антибиотиков**.

Таким образом, современные знания о механизмах нарушений МЦК позволяют применять определенные методы лечения для коррекции конкретного звена МЦК. Целе направленное лечение нарушений МЦК не только уменьшает кашель и одышку, но и снижает частоту обострений и тормозит прогрессирование заболевания.

Рекомендуемая литература

- Fahy J.V., Dickey B.F. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. № 23. P. 2233.
 Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2006.
 Houtmeyers E. et al. // Eur. Respir. J. 1999. № 13. P. 1177.
 Knowles M.R., Boucher R.C. // J. Clin. Invest. 2002. V. 109. P. 571.