

УДК 612.28.815

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**М.Ю. Гуцин¹, Т.Г. Бархина¹, С.А. Гуменюк¹,
С.А. Польшер², В.Е. Голованова²**

¹НИИ Морфологии человека РАМН, Москва

²Институт иммунологии ФМБА России, Москва

На базе отделения «Бронхиальная астма» ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и в ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН проведено углубленное комплексное клиничко-лабораторное, аллергологическое, иммунологическое и морфо-функциональное обследование больных в возрасте от 14 до 65 лет. В зависимости от возраста и особенностей клинического течения аллергического ринита и бронхиальной астмы пациенты были распределены в группы. Выявлен комплекс данных, свидетельствующих о единстве механизмов развития аллергического воспаления и гиперреактивности дыхательного тракта при АР и БА. Представлен анализ подростковой БА. Показано, что своевременное назначение базисной терапии и раннее проведение АСИТ способствует скорейшей морфологической регенерации эпителия слизистых оболочек дыхательных путей.

Ключевые слова: *дыхательные пути, аллергический ринит, бронхиальная астма, клиника, морфология.*

Введение. В структуре патологии дыхания ведущее место занимают аллергические заболевания, причем, в этих процессах участвуют как верхние так и нижние дыхательные пути [1; 7; 11; 17]. Несмотря на то, что первоначальная встреча с аллергеном происходит на слизистой оболочке носа, дальнейшая динамика заболеваний аллергического ринита и бронхиальной астмы распространяется на весь дыхательный тракт.

В мире отмечается постоянный рост пациентов с данными заболеваниями, распространяется их негативное влияние на качество жизни, снижается работоспособность, успеваемость в учебе, вовлекаются в патологический процесс другие органы и системы [16]. Все это ставит изучаемые аспекты в ряд социально значимых проблем 21 века.

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) сходные аллергические заболевания, в основе которых лежит неадекватный ответ дыхательных путей на чужеродный элемент (аллерген). Гипертрофированный ответ приводит к усиленному выбросу медиаторов воспаления, приводящих к клиническим проявлениям (снижение скорости воздушного потока и затруднению прохождения его по дыхательным путям, гиперпродукция секрета, спазм дыхательной

мускулатуры) [5; 14]. Чужеродность аллергена определяется индивидуальными специфичными особенностями человека; природа этого определения (на свой/чужой) остается до конца невыясненной [1; 10; 11].

Основными функциями полости носа являются транспортирование воздуха в дыхательный тракт, согревание, увлажнение и очищение вдыхаемого воздуха. Следует также отметить, что гистоархитектоника носа отличается сложностью и вариабельностью, и при этом непосредственно ответственна за аэродинамические свойства полости носа и регуляцию воздушного потока [8].

Однако, циторецепция аллергена клетками слизистой оболочки носа изучена очень слабо. Важными этапами этого процесса является: динамика активности мукоцилиарного транспорта и исследование секреторной способности слизистой оболочки носа [3; 6; 12]. Учитывая, что эндоназальный кровоток существенно нарушается и при других воспалительных заболеваниях, клинко-морфологическая дифференциальная диагностика заболеваний носа является необходимой и актуальной.

Повторяющиеся и затяжные ОРВИ, гиподиагностика аллергических заболеваний, ухудшающаяся экология, появление на свет новых аллергенов приводят в детском возрасте к возникновению АР, а в подростковом периоде, за счет его возрастных особенностей к возможной трансформации в БА [2; 4; 13]. Все эти предпосылки побудили нас исследовать морфологию полости носа и бронхов при АР и БА в сравнительном аспекте. Следует также отметить, что в подростковом возрасте наиболее тесно выявляется взаимосвязь АР и БА. Однако, механизмы этих явлений недостаточно изучены.

Методика. Проведены эпидемиологические исследования, анализ амбулаторных карт пациентов разных возрастных групп. Изучены причины начала заболевания и особенностей клинического течения, результаты клинко-лабораторных и функциональных исследований, обращаемость за медицинской помощью, сроки установления диагноза АР и БА, объем и адекватность проводимой стандартной терапии. В зависимости от возраста и особенностей клинического течения АР и БА, пациенты были распределены по группам. В работе были использованы клинко-лабораторные, функциональные, рентгенологические и инструментальные методы исследования, ретроспективный анализ медицинской документации, аллергологические, иммунологические методы, включающие в себя стандартную иммунограмму, определение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови – (Т3, Т4, ТГ, инсулин, кортизол, тестостерон, СТГ, ТПО, ТТГ, АКТГ), радиоиммунологическим и иммуноферментным методами.

Провокационный назальный и ингаляционный тесты с карбахололином проводили в соответствии с существующими стандартами. Морфологическое исследование соскобов полости носа (ССПН), бронхоальвеолярных лаважей (БАЛ) выполнено с помощью сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии (СЭМ, ТЭМ) по общепринятым методикам и при изучении полутонких срезов (ПТС). ПТС получены на ультратоме LKB (Швеция) и окрашивались комбинированным методом метиленовым синим – азур II – основным фуксином.

Специфическое аллергологическое обследование больных включало сбор аллергоанамнеза, постановку кожных prick – тестов с атопическими аллергенами, определение содержания аллергенспецифических IgE – антител к основным группам небактериальных аллергенов в сыворотке крови. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) проводилась в условиях стационара ускоренным методом аллергенами *Dermatophagoides pteronissinus*. Средняя суммарная доза составила 6000 PNU на 1 курс АСИТ. Оценка клинической эффективности проводилась после окончания каждого курса по общепринятым стандартам, морфологическая оценка (повторное исследование ССПН) проводилась только после окончания 3-го курса АСИТ. Данные были проанализированы с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). При статистическом анализе результатов был выбран 5%-ный уровень значимости.

Результаты и обсуждение. Все больные были разделены на четыре группы: 1 группу составили 195 (21%) больных, страдающих только АР; 2 группу составили 250 (27%) больных, страдающих только БА; 3 группа включала 425 (46%) больных, имевших сочетанную форму АР и БА. 4 группу составили 57 подростков с АР и БА (6%). По социальному положению, среди пациентов преобладали служащие и учащиеся.

По результатам ретроспективного анализа у лиц подросткового возраста чаще встречается атопическая форма БА (88,2%). Дебют БА в подростковом возрасте происходит у 73,8% в возрасте до 15 лет. Установлено, что у подростков преобладает средняя степень тяжести БА (40,3%), легкая степень тяжести наблюдалась у 32,8%, а тяжелое течение заболевания у 26,9%. У взрослых больных (от 20 до 55 лет) 20%, 50%, 30% соответственно. Среди сопутствующих заболеваний БА у половины больных преобладают болезни ЖКТ, эндокринной системы, вегето-сосудистая дистония (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у обследованных групп больных

Заболевания	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
-------------	----------	----------	----------	----------

	n=195	n=250	n=425	n=57
	%	%	%	%
Заболевания ЖКТ	65	53	46	45
Хронический тонзиллит	8	9	8	40
Синусит	10	8	12	33
Полипозный риносинусит	10	6	11	5
Вегето-сосудистая дистония	53	47	36	46
Эндокринопатии	7	9	10	16
Атопический дерматит	25	32	27	37
Пищевая аллергия	15	23	22	25

Кроме того, у 78% пациентов с БА выявлен отягощенный семейный аллергологический анамнез, частые ОРВИ в анамнезе, наличие вредных привычек (курение – 42,2%, прием алкоголя – 10,6%, данные по подросткам).

Положительные кожные prick-тесты с различными группами аллергенов выявлены у 87% обследованных больных (табл. 2).

Таблица 2

Спектр выявленных аллергенов у обследованных пациентов

Положительные prick-тесты с аллергенами	1 группа n=195	2 группа n=250	3 группа n=425	4 группа n=57
	%	%	%	%
Клещи домашней пыли	76	80	70	70
Перо подушек	53	41	47	15
Библиотечная пыль	43	39	38	30
Шерсть кошки	53	41	40	36
Шерсть собаки	15	14	13	23
Шерсть овцы	9	8	6	6
Перхоть лошади	1	3	1	7
Семейство деревьев	11	13	14	20
Семейство злаковых трав	13	15	17	16
Семейство сорных трав	31	28	29	25

Наиболее широкий спектр бытовых и эпидермальных аллергенов выявлен у пациентов с более тяжелым течением БА и сочетанием с АР, тогда как у больных с АР или легкой формой астмы было обнаружено значительно меньшее количество «виновных» аллергенов. Эти данные свидетельствуют о поддержании персистирующего аллергического воспаления у пациентов с широким спектром круглогодичных аллергенов. У больных с более тяжелым течением БА чаще отмечалась полисенсibilизация. У данной группы пациентов в спектре аллергенов ведущую роль играли клещи домашней пыли, пыльца деревьев, сложноцветных и злаковых трав. Несмотря на то, что преобладала

пыльцевая сенсibilизация, значительный процент составили пациенты с бытовой, эпидермальной и грибковой сенсibilизацией.

У 84% больных БА выявлен 3-й или 4-й класс аллерген-специфических IgE антител в сыворотке крови к различным группам аллергенов, соответствующий данным анамнеза, клиническим проявлениям и результатам кожного тестирования.

Важное диагностическое значение имеют исследование показателей функции внешнего дыхания, провокационные тесты с карбахолином, холодным воздухом, физической нагрузкой.

Наиболее выраженные изменения показателей ФВД по обструктивному типу зарегистрированы у подростков и взрослых без ремиссии. Обструктивные изменения преимущественно отмечались на уровне мелких и средних бронхов и показатели ФВД соответствовали клиническим данным: анамнеза и аускультации легких (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ФВД у обследованных пациентов с БА (M±m)

Показатель ФВД (% от должного)	Подростки с ремиссией (n=20)	Подростки без ремиссии (n=19)	Подростки с ранним дебютом (n=18)	Взрослые без ремиссии (n=30)
ЖЕЛ	97,5±7,1*	83,4±8,1*	90,3±5,7	86,2±7,7*
ОФВ1	91,9±7,1*	64,2±4,2*	69,9±6,3*	70,5±8,5
Индекс Тиффно	97,7±4,1*	63,1±3,4*	68,2±4,4*	69,2±4,7*
МСЭП по крупным бронхам	88,4±6,8*	52,0±2,9*	59,4±5,7*	63,4±6,8
МСЭП по средним бронхам	90,1±7,6*	38,1±2,9*	41,1±4,5*	40,4±4,3*
МСЭП по мелким бронхам	84,6±7,9*	33,5±3,8*	34,9±2,9*	34,1±5,7*

Примечание. * – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

При изучении уровней некоторых гормонов наиболее значимые отклонения выявлены у подростков с БА в сравнении с взрослыми. Отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня тестостерона и снижение уровня кортизола у половины больных (52,4%) в стадии обострения средне-тяжелого и тяжелого течения.

При морфологических исследованиях слизистой оболочки носа у пациентов различного возраста с БА выявлены изменения, характеризующиеся как деструктивными процессами, так и нарушением процессов секреции с последующей активизацией клеток иммунокомпетентного ряда, выраженность которых зависит от тяжести и продолжительности течения БА.

На ПТС выявлены признаки альтерации эпителиального слоя и клеточных элементов стромы. В реснитчатых клетках наблюдаются

процессы деструкции во всех частях клетки: дезорганизация ресничек, их сглаживание, расширение межклеточных пространств и изменение конфигурации клеток. Большое число бокаловидных клеток располагалось около базальной мембраны, а в апикальной части эпителия обнаруживались бокаловидные клетки в стадии экстрезии. У многих пациентов, особенно в тяжелой форме течения заболевания обнаруживается резкая экстрезия секрета, которая в большей степени проявляется в слизистой оболочке полости носа, чем в нижних отделах дыхательных путей.

СЭМ показала, что поверхности эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей при АР и БА имеют тенденцию к однотипным изменениям, что наряду с клиническими показателями подтверждает общую закономерность гиперреактивности этих отделов, которая определялась с помощью провокационных тестов, доказывая единство механизмов повреждения эпителия [9,13,17-19]. С помощью СЭМ нами установлено, что также как и при анализе материала с помощью ПТС наибольшим повреждениям подвергаются реснитчатые клетки на всём протяжении дыхательного тракта, но в большей степени в слизистой оболочке носа. Эти изменения характеризуются дезориентацией, деформацией ресничек, вплоть до их сглаживания, а с помощью ТЭМ обнаруживаются и внутриклеточные деструктивные процессы в этой клеточной популяции, которая часто подвергается и атрофии. Значительные изменения наблюдаются и в бокаловидных клетках, которые, выполняя свою основную защитную функцию, реагируют на повреждение повышением секреторной функции, что показано нами с помощью как световой, так и электронной микроскопии. Эта реакция более выражена в слизистой оболочке носа, которая в первую очередь реагирует на патологическое воздействие [15].

В отдельных участках эпителия наблюдается настолько мощная экстрезия секрета бокаловидных клеток, что гранулы муцина покрывают плотным слоем эти повреждённые зоны. Выраженность этих изменений имеет прямую зависимость от степени тяжести заболевания, срока его дебюта и продолжительности болезни. Наряду с этим, СЭМ и ТЭМ даёт возможность охарактеризовать изменения сосудов микроциркуляторного русла в различных отделах дыхательных путей. Наблюдая усиление сосудистого рисунка, его неровности, сужения и расширения, неравномерно располагающиеся в разных участках можно судить о выраженности проявлений патологического процесса и тяжести заболевания и выбирать наиболее рациональный метод лечения.

Практика показывает, что комплекс лечебных мероприятий, направленный на своевременное назначение базисной терапии и проведение АСИТ является наиболее эффективным методом лечения

аллергических заболеваний дыхательных путей в настоящее время. После проведения АСИТ отмечается интенсивное снижение реактивности слизистых оболочек носа и бронхов, усиление регенерационных процессов эпителиального барьера дыхательных путей, которые более выражены у лиц молодого возраста в сравнении с взрослыми. Эти данные подтверждаются нами с помощью клинических и морфологических методов. Своевременное проведение АСИТ не только уменьшает развитие клинических симптомов ринита и астмы, но и позволяет снизить количество применяемых фармакологических препаратов, снизить риск перехода заболевания в более тяжелую форму и повысить уровень качества жизни пациента.

С помощью углубленных комплексных клинко-иммунологических, аллергологических и морфо-функциональных исследований у больных АР и БА при различных вариантах течения, подтверждено единство механизмов развития аллергического воспаления дыхательного тракта при АР и БА. Следует отметить также, что в развитии АР и БА у подростков ведущую роль играют: отягощенный аллергологический анамнез, гиподиагностика и отсутствие адекватной терапии сопутствующих аллергических заболеваний, эндокринный дисбаланс, частые ОРВИ, приобретение вредных привычек.

Показано, что своевременное назначение базисной терапии и раннее проведение АСИТ способствует скорейшей морфологической регенерации эпителия слизистых оболочек дыхательных путей. Причем снижение реактивности дыхательных путей под влиянием терапии значительней, а процессы регенерации протекают более интенсивно у подростков по сравнению с взрослыми пациентами. Все это дает наиболее благоприятную перспективу лечения АР и БА у пациентов при своевременной и адекватной терапии.

Список литературы

1. *Адо А.Д.* Общая аллергология. М.: Медицина, 1978. С. 167–273.
2. *Балаболкин И.И.* Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003. С. 34–38.
3. *Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р., Богомяков В.С.* Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы // Пульмонология. 2002. № 5. С. 68–72.
4. *Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М., Плешко Р.И., Букреева Е.Б., Дзюман А.Н., Селиванова П.А., Еремина Т.А., Кремис И.С.* Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2009. № 4. С. 11–15.

5. *Гущин И.С.* Патолофизиология аллергии // *Рос. ринология.* 2004. № 1. С. 6–22.
6. *Гущин М.Ю., Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Польшер С.А.* Клинические и морфологические особенности бронхиальной астмы у подростков. // *Рос. аллергологический журн.* 2011. №1. С. 57–64.
7. *Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощекова О.И.* Исследование взаимосвязи нижних и верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой // *Аллергология.* 2001. С. 3–6.
8. *Петров В.В., Молдавская А.А., Аведисян В.Э.* Морфогенез слизистой оболочки полости носа человека в раннем постнатальном онтогенезе и его клинические аспекты. М.-Астрахань: Изд-во РАЕ, 2007. 178 с.
9. *Польшер С.А.* Роль иммунных и морфо-функциональных нарушений в формировании и прогнозе аллергического ринита и бронхиальной астмы. Современные подходы к диагностике и терапии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 307 с.
10. *Федосеев Г.Б., Трофимов В.И.* «Многоликая» бронхиальная астма // *Рос. аллергологический журн.* 2010. № 1. С. 40–52.
11. *Хаитов Р.М.* Клиническая аллергология. М.: Медпресс-информ, 2002. 623 с.
12. *Чепурная М.М.* Клинико-функциональные и морфологические сопоставления при бронхиальной астме у детей за 15-летний период ее эволюции: дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2004. 280 с.
13. *Baraldo S.* Airway remodeling is present in children with asthma regardless of eosinophilic inflammation // *ERJ.* 2009. Vol. 24. P. 1098–1103.
14. *Bloemen K., Verstraelen S, Van Der Den Heuvel R.* The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung // *Immunol. Lett.* 2007. Vol. 113, №1. P. 6–18.
15. *Bozzo C., Fenu G, Stomeo F., Meloni F., Cau M., Montella A.* Cytomorphologic and ultrastructural study of nasal mucosa by means of brushing: a comparison between asymptomatic and rhinitic subjects // *Rhinology.* 2005. Vol. 43. P. 261–265.
16. *Cruz A.A., Bateman E.D., Bousquet J.* The social determinants of asthma // *European Respiratory J.* 2010. Vol. 135, № 2. P. 239–242.
17. *Demoly P., Rullier-Meyer P., Godard P., Bousquet J.* Nasal allergy and asthma: one or two diseases? // *Bull Acad Natl Med.* 2005. Vol. 189, № 7. P. 1461–1473.
18. *Matsuno O., Miyazaki E., Takenaka R., Ando M., Ito T., Sawabe T., Shigenaga T., Ito K., Sugisaki K., Kumamoto T.* Links between bronchial asthma and allergic rhinitis in the Oita Prefecture, Japan // *J. Asthma.* 2006. Vol. 43, № 2. P. 165–167.

19. Wojdas A., Rapiejko P., Zielnik-Jirkiewicz B., Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen //Ann. Agric. Environ. Med. 2005. Vol. 12. P. 173–176.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS STUDY OF ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA

**M.Yu. Guschin¹, T.G. Barkhina¹, S.A. Gumeniuk¹,
S.A. Polner², V.E. Golovanova¹**

¹Institute of Human Morphology, Moscow

²Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

Based on the department «Asthma» FGBU «SSC» Institute of Immunology» FMBA of Russia and FSBI Institute of Human Morphology an in-depth comprehensive clinical laboratory, allergy, immunology and morpho-functional study of patients aged 14 to 65 years. Depending on the age and characteristics of the clinical course of allergic rhinitis and asthma bronhialnogy patients were divided into groups. Apartment complex revealed evidence of the unity of the mechanisms of allergic inflammation and hyperreactivity of respiratory tract in AR and asthma. The analysis of juvenile asthma. It is shown that timely administration of basic treatment and an early Asit promotes rapid morphological regeneration of the epithelium of the mucous membranes dyhatelnyhz ways.

Keywords: *respiratory ways, allergic rhinitis, asthma, clinical, morphology.*

Об авторах:

ГУЩИН Михаил Юрьевич—кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3, e-mail: Guschin.michail@ yandex.ru

БАРХИНА Татьяна Григорьевна—доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы, ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3, e-mail: tbarkhina@mail.ru

ГУМЕНЮК Светлана Алексеевна—аспирант ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3, e-mail: gum-sveta@yandex.ru

ПОЛЬНЕР Сергей Александрович—доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24/2, e-mail: sapolner@yandex.ru

Вестник ТвГУ. Серия "Биология и экология". 2013. Выпуск 29. № 2

ГОЛОВАНОВА Валентина Евгеньевна—научный сотрудник
ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН, 117418, Москва, ул. Цюрупы,
д. 3, e-mail: Golovanova-v-e@yandex.ru

Научная библиотека ТвГУ