

Факторы, влияющие на состояние цилиарного эпителия и мукоцилиарный клиренс

И.В. ОЗЕРСКАЯ, д.м.н., проф. Н.А. ГЕППЕ

Вопрос влияния различных физических и химических факторов (в частности, лекарственных препаратов) на мукоцилиарный клиренс (МЦК) имеет важное практическое значение. Роль МЦК в защите респираторного тракта следует учитывать при назначении лекарственных препаратов, которые должны не усугублять возникшие нарушения в этой системе еще больше, а по возможности, напротив, оказывать благоприятное воздействие на состояние цилиарного эпителия. К настоящему времени проведено множество исследований по изучению влияния лекарственных препаратов и других факторов на МЦК, однако обобщение этих результатов отсутствует.

Изучение нежелательно-го побочного эффекта назальных форм лекарственных препаратов (цилиотоксичности) помогает проводить экспертную оценку различных препаратов, воздействующих на слизистую оболочку, и правильно выстроить алгоритм консервативного лечения с подбором оптимальных препаратов [1].

Физические факторы

На функцию ресничек влияют такие физические факторы, как температура и pH [2]. Согласно данным экспериментальных исследований, частота биения

ресничек (ЧБР) в соскобе цилиарного эпителия изменяется в зависимости от температуры среды: при 37 °C она на 1–2 Гц выше, чем при 22 °C [3–5]. При сравнении результатов различных исследований необходимо учитывать температурные условия, в которых они проводились. В норме температура слизистой оболочки носа колеблется от 31 до 35 °C [6–8]. При местных воспалительных процессах, например при рините, температура слизистой оболочки носа повышается, однако увеличения ЧБР не происходит. Напротив, ЧБР и МЦК снижаются за счет деструктивного влия-

ния воспаления и патогенных микроорганизмов на реснички и изменения состава и свойств назального секрета.

В норме pH слизистой оболочки носа, по данным разных авторов, составляет от 7,0 до 7,8, pH слизи в трахее – от 6,9 до 9,0 [9]. По данным Luk и Dulfano (1983), оптимальная ЧБР респираторного эпителия человека отмечается при pH, равном 7–9. Небольшой сдвиг pH от нейтрального значения в щелочную сторону не приводит к изменению ЧБР, тогда как даже незначительный сдвиг pH в кислую сторону может существенно повлиять на ЧБР. Так, щелочные растворы с pH до 9–10 не влияли на ЧБР *in vitro*, а кислые растворы с pH менее 7 ее снижали [9–11].

Аденозинтрифосфат (АТФ)

Поскольку движение ресничек является АТФ-зависимым энергетическим процессом, логично было бы предположить, что ЧБР будет увеличиваться при воздействии АТФ. Действительно, было показано, что при воздействии *in vitro* АТФ (100 мкмоль) на назальный цилиарный эпителий здоровых добровольцев ЧБР увеличивалась на 50–70%. Однако при хронических воспалительных процессах (например, при хроническом ри-



носинусите) адаптационные возможности цилиарного эпителия снижаются, и такого прироста ЧБР при воздействии АТФ не отмечается [12].

Сигаретный дым

Сигаретный дым негативно влияет на состояние цилиарного эпителия и МЦК. P.L. Leopold и соавт. (2009) определили, что длина ресничек бронхиального эпителия у курильщиков на 15% короче, чем у некурящих, что может ухудшать МЦК у курильщиков [13]. В исследовании E. Tamashiro и соавт. (2009) было выявлено дозозависимое нарушение цилиогенеза в культуре клеток респираторного эпителия под действием конденсата сигаретного дыма: у более чем 70% клеток реснички отсутствовали или были короче, чем в контрольной группе [14].

По наблюдениям H. Zhou и соавт. (2009), ЧБР в соскобах слизистой оболочки носа у активных и пассивных курильщиков повышена по сравнению с ЧБР у людей, не подвергающихся воздействию сигаретного дыма. ЧБР у некурящих составила $7,28 \pm 0,32$ Гц, у пассивных курильщиков – $7,99 \pm 0,35$ Гц, у активных – $8,17 \pm 0,44$ Гц. В среднем ЧБР у людей, которые подвергались воздействию табачного дыма (активные или пассивные курильщики), была на 10–17% выше, чем ЧБР у некурящих. При воздействии конденсата табачного дыма на назальный эпителий *in vitro* ЧБР увеличивалась с 10,61 до 12,03 Гц [15]. Повышение ЧБР под действием табачного дыма может быть отнесено к защитным механизмам для максимально быстрого удаления патогенного фактора из дыхательных путей. Однако длительное воздействие табачного дыма приводит к истощению ресничек и в конечном итоге к нарушению работы мукоцилиарной системы.

Солевые растворы, минеральная вода

При оценке воздействия солевых растворов на цилиарный эпителий необходимо учитывать их

осмолярность. Наиболее адекватной средой для эпителия являются физиологические изотонические растворы. В таких растворах соскоб реснитчатого эпителия остается жизнеспособным в течение нескольких часов. Изотонические растворы не оказывают повреждающего действия на эпителий, не угнетают ЧБР. Именно поэтому практически все доступные в настоящее время средства для промывания носа на основе морской воды или солевых растворов приведены к изотоническому состоянию. Физиологические солевые растворы (0,9%-ный NaCl, раствор Рингера и др.), а также изотонические растворы на основе морской воды при регулярном применении оказывают положительное воздействие на состояние цилиарного эпителия [1, 16]. Гипотонические (< 0,9%) и гипертонические (> 0,9%) солевые растворы могут повреждать структуру эпителия, негативно влияя на ЧБР [10, 17].

В последнее время необоснованно широкое распространение получили ингаляции минеральными водами в домашних условиях. Однако доступные бутылированные минеральные воды (например, «Ессентуки», «Нарзан» и др., в основном показанные при заболеваниях ЖКТ и почек) не предназначены для проведения ингаляций, тем более с помощью небулайзера. Лечебные воды подземных источников значительно различаются по минеральному составу, степени минерализации, pH, а следовательно, будут по-разному влиять на состояние респираторного эпителия. Бесконтрольное применение для ингаляций доступных минеральных вод без учета этих особенностей может привести к нежелательным последствиям. Исследований влияния минеральных вод на состояние цилиарного эпителия практически не проводилось.

Применение минеральных вод для ингаляций возможно только в отдельных регионах при наличии соответствующей по составу воды, на базе специализирован-

ных центров, где разработаны научно обоснованные методики, имеется большой практический опыт, жестко контролируются pH, стерильность, минеральный состав и температура воды.

Повышение ЧБР под действием табачного дыма может быть отнесено к защитным механизмам для максимально быстрого удаления патогенного фактора из дыхательных путей. Однако длительное воздействие табачного дыма приводит к истощению ресничек и в конечном итоге к нарушению работы мукоцилиарной системы.

Мелкодисперсный порошок целлюлозы

При длительном применении мелкодисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) в течение шести недель у детей с аллергическими ринитами было показано статистически значимое улучшение показателей назального МЦК (с 39 до 18,15 минут). Улучшение МЦК происходило вследствие регенерации и нормализации эпителия слизистой оболочки носа [18].

Лекарственные средства

Известно, что целый ряд лекарственных препаратов, таких как местные анестетики и сосудосуживающие средства (деконгестанты), антигистаминные препараты, а также вспомогательные вещества, входящие в их состав (консерванты, стабилизаторы, антисептики), оказывают негативное воздействие на функцию ресничек [19].

Консерванты

Бензалкония хлорид, наиболее часто применяемый консервант в препаратах для эндоназального и ингаляционного применения, оказывает токсическое действие на реснитчатый аппарат эпителия. Показано, что он необратимо снижает ЧБР в культуре клеток назального эпи-

тели уже в концентрации 0,005% [20–22]. Негативно влияют на функцию ресничек и другие консерванты: метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат, хлорбутол, хлорокрезол, тиомерсал, глицерин [23, 24].

Однако есть и такие консерванты, которые не обладают цилитоксичными свойствами. Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и сорбат калия не оказывают существенного негативного действия на ЧБР и структуру назальных эпителиальных клеток человека [23, 25, 26].

Применение минеральных вод для ингаляций возможно только в отдельных регионах при наличии соответствующей по составу воды, на базе специализированных центров, где жестко контролируются рН, стерильность, минеральный состав и температура воды.

Деконгестанты

Результаты исследований по изучению влияния местных сосудосуживающих средств на состояние цилиарного эпителия и МЦК нередко носят противоречивый характер. В большинстве исследований как *in vitro*, так и *in vivo* отмечается, что практически все местные деконгестанты снижают ЧБР вплоть до полной остановки их биения, и иногда это действие необратимое [27–29, 30]. Существующая по этому вопросу неоднородность данных связана с изучением разных препаратов в различных концентрациях, а также с содержанием в них консервантов.

Таким образом, при оценке цилитоксичности местных деконгестантов необходимо учитывать не только действующие, но и входящие в состав препаратов вспомогательные вещества. Так, в исследовании Т. Deitmer и соавт. (1993) было показано, что препараты оксиметазолина

и ксилометазолина, содержащие консерванты, вызывали существенное необратимое снижение ЧБР *in vitro*. Оксиметазолин без консервантов не оказывал негативного воздействия на реснички [31]. При обработке соскобов эпителия *in vitro* препараты ксилометазолина и оксиметазолина оказывают менее выраженное угнетающее действие на реснички по сравнению с препаратами нафазолина и тетризолина [24]. Аналогичные результаты получены в исследованиях *in vivo*. После применения назальных капель, содержащих ксилометазолин или оксиметазолин, у здоровых добровольцев ЧБР в соскобе снижалась постепенно, а двигательная активность ресничек прекращалась через 2–3 часа (в контрольной группе биение ресничек в соскобе наблюдалось в течение 5–6 часов). При использовании назальных капель, содержащих нафазолин, остановка биения ресничек происходила уже через 10–20 минут [1].

В целом, с учетом сложности оценки состояния цилиарного эпителия и трудности переноса данных из исследований *in vitro* на влияние препаратов в организме, следует отметить недостаточное количество исследований по данному вопросу. Кроме того, практически не изучалось действие этих препаратов на цилиарный эпителий у детей. Учитывая широкое применение препаратов данной группы, требуется проведение дальнейших исследований.

Антигистаминные препараты

В концентрации 0,1% дифенгидрамин обратимо уменьшал ЧБР в культуре назальных эпителиальных клеток на 45–69%, а в концентрации 1% вызывал необратимый цилитостаз [32]. При обработке назальных эпителиальных клеток *in vitro* раствором азеластина 0,1% ЧБР статистически значимо снижается – с 11,4 до 0,9 Гц [33, 34]. Для другого антигистаминного вещества, левокабастина, в иссле-

дованиях *in vitro* и *in vivo* не было выявлено существенных нарушений ЧБР и МЦК [35].

Стероиды

Стероиды обладают способностью восстанавливать нормальное соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток в респираторном эпителии, способствуя восстановлению его структуры [36]. При длительном лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта топические стероиды нормализуют двигательную активность цилиарного эпителия и восстанавливают МЦК. Этот эффект обусловлен купированием воспалительных изменений слизистой оболочки, которые и являются первопричиной возникших нарушений МЦК [37].

Наблюдаемое в некоторых исследованиях *in vitro* выраженное негативное влияние назальных топических стероидов на ЧБР может быть обусловлено входящими в состав препаратов консервантами с цилитоксичными свойствами. Так, на культуре клеток назального эпителия было показано, что назальный спрей будесонида (содержащий в качестве консервантов бензалкония хлорид, а менее токсичные пропил-п- и метил-п-гидроксibenзоат) вызывает лишь незначительное снижение ЧБР, полностью обратимое после отмывания [38].

Другие препараты с противовоспалительным действием

В настоящее время для лечения синуситов широко используются комплексные препараты, в том числе фитопрепараты, принимаемые внутрь. Так, при изучении комбинированного фитопрепарата Синупрет было показано, что при назначении его пациентам с хроническим полипозным риносинуситом в течение 10 дней ЧБР назального эпителия увеличивается с $7,3 \pm 2,9$ до $9,6 \pm 3,3$ Гц ($p > 0,05$) [39]. Вероятно, этот эффект связан с уменьшением воспалительного процесса слизистой оболочки носа и восста-



новлением функции цилиарного эпителия.

Показано положительное действие фенспирида на двигательную активность цилиарного эпителия носа у больных в стадии восстановления после перенесенного острого синусита [40]. В течение 10 дней ЧБР увеличивалась с $2,1 \pm 2,0$ до $5,1 \pm 2,0$ Гц ($p < 0,05$). Таким образом, фенспирид приводит к ускорению восстановительных процессов после острого воспаления, а следовательно, способствует профилактике хронизации патологического процесса и развития осложнений [40].

Местные антисептики, дезинфицирующие средства

К группе антисептических и дезинфицирующих средств, используемых для лечения ринитов, относится такой препарат, как Протаргол (серебра протеинат). После однократного эндоназального введения 1% раствора Протаргола здоровым добровольцам время МЦК по данным сахаринового теста существенно замедлялось – с $11,3 \pm 3,3$ до $19,3 \pm 4$ минут [30].

Адреномиметики и холинергические препараты

Практически для всех бета-агонистов было показано стимулирующее действие на ЧБР [19, 32, 41–43]. Этот эффект опосредуется повышением внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [44], однако в течение длительного времени, вероятно, может привести к истощению энергетических запасов клетки. Отмечено, что растворы эфедрина в концентрации 2,5–20 г/л стимулировали ЧБР культуры назального эпителия в течение 1–2 минут, а затем к 10-й минуте наблюдения в растворах эфедрина в концентрации 10–20 г/л ЧБР достоверно снижалась по сравнению с контрольной группой (солевой раствор Хенкса) [45]. Ингибирующий эффект после стимуляции зависит от концентрации вещества. Кон-

центрация эфедрина 5 г/л имеет максимальный стимулирующий эффект без выраженного последующего ингибирующего эффекта [46].

Холинергические препараты оказывают стимулирующее действие на реснички [19].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Данных о влиянии этой группы препаратов на МЦК крайне мало. У больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом зафирлукаст статистически значительно улучшал ЧБР после 2 недель приема препарата [47].

Анестетики

Лидокаин, широко применяемый для местной анестезии слизистой оболочки дыхательных путей, не оказывает отрицательного влияния на МЦК при соблюдении режима дозирования. После нанесения аэрозоля лидокаина на слизистую оболочку полости носа здоровым добровольцам ЧБР в соскобе эпителия не изменялась по сравнению с контрольной группой. Однако при обработке лидокаином назального эпителия *in vitro* в концентрации, в 3 раза превышающей используемую в клинической практике, отмечалось дозозависимое торможение биения ресничек вплоть до цилиостаза [48].

Антибиотики

Токсины многих бактерий оказывают ингибирующий эффект на жизнедеятельность ресничек. Некоторые антибиотики обладают способностью предотвращать негативное влияние бактериальных токсинов на реснички и/или восстанавливать нарушенную работу ресничек. На культуре клеток назального эпителия было показано протективное действие бацитрацина и клиндамицина по отношению к цилиарному эпителию при воздействии энтеротоксина *Staphylococcus aureus* и липополисахарида *Pseudomonas aerugi-*

nosa, а также способность этих антибиотиков восстанавливать ЧБР после воздействия на цилиарный эпителий указанных токсинов [49].

Наблюдаемое в некоторых исследованиях in vitro выраженное негативное влияние назальных топических стероидов на ЧБР может быть обусловлено входящими в состав препаратов консервантами с цилиотоксичными свойствами.

Амоксициллин и ципрофлоксацин оказывают протективное действие по отношению к ЧБР в культуре клеток реснитчатого эпителия при негативном воздействии фильтратов культуры *Haemophilus influenzae* [50]. На культуре эпителия трахеи кролика было показано, что рокситромицин и эритромицин обладают способностью увеличивать ЧБР цилиарного эпителия через цАМФ-зависимые регуляторные пути (повышают внутриклеточную концентрацию цАМФ) [51, 52].

Некоторые антибиотики оказывают негативное влияние на реснички. Так, при нанесении офлоксацина на культуру клеток цилиарного эпителия *in vitro* отмечалось дозозависимое снижение ЧБР [53]. Антибиотик местного действия фузафунгин не оказывает негативного влияния на МЦК. У здоровых добровольцев после однократного применения фузафунгина в лечебной дозе эндоназально не отмечалось существенного изменения нормального времени МЦК [30, 54].

Противогрибковые препараты

Топические противогрибковые препараты амфотерицин В, клотримазол и итраконазол, которые в некоторых случаях могут использоваться в лечении хронического риносинусита, оказывают

ингибирующий эффект на ЧБР назального эпителия *in vitro*. Чем выше концентрация, тем более выражено их негативное влияние на реснички вплоть до полной их остановки [53, 55]. В то же время имеются данные о том, что в низкой концентрации (0,1 мг/мл) амфотерицин В не снижал ЧБР назального эпителия *in vitro* [56].

Основным направлением действия мукоактивных препаратов является оптимизация реологических свойств секрета дыхательных путей, что может способствовать восстановлению нарушенного мукоцилиарного клиренса.

Мукоактивные препараты

Основным направлением действия препаратов данной группы является оптимизация реологических свойств секрета

Литература →
С. 52

дыхательных путей, что может способствовать восстановлению нарушенного МЦК. Однако, учитывая важную роль цилиарного аппарата эпителия в осуществлении МЦК, представляет интерес оценка влияния мукоактивных препаратов на частоту биения ресничек эпителия.

Ацетилцистеин. Данные о влиянии ацетилцистеина на ЧБР противоречивы. В некоторых исследованиях на животных [57, 58] было показано, что ацетилцистеин способен увеличивать ЧБР эпителия, в других исследованиях – что он существенно не влияет на ЧБР [58, 59]. Также имеются сведения и об угнетающем действии ацетилцистеина на ЧБР бронхиального и назального эпителия человека *in vitro* [60, 61]. В концентрации 20 мг/мл ацетилцистеин вызывал снижение ЧБР, а в концентрации 200 мг/мл – прекращал их биение. Однако этот эффект был полностью обратим при отмывании [61].

Карбоцистеин. Было показано, что при хроническом синусите карбоцистеин усиливает цилиарную активность эпителия [62].

Амброксол. В экспериментах на животных амброксол увеличивал ЧБР респираторного эпителия на 10,8% [63, 64]. Амброксол улучшает бронхиальный МЦК у больных астмой и хроническим бронхитом [65].

Гвайфенезин. В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев прием гвайфенезина в дозе 400 мг 5 раз в сутки в течение 7 дней существенно не изменял ни ЧБР назального эпителия, ни время сахаринового теста [66].

Таким образом, при назначении любых лекарственных препаратов, особенно назальных и ингаляционных форм, при заболеваниях респираторного тракта следует принимать во внимание воздействие этих веществ на мукоцилиарную систему. ☺

В библиотеку специалиста



Практическое руководство по детским болезням
(под общей редакцией В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцев)

Заболевания органов дыхания у детей
(под редакцией проф. Б.М. Блохина)

М: ИД «МЕДИПРАКТИКА-М», 2007. 616 с.

В данном томе многотомного руководства по детским болезням рассмотрены актуальные вопросы пульмонологии, систематизированные в виде современных представлений о заболевании органов дыхания. Приведены новейшие теоретические и клинические данные по анатомо-функциональной характеристике, этиологии, патогенезу, эпидемиологии, патоморфологии, патофизиологии, классификации заболеваний. Представлены методы диагностики и дифференциальной диагностики в детской пульмонологии. Даны практические рекомендации по лечению отдельных форм пульмонологических заболеваний и проведения реабилитационных мероприятий. Руководство иллюстрировано фотокопиями рентгенограмм, томограмм и др.

Данный том руководства по детским болезням представляет интерес для врачей-педиатров различных специальностей, хирургов, врачей пульмологов, рентгенологов, фтизиатров, врачей клинической ординатуры и интернатуры, студентов.



Литература

Н.А. ГЕППЕ, И.В. ОЗЕРСКАЯ

Факторы, влияющие на состояние цилиарного эпителия и мукоцилиарный клиренс

1. Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Алексеевская О.А. и др. Исследование цилиарной активности как метод экспертной оценки фармакологического воздействия на слизистую оболочку респираторного тракта // Российская ринология. 2008. № 2. С. 44–45.
2. Centanni S., Camporesi G., Tarsia P. et al. Effect of atropine on ciliary beat in human upper respiratory tract epithelial cells // Int. J. Tissue React. 1998. Vol. 20. № 4. P. 131–136.
3. Физиология человека: Учебник / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. М.: Медицина, 2003. 656 с.
4. Ingels K.J., Kortmann M.J., Nijziel M.R. et al. Factors influencing ciliary beat measurements // Rhinology. 1991. Vol. 29. № 1. P. 17–26.
5. Yager J., Chen T.M., Dulfano M.J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium // Chest. 1978. Vol. 73. P. 627–633.
6. Терентьева Ж.Н. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки носа у детей, больных бронхиальной астмой // Российская оториноларингология. 2004. Т. 1. № 8. С. 97–100.
7. Снецирева Н.Ю. Нарушения микробиоценоза и функциональные изменения органов дыхания у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и подходы к коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2009.
8. Акимов А.В. Клинико-функциональное обоснование радиоволновой хирургии вазомоторного ринита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2009.
9. Clary-Meinesz C., Mouroux J., Cosson J. et al. Influence of external pH on ciliary beat frequency in human bronchi and bronchioles // Eur. Respir. J. 1998. Vol. 11. № 2. P. 330–333.
10. Van de Donk H.J., Zuidema J., Merkus F.W. The influence of the pH and osmotic pressure upon tracheal ciliary beat frequency as determined with a new photo-electric registration device // Rhinology. 1980. Vol. 18. № 2. P. 93–104.
11. Luk C.K., Dulfano M.J. Effect of pH, viscosity and ionic-strength changes on ciliary beating frequency of human bronchial explants // Clin. Sci. (Lond.). 1983. Vol. 64. № 4. P. 449–451.
12. Chen B., Shaari J., Claire S.E. et al. Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis // Am. J. Rhinol. 2006. Vol. 20. № 3. P. 325–329.
13. Leopold P.L., O'Mahony M.J., Lian X.J. et al. Smoking is associated with shortened airway cilia // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 12. P. 8157.
14. Tamashiro E., Xiong G., Anselmo-Lima W.T. et al. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2009. Vol. 23. № 2. P. 117–122.
15. Zhou H., Wang X., Brighton L. et al. Increased nasal epithelial ciliary beat frequency associated with lifestyle tobacco smoke exposure // Inhal. Toxicol. 2009. Vol. 21. № 10. P. 875–881.
16. Пискунов Г.З., Васина Л.А., Анготоева И.Б. Влияние препарата Аквармарис на цилиарную активность реснитчатых клеток у больных полипозным риносинуситом // Российская ринология. 2008. № 2. С. 45–46.
17. Kim C.H., Hyun Song M., Eun Ahn Y. et al. Effect of hypo-, iso- and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells // Acta Otolaryngol. 2005. Vol. 125. № 12. P. 1296–1300.
18. Aivazis V., Bourli E., Maratou E. et al. Study of mucociliary clearance and peak nasal inspiratory flow rate in children with allergic rhinitis before and after therapy with natural cellulose powder // Nea PEDIATR. Chronica. 2005. № 5. P. 101–107.
19. Hermens W.A., Merkus F.W. The influence of drugs on nasal ciliary movement // Pharm. Res. 1987. Vol. 4. № 6. P. 445–449.
20. Mickenhagen A., Siefer O., Neugebauer P. et al. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells // Laryngorhinootologie. 2008. Vol. 87. № 1. P. 30–38.
21. Rizzo J.A., Medeiros D., Silva A.R. et al. Benzalkonium chloride and nasal mucociliary clearance: a randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial // Am. J. Rhinol. 2006. Vol. 20. № 3. P. 243–247.
22. Bernstein I.L. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. Pt. 1. P. 39–44.
23. Batts A.H., Marriott C., Martin G.P. et al. The effect of some preservatives used in nasal preparations on the mucus and ciliary components of mucociliary clearance // J. Pharm. Pharmacol. 1990. Vol. 42. № 3. P. 145–151.
24. Васина Л.А. Влияние местных сосудосуживающих препаратов на мукоцилиарный транспорт полости носа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
25. Hofmann T., Gugatschga M., Koidl B., Wolf G. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro // Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2004. Vol. 130. № 4. P. 440–445.
26. Ho C.Y., Wu M.C., Lan M.Y. et al. In vitro effects of preservatives in nasal sprays on human nasal epithelial cells // Am. J. Rhinol. 2008. Vol. 22. № 2. P. 125–129.
27. Song X.H., Zhang L., Han D.M. et al. Effects of oxymetazoline hydrochloride on ex vivo human nasal cilia movement measured with high-speed digital microscopy // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2008. Vol. 43. № 4. P. 268–271.
28. Zhang L., Han D., Song X. et al. Effect of oxymetazoline on healthy human nasal ciliary beat frequency measured with high-speed digital microscopy and mucociliary transport time // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2008. Vol. 117. № 2. P. 127–133.
29. Hofmann T., Wolf G., Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa // Laryngorhinootologie. 1995. Vol. 74. № 9. P. 564–567.
30. Субботина М.В., Холбоева Б.А. Влияние препаратов, применяемых для топической терапии ринитов, на состояние мукоцилиарного транспорта носовой полости здоровых людей // Российская ринология. 2008. № 2. С. 46–47.
31. Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro // Rhinology. 1993. Vol. 31. № 4. P. 151–153.
32. Agu R.U., Jorissen M., Willems T. et al. Effects of pharmaceutical compounds on ciliary beating in human nasal epithelial cells: a comparative study of cell culture models // Pharm. Res. 1999. Vol. 16. № 9. P. 1380–1385.
33. Alberty J., Stoll W. The effect of antiallergic intranasal formulations on ciliary beat frequency of human nasal epithelium in vitro // Allergy. 1998. Vol. 53. № 10. P. 986–989.
34. Su X.Y., Li Wan Po A. The effect of some commercially available antihistamine and decongestant intra-nasal formulations on ciliary beat frequency // J. Clin. Pharm. Ther. 1993. Vol. 18. № 3. P. 219–222.
35. Merkus F.W., Schüsler-van Hees M.T. Influence of levocabastine suspension on ciliary beat frequency and mucociliary clearance // Allergy. 1992. Vol. 47. № 3. P. 230–233.



36. Jaffuel D. et al. Corticoid therapy and bronchial inflammation in asthma. The use of bronchial biopsy // *Rev. Mal. Respir.* 1998. Vol. 15. № 3. P.225–238.
37. Козлов В.С., Державина Л.Л., Крамной А.И. Клинико-функциональные параллели при лечении аллергического ринита мометазоном фууроатом // *Вестн. оториноларингологии.* 2006. № 2. С. 44–48.
38. Hofmann T., Wolf G., Koidl B. Effect of topical corticosteroids and topical antihistaminics on ciliary epithelium of human nasal mucosa in vitro // *HNO.* 1998. Vol. 46. № 2. P. 146–151.
39. Пискунов Г.З., Алексеевская О.А. Воздействие Синупрета на двигательную активность цилиарного аппарата при полипозном риносинусите // *Российская ринология.* 2008. № 2. С. 45.
40. Пискунов Г.З., Алексеевская О.А. Воздействие фенспирида на двигательную активность цилиарного аппарата после острого риносинусита // *Российская ринология.* 2008. № 2. С. 45.
41. Bennett W.D. Effect of beta-adrenergic agonists on mucociliary clearance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 110. Suppl 6. P. 291–297.
42. Bennett W.D., Almond M.A., Zeman K.L. et al. Effect of salmeterol on mucociliary and cough clearance in chronic bronchitis // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 19. № 2. P. 96–100.
43. Matthys H., Daikeler G., Krauss B. et al. Action of tulobuterol and fenoterol on the mucociliary clearance // *Respiration.* 1987. Vol. 51. № 2. P. 105–112.
44. Di Benedetto G., Manara-Shediak F.S., Mehta A. The effect of dibutyl-cyclic AMP on the ciliary activity of human respiratory epithelium in vitro // *Proceedings of the physiological society. St. George's meeting,* 3–4 Nov. 1989.
45. Song X.H., Zhang L., Han D.M. et al. Effects of ephedrine on human nasal cilia movement measured with high-speed digital microscopy // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2006. Vol. 41. № 8. P. 583–586.
46. Zhang L., Han D., Song X. et al. Effects of ephedrine on human nasal ciliary beat frequency // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2008. Vol. 70. № 2. P. 91–96.
47. Piatti G., Ceriotti L., Cavallaro G. et al. Effects of zafirlukast on bronchial asthma and allergic rhinitis // *Pharmacol. Res.* 2003. Vol. 47. № 6. P. 541–547.
48. Rutland J., Griffin W., Cole P.J. An in vitro model for studying the effects of pharmacological agents on human ciliary beat frequency: effects of lignocaine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982. Vol. 13. P. 679–683.
49. Mallants R., Jorissen M., Augustijns P. Beneficial effect of antibiotics on ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells exposed to bacterial toxins // *J. Pharm. Pharmacol.* 2008. Vol. 60. № 4. P. 437–443.
50. Tsang K.W., Rutman A., Kanthakumar K. et al. The effects of low concentrations of antibiotics on epithelial damage caused by non-typable *Haemophilus influenzae* and bacterial morphology // *J. Antimicrob. Chemother.* 1995. Vol. 36. № 3. P. 545–549.
51. Takeyama K., Tamaoki J., Chiyotani A. et al. Effect of macrolide antibiotics on ciliary motility in rabbit airway epithelium in-vitro // *J. Pharm. Pharmacol.* 1993. Vol. 45. № 8. P. 756–758.
52. Tamaoki J., Chiyotani A., Sakai N. et al. Effect of erythromycin on ciliary motility in rabbit airway epithelium in vitro // *J. Antimicrob. Chemother.* 1992. Vol. 29. № 2. P. 173–178.
53. Gosepath J., Grebneva N., Mossikhin S. et al. Topical antibiotic, antifungal, and antiseptic solutions decrease ciliary activity in nasal respiratory cells // *Am. J. Rhinol.* 2002. Vol. 16. № 1. P. 25–31.
54. Субботина М.В., Дудкин С.В. Влияние фузафунгина на мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки носа здоровых людей // *Concilium medicum.* 2009. Т. 11. № 11. С. 40–44.
55. Hofmann T., Reinisch S., Gerstenberger C. et al. Influence of topical antifungal drugs on ciliary beat frequency of human nasal mucosa: an in vitro study // *Laryngoscope.* 2010. Vol. 120. № 7. P. 1444–1448.
56. Hofer E., Neher A., Schrott-Fischer A. et al. Influence of amphotericin B on the ciliary beat frequency of nasal mucosa // *Laryngoscope.* 2004. Vol. 114. № 11. P. 1964–1966.
57. Tomkiewicz R.P., App E.M., De Sanctis G.T. et al. A comparison of a new mucolytic N-acetylcysteine L-lysinate with N-acetylcysteine: airway epithelial function and mucus changes in dog // *Pulm. Pharmacol.* 1995. Vol. 8. № 6. P. 259–265.
58. Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways // *Arzneimittelforschung.* 1978. Vol. 28. № 2. P. 250–254.
59. Iravani J., Melville G.N. Effects of drugs and environmental factors on ciliary movement // *Respiration.* 1975. Vol. 32. № 2. P. 157–164.
60. Low P.M., Dulfano M.J., Luk C.K. et al. Effect of N-acetylcysteine on the ciliary beat frequency of human bronchial explants // *Ann. Allergy.* 1985. Vol. 54. № 4. P. 273–275.
61. Stafanger G., Bisgaard H., Pedersen M. et al. Effect of N-acetylcysteine on the human nasal ciliary activity in vitro // *Eur. J. Respir Dis.* 1987. Vol. 70. № 3. P. 157–162.
62. Ohashi Y., Nakai Y., Sugiura Y. et al. Effect of S-carboxymethylcysteine on ciliary activity in chronic sinusitis // *Rhinology.* 1993. Vol. 31. № 3. P. 107–111.
63. Disse B.G., Ziegler H.W. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments // *Respiration.* 1987. Vol. 51. Suppl. 1. P. 15–22.
64. Iravani J., Melville G.N. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs // *Respiration.* 1974. Vol. 31. P. 350–357.
65. Солопов В.Н., Колганова Н.А. Влияние Ласольвана на мукоцилиарный транспорт у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Клиническая медицина.* 1988. № 3. С. 45–47.
66. Sisson J.H., Yonkers A.J., Waldman R.H. Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers // *Chest.* 1995. Vol. 107. № 3. P. 747–751.

Н.А. ГЕППЕ, Н.А. СЕЛИВЕРСТОВА, М.Г. УТЮШЕВА

Современные методы лечения кашля при острых респираторных заболеваниях у детей

1. Proud D. Upper airway viral infections // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 21. № 3. P. 468–473.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2008.
3. Brunetti L., Colazzo D., Francavilla R., Tesse R., De Sario V., Lor M., Armenio L. The role of pulmonary infection in pediatric asthma // *Allergy Asthma Proc.* Vol. 28. 2007. № 2. P. 190–193.
4. Херападаки П., Пападопулос Н.Г. Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. № 2. P. 438–445.
5. Царев С.В., Хаутов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // *Российский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 2. С. 136–139.
6. Sevin C.M., Peebles R.S. Jr. Infections and asthma: new insights into old ideas // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. № 8. P. 1142–1154.
7. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // *Lancet.* 2010. Vol. 376. Issue 9743. P. 826–834.