

*Е.Ю. Радциг<sup>1</sup>, М.Р. Богомильский<sup>1</sup>, Е.Л. Лаберко<sup>1</sup>, Н.В. Ермилова<sup>2</sup>*

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

<sup>1</sup>Кафедра оториноларингологии педиатрического факультета (зав. – член-корр. РАМН, проф., д.м.н. М.Р. Богомильский) ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России,

<sup>2</sup>Детская городская поликлиника № 99 г. Москвы

**В статье описаны возрастные особенности строения слизистой оболочки полости носа у детей разных возрастных групп и механизмы, обеспечивающие защиту верхних дыхательных путей от различных патогенов, поллютантов и аллергенов. Представлены собственные цитоморфоло-**

### ***Контактная информация:***

***Радциг Елена Юрьевна*** – д.м.н., проф. каф. оториноларингологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

**Адрес:** 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

**Тел.:** (495) 959-87-58, **E-mail:** Radtsig\_e@rsmu.ru

Статья поступила 7.06.12, принята к печати 20.06.12.

гические данные. Сделан акцент на возможностях ингаляционного метода введения различных лекарственных средств в организм при различных формах ринита. Представлены результаты оценки эффективности применения масла «Дыши» в комплексной терапии острого инфекционного ринита у детей и подростков, а также как средства монотерапии. Описаны возможности ингаляций комплексом эфирных масел для профилактики сезонного всплеска заболеваемости ОРВИ у детей и подростков, в том числе и в организованных детских коллективах.

**Ключевые слова:** мерцательный эпителий, слизистая оболочка полости носа, возрастные особенности строения, острый инфекционный ринит у детей и подростков, ингаляционный способ введения лекарственных веществ, комплекс эфирных масел, масло «Дыши».

Authors describe both age peculiarities of nasal mucosa in different age groups of children and mechanisms, protecting upper airways from different pathogens, pollutants and allergens and present proper cytomorphologic data. Advantages of inhaled forms of different medicaments in different variants of rhinitis are emphasized. Authors estimated efficacy of «Dyshi» («Breathe») composition of essential oils both in complex therapy of acute infectious rhinitis in children and adolescents and as monotherapy of rhinitis. Advantages of composition of essential oils inhalation for prophylaxis of seasonal rhinitis outbreak in children and adolescents, including children in schools and kindergartens, are described.

**Key words:** ciliated epithelium, nasal mucosa, age peculiarities, acute infectious rhinitis in children and adolescents, inhaled medicaments, «Dyshi» («Breathe») composition of essential oils.

Слизистой оболочке (СО) полости носа как первому барьеру между окружающей средой и организмом отводится главенствующая роль в защите верхних дыхательных путей от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Согревая и увлажняя вдыхаемый воздух, СО также является фильтром, формирующим защиту организма от различных патологических агентов (вирусных и/или бактериальных), аллергенов и поллютантов [1–3]. Ведущая роль в этом процессе принадлежит процессу очищения СО полости носа от осевших на поверхности веществ/субстанций еще до момента их адгезии, называемому мукоцилиарным клиренсом [1, 4].

СО полости носа имеет послойную организацию: поверхностный эпителий на базальной пластинке и собственный слой.

Поверхностный слой является псевдомного-слойным цилиндрическим эпителием, носящим название мерцательного, и представлен 4 видами клеток: реснитчатыми, бокаловидными, вставочными, базальными (рис. 1).

Реснитчатые клетки содержат на апикальном крае 50–200 ворсинок длиной 5–8 мкм, толщиной 0,3–0,5 мкм, совершающих колебательные рит-

мичные движения. Каждая ворсинка имеет двигательный аппарат – аксонему, которая состоит из 9 пар (дуплетов) микротрубочек из белка динеина.

Бокаловидные клетки представляют собой модифицированные цилиндрические эпителиальные клетки и являются одноклеточными железами, которые продуцируют вязкий слизистый секрет.

Вставочные клетки имеют на своей поверхности 200–500 микроворсинок и участвуют в продукции и всасывании перилимфарной жидкости за счет многократного увеличения площади поверхности.

Базальные клетки являются примитивно организованными предшественниками остальных клеток СО, из них в процессе дифференцировки образуются реснитчатые и бокаловидные клетки [3].

Собственный слой включает железистые структуры и сосудистую сеть. Железы имеют трубчатую альвеолярную организацию, расположены в среднем слое собственной пластинки и продуцируют как серозный, так и слизистый секрет.

Сосудистая сеть представлена пещеристыми венозными сплетениями с находящимися на поверхности более мелкими и залегающими глубже более крупными сосудами, содержащими мышечные волокна и способными менять свой просвет, обеспечивая значительное изменение толщины всего слизистого слоя.

В собственном слое содержатся также тучные клетки, тканевые макрофаги, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, плазматические клетки, фибробласты, фиброциты, гистиоциты и дендритические клетки, количество и соотношение которых меняется в зависимости от стадии воспалительного процесса [3].

Возрастные особенности строения СО полости носа были определены В.В. Петровым и соавт. [2] на основании морфометрических исследова-

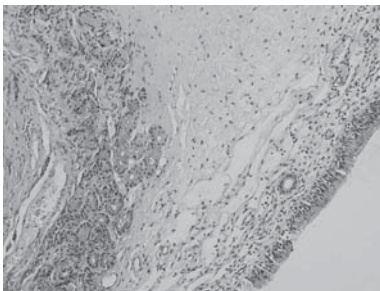


Рис. 1. Микропрепарат нормальной СО полости носа. Окраска эозином и гематоксилином, световой микроскоп, ув. 100.

ний. Анализ полученных данных позволил сделать вывод о неустойчивости системы полости носа у детей из-за продолжающегося в процессе онтогенеза неравномерного по срокам, темпам и дифференцировке морфофункциональных структур роста, а следовательно, о несовершенстве защитных свойств СО носа перед потенциальной угрозой. В связи с этим были выделены «критические» возрастные периоды, когда несовершенство защитных механизмов СО особенно выражено: период новорожденности, грудной и ранний детский возраст.

Из наиболее значимых отличий строения СО полости носа у детей грудного возраста от других возрастных групп назовем особенность организации железистых структур с резким преобладанием слизистого компонента над серозным. Представительство кавернозной ткани на нижней носовой раковине минимально. Эти гистологические нюансы сказываются на особенностях течения воспалительных заболеваний и приводят к obturации полости носа слизистым секретом и отсутствию выраженного эффекта от применения назальных деконгестантов [2].

Клетки мерцательного эпителия покрыты слизью, состоящей из двух слоев – перифилиарной жидкости и собственно слизистого слоя. Перифилиарная жидкость имеет минимальные значения вязкости, и движение ресничек в этой

среде не встречает сопротивления. Слизистый слой состоит преимущественно из мукополисахаридов высокой и низкой плотности, соединенных поперечными межмолекулярными связями, соотношение между которыми и определяет вязкоэластичные свойства слизи. Общая толщина слоя носового секрета не превышает 5–10 мкм [1].

Благодаря перекрестным межмолекулярным связям молекул гликопротеидов, реологические свойства слизи определяются как вязкоэластичность, то есть обладание свойствами как жидкости, так и твердых тел. Эластичность – способность материала накапливать энергию, направленную на его деформацию или движение. Вязкость – способность материала поглощать энергию, направленную на его движение. Вязкость уменьшается вместе с ростом силы воздействия. Слизь отвечает на воздействие, деформируясь, подобно твердым телам, последующей вязкоэластичной деформацией и затем переходя в состояние неменяющегося тока, при котором уровень деформации является константой [9].

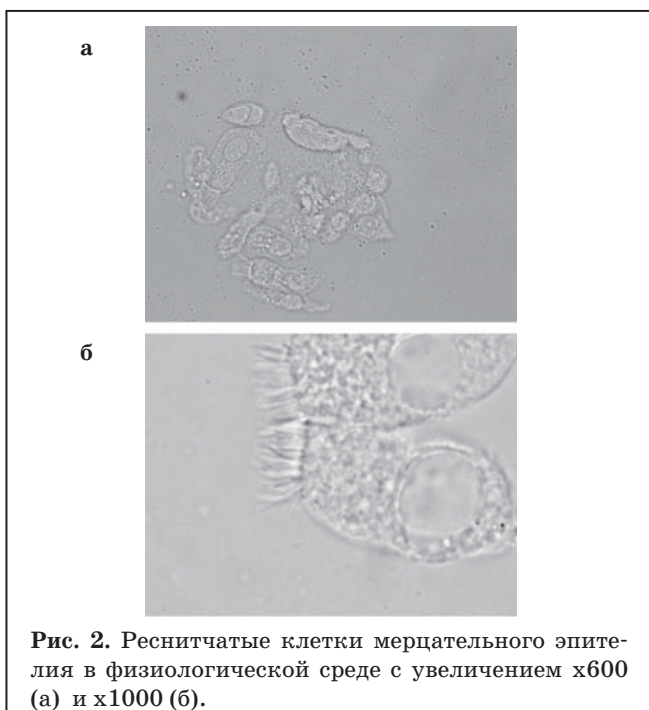
Вопрос о причинах и механизмах нарушения мукоцилиарного клиренса до сих пор остается открытым и малоизученным. Ряд авторов полагает, что причина нарушений функции мукоцилиарного транспорта кроется не в поражении ресничек мерцательного эпителия вследствие патологического процесса, а в нарушении реологических

свойств слизи (таких, как вязкость, эластичность, адгезивная способность), которые определяются составом слизи, ее гидратацией, что влияет на взаимодействие реснички с гелевым компонентом слизи на поверхности [13].

По данным литературы, одним из ключевых моментов в развитии воспалительных заболеваний полости носа является недостаточность двигательной активности цилиарного аппарата [3, 7].

Цилиарный аппарат представлен апикальным концом реснитчатой клетки с расположенными там ресничками, совершающими колебательные движения, направленные в сторону носоглотки на всех участках (кроме передних отделов полости носа приблизительно на протяжении 1 см, где работа ресничек направлена в сторону преддверия носа). В норме реснички мерцательного эпителия совершают синхронные колебательные движения, состоящие из двух фаз: 1-я – ударная, или эффективная, фаза, при которой реснички совершают гребок и приводят к перемещению слизи (ресничка при этом ригидна и находится в выпрямленном состоянии, касаясь верхушкой слизистого слоя и создавая большее давление на слизь); 2-я – возвратная фаза, при которой реснички в расслабленном состоянии возвращаются на исходную позицию для последующего замаха, испытывая при этом минимум сопротивления со стороны перилиарной жидкости [3].

В течение жизни СО носа человека подвергается влиянию фармакологических препаратов, относящихся к разным классам лекарственных средств. Однако токсическое влияние на мерцательный эпителий зависит не только от основного действующего вещества, но и от вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.



**Рис. 2.** Реснитчатые клетки мерцательного эпителия в физиологической среде с увеличением х600 (а) и х1000 (б).

Нарушение по тем или иным причинам нормального функционирования цилиарного аппарата носит название «цилиотоксичность», что проявляется в снижении частоты биения ресничек, вплоть до полного прекращения их биения. Этот термин был впервые применен шведским исследователем Т. Dalhamn в 1967 г. [8].

Частота биения ресничек мерцательного эпителия определяется с помощью компьютерного параметрирования заснятого видеокамерой, подсоединенной к световому микроскопу, видеофрагмента работы ресничек мерцательного эпителия, помещенного на предметное стекло (рис. 2). С этой целью методом неинвазивной биопсии забирается небольшой участок СО полости носа и помещается в физиологическую среду для поддержания жизнеспособности клеток [9].

Снижение частоты биения ресничек приводит к снижению функции мукоцилиарного транспорта, которая может быть определена измерением сахаринового времени, самым технически простым и в то же время диагностически достоверным методом исследования транспортной функции мерцательного эпителия [10]. В литературе описана степень угнетения работы мерцательного эпителия СО полости носа после воздействия различных лекарственных препаратов: интраназальных противоаллергических [11], деконгестантов [12, 13], антимикробных препаратов [14, 15], анестетиков [16], топических глюкокортикостероидов [12]. Следует также отметить, что угнетение мукоцилиарного транспорта зависит от концентрации действующего вещества [17] и от содержания дополнительных компонентов, в частности консервантов [13].

Таким образом, следует уделять особое внимание безопасности и риску токсического влияния на СО полости носа со стороны интраназальных препаратов при применении их у детей. Назначая эти препараты, необходимо соотносить возможные нежелательные эффекты с выраженностью положительного эффекта от их применения.

А можем ли мы отказаться от использования интраназальных форм лекарственных веществ (ЛВ) при лечении различных видов ринита? Альтернативными способами введения ЛВ в организм могут служить системный (связанный с возможным развитием побочных или нежелательных эффектов со стороны пищеварительной системы) или аэрозольный способы.

Аэрозольный способ введения ЛВ наиболее физиологичен, особенно в детском возрасте. Создается высокая концентрация действующего вещества непосредственно в очаге воспаления, оно накапливается в подслизистом слое в неизменном виде, так как поступает в организм, минуя печень. Более быстрое и интенсивное всасывание позволяет уменьшить дозу вводимого ЛВ.

Какие виды ЛВ, применяемых для лечения ринита, могут использоваться для ингаляций? При различных формах аллергического ринита мы можем применять ингаляционные кромоны и кортикостероиды. При простом инфекционном рините с давних времен широко используются ароматические масла. Особенности ароматерапии при патологии верхних дыхательных путей посвящены многочисленные статьи и монографии.

Одним из таких препаратов является масло «Дыши» (компания АКВИОН, Россия) – композиция натуральных эфирных масел, обладающих антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным, болеутоляющим, тонизирующим, иммуномодулирующим действием и облегчающих дыхание при рините (см. таблицу).

Масло «Дыши» удобно в применении, так как применяется в виде пассивных ингаляций и не требует закапывания в носовую полость. Эффективность масла «Дыши» при остром инфекционном рините на фоне ОРВИ у детей была оценена в выборке из 30 детей в возрасте от 3 до 15 лет. Среди них было 11 (37%) мальчиков и 19 (63%) девочек, средний возраст составил 8 лет 7 мес.

Пациенты начинали получать масло «Дыши» в качестве монотерапии. Схема приема: 3 раза в день наносить 2–3 капли масла «Дыши» на салфетку и класть ее рядом с ребенком, курс приема – 7 дней. Для объективизации оценки лечения использовали 5-балльную шкалу: 0 баллов – отсутствие, а 5 баллов – максимальная выраженность каждого из оцениваемых симптомов.

После недельного курса лечения оказалось, что в качестве монотерапии масло «Дыши» применялось у 7 (23%) детей. Остальные дополнительно использовали различные топические деконгестанты для купирования заложенности носа в вечернее и ночное время. Эффективность масла «Дыши» в составе комплексной и в качестве монотерапии представлена на рис. 3–6.

Переносимость препарата у всех детей была хорошей, ни у одного ребенка не отмечено побочных или нежелательных реакций на фоне приема препарата.

На фоне монотерапии с применением масла «Дыши» наблюдалось снижение на 70% отека СО полости носа, нарушения носового дыхания – на 58%, гиперемии СО полости носа – на 82% и количества выделений из носа – на 82%. Данный комплекс эфирных масел обладает достаточной эффективностью при острых инфекционных ринитах у детей и одновременно лишен отрицательных свойств сосудосуживающих препаратов, вводимых в виде капель или спреев в носовую полость. Применение масла «Дыши» в составе комплексной терапии позволило ограничить использование топических деконгестантов для купирования заложенности носа и использовать их только в вечернее и ночное время в случае сохранения зало-

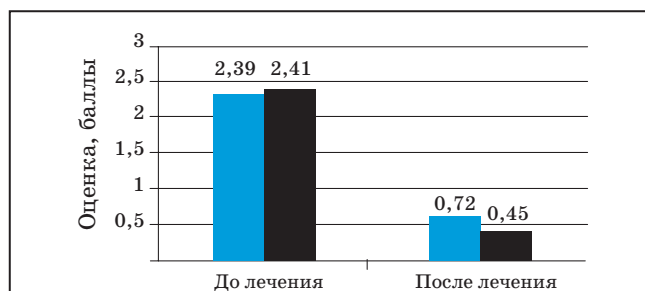


Рис. 3. Динамика показателя «отек СО полости носа» у больных, получающих масло «Дыши» в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами.

Здесь и на рис. 4–6: 1-й столбик – «Дыши», 2-й столбик – комплекс.

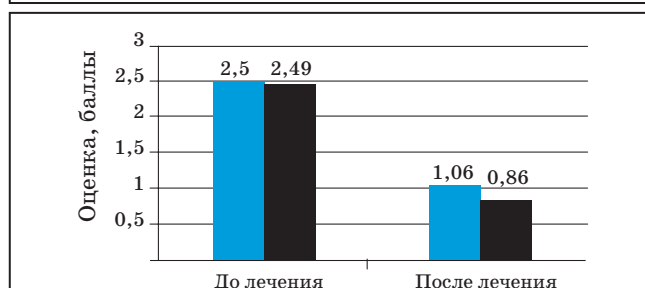


Рис. 4. Динамика показателя «нарушение носового дыхания» у больных, получающих масло «Дыши» в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами.

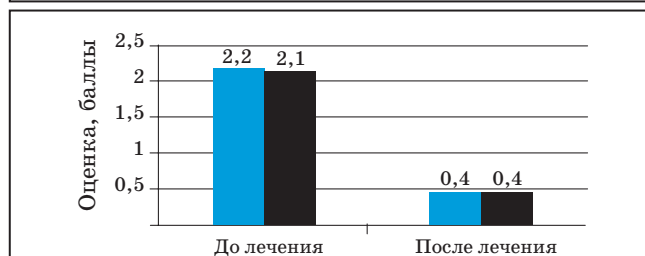


Рис. 5. Динамика показателя «гиперемия СО полости носа» у больных, получающих масло «Дыши» в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами.

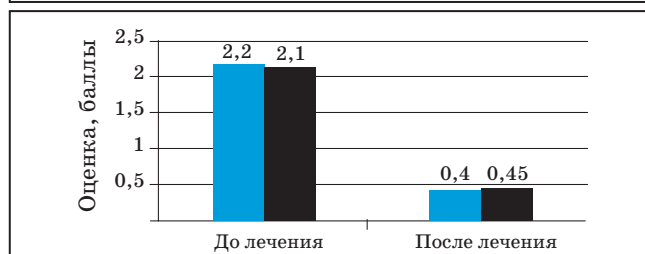


Рис. 6. Динамика показателя «выделения из носа» у больных, получающих масло «Дыши» в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами.

женности носа. Таким образом, масло «Дыши» рекомендуется применять у детей с ринитом на фоне ОРВИ в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии.



Таблица

## Состав масла «Дыши»

Компоненты	Доля, %	Действие
Масло мятное (без ментола)	35,45	Болеутоляющий, дезодорирующий и легкий антисептический эффект; улучшение носового дыхания с помощью воздействия на рецепторы СО полости носа
Масло эвкалиптовое	35,45	Один из сильнейших антисептиков в группе эфирных масел, широко используется в составах различных ингаляций, применяемых при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, оказывает иммуностимулирующее действие
Масло каепутовое	18,5	Легкое болеутоляющее, антимикробное, противоневралгическое, потогонное, антигельминтное, отхаркивающее, противовоспалительное, тонизирующее действие; активность в отношении <i>S. aureus</i>
Левоментол	4,1	Умеренное спазмолитическое действие, уменьшение выраженности симптомов острого ринита, фарингита, ларингита и бронхита
Масло винтергриновое	3,7	Противовоспалительный и тонизирующий эффекты
Масло можжевельное	2,7	Противомикробное действие
Масло гвоздичное	0,1	Антисептическое, болеутоляющее и противовоспалительное действие

Использование смеси эфирных масел в виде ингаляций открывает новые возможности и в профилактике ОРВИ [18]. С методологической точки зрения это можно назвать коллективной «пассивной» (т.е. не требующей применения специальной аппаратуры) ингаляцией. Существует несколько вариантов применения масла «Дыши» в организованных детских коллективах:

1) 5–6 капель масла капнуть в чашу аромалампы, предварительно заполненную водой. Снизу чаши ставится свеча-таблетка, пламя которой нагревает воду, и происходит медленное испарение масла;

2) 5–6 капель препарата капнуть в небольшой керамический сосуд (или нанести на вату) и рас-

положить на радиаторе. Тепло испарит эфирное масло и распространит по комнате;

3) 5–6 капель препарата капнуть в небольшое количество воды, затем этот раствор разбрызгать с помощью пульверизатора по комнате за 1–2 мин до прихода детей.

Сеанс ароматерапии лучше всего проводить в течение 10–15 мин 1 раз в день на протяжении всего эпидемиологического периода ОРВИ.

Ингаляционный способ введения ЛВ является самым физиологичным и доступным в применении у детей всех возрастных групп как с лечебной, так и с профилактической целью при ОРВИ и коллективно, и индивидуально.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рихельманн Г., Лопатин А.С. Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка. Рос. ринология. 1994; 4: 33–47.
2. Петров В.В., Молдавская А.А., Аведисян В.Э. Морфогенез слизистой оболочки полости носа человека в раннем постнатальном онтогенезе и его клинические аспекты. Астрахань: Издательство АГМА, 2007.
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 800 с.
4. Sleigh MA, Blake JR, Liron N. The propulsion of mucus by cilia. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137: 726–741.
5. King M, Rubin BK. Rheology of airway mucus: relationship with clearance function. In: Airway Secretion: Physiological Bases for the Control of Mucous Hypersecretion. Eds. Takishima T, Shimura S. New York, Marcel Dekker, 1994: 283–314.
6. King M. Experimental models for studying mucociliary clearance. Eur. Respir. J. 1998; 11: 222–228.
7. Сагалович Е.М. Физиология и патофизиология верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1967: 328 с.
8. Dalhamn T, Holma B, Tomenius L. In vitro studies of the ciliotoxic action of ethanol vapour in relation to its concentration in tracheal tissue. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh). 1967; 25 (2): 272–280.
9. Rutland J, Cole PJ. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. Thorax. 1981; 36 (9): 654–658.
10. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. Acta Otolaryngol. 1981; 91 (3–4): 297–303.
11. Alberty J, Stoll W. The effect of antiallergic intranasal formulations on ciliary beat frequency of human nasal epithelium in vitro. Allergy. 1998; 53 (10): 986–989.
12. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0,9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. Laryngoscope. 2002; 112 (2): 320–325.
13. Michenhagen A, Siefer O, Neugebauer P, Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells. Laryngorhinootologie. 2008; 87 (1): 30–38.
14. Gosepath J, Grebneva N, Mossikhin S, Mann WJ. Topical antibiotic, antifungal, and antiseptic solutions decrease ciliary activity in nasal respiratory cells. Am. J. Rhinol. 2002; 16 (1): 25–31.
15. Remigius UA, Jorissen M, Willems T, Kinget R. Mechanistic appraisal of the effects of some protease inhibitors on ciliary beat frequency in a sequential cell culture system of human nasal epithelium. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2003; 55 (3): 283–289.
16. Boek WM, Romeijn SG, Graamans K, Verhoef JC. Validation of animal experiments on ciliary function in vitro. I. The influence of substances used clinically. Acta Otolaryngol. 1999; 119 (1): 93–97.
17. Zhang L, Han D, Song X, Wang K. 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; 117 (2): 127–133.
18. Ермилова Н.В., Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р. Использование ингаляций комплексом эфирных масел для профилактики и терапии симптомов ОРВИ у детей. Вестн. оториноларингологии. 2010; 5: 68–70.