

УДК: 616.9-61:57.086

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Гущин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Польшнер С.А.

УРАМН НИИ морфологии человека РАМН, Москва, e-mail: tbarkhina@mail.ru;

ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии», ФМБА, Москва, e-mail: sapolner@yandex.ru

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных, аллергологических, иммунологических показателей и выявлены морфологические изменения слизистых оболочек респираторного тракта у подростков и взрослых больных, страдающих бронхиальной астмой. Показаны особенности течения заболевания в разных возрастных группах, которые свидетельствуют о серьезных повреждениях дыхательных путей, которые нуждаются в коррекции и определяют своеобразие диагностики, клинического течения, терапии и профилактики БА в подростковом периоде. Показано, что наряду с высокой клинической эффективностью, АСИТ способствует высокой регенерации слизистых оболочек дыхательных путей у подростков с БА.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, клиника, морфология (трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия), эпителиальные и стромальные клетки

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES IN BRONCHIAL ASTHMA

Guschin M.Yu., Golovanova V.E., Barkhina T.G., Polner S.A.

Research Institute of Human Morphology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, e-mail: tbarkhina@mail.ru;

FGBU «FSC «Institute of Immunology», FMBA, Moscow, e-mail: sapolner@yandex.ru

A comparative analysis of clinical, laboratory, allergy and immunologic parameters and revealed morphological changes of the mucous membranes of respiratory tract in adolescents and adult patients suffering from bronchial asthma. The features of the disease in different age groups, which showed severe airway injury in need of correction and determine the identity of diagnosis, clinical course, therapy and prevention of asthma in adolescence. It is shown that, along with high clinical efficacy Asit promotes high regeneration of the mucous membranes of respiratory tract infection in adolescents with asthma.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, teenage age, clinical, morphology (scanning and transmission electron microscopy), epithelial and stromal cells

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) являются самыми распространёнными аллергическими заболеваниями дыхательных путей. Клинический опыт показывает, что у пациентов разных возрастных групп данные заболевания имеют ряд особенностей [3-6, 9]. Однако, глубокий анализ клинических и морфологических данных проведен не был. Следует также учитывать тот факт, что слизистые оболочки дыхательного тракта имеют некоторый различный мукоцилиарный клиренс [8] и способность барьерных тканей к аллергенной проницаемости [2]. Поверхности слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей несут весьма перспективную информацию при исследовании динамики этих заболеваний. Сопоставление клинических, иммунологических и морфологических данных у различного контингента больных являлось целью настоящей работы.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе отделения «Бронхиальная астма» ФГБУ Государственного науч-

ного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства и в НИИ морфологии человека РАМН.

Обследовано 57 подростков в возрасте 14–18 лет и 24 взрослых пациента в возрасте от 20 до 54 лет, страдающих БА. В зависимости от особенностей формирования, фаз течения и степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая формы) БА больные были распределены по возрастным группам и по тяжести заболевания. Проведен сравнительный анализ между группой подростков и взрослых больных; в свою очередь в группе подростков проведено сравнение между больными в стадии ремиссии и обострения, а также при раннем дебюте БА.

Оценку степени тяжести, а также терапию и степень контроля БА проводили в соответствии со стандартами GINA. Аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) проводили в стационарных условиях ускоренным методом аллергеном клеща *Dermatophagoides pteronissinus* с частотой 1 раз в год. Средняя суммарная доза составила 5000 PNU за 1 курс АСИТ. Оценка клинической эффективности проводилась после окончания каждого курса, морфологические исследования проводились исходно и после 3-го курса АСИТ.

В работе были использованы клинико-лабораторные, функциональные, рентгенологические и инстру-

ментальные методы исследования, ретроспективный анализ медицинской документации, аллергологические, морфологические, иммунологические, включающие в себя стандартную иммунограмму, уровень INF γ , IL2, IL4, IL5, IL10; определение уровня гормонов гипоталамогипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови – (Т3, Т4, ТГ, инсулин, кортизол, тестостерон, СТГ, ТПО, ТТГ, АКТГ), радиоиммунологическим и иммуноферментным методами. Для морфологических исследований нами изучены соскобы слизистой оболочки полости носа (ССПН), смывы и лаважи, а также бронхобиопаты (БАС, БАЛ, ББ) больных АР и БА. Эти исследования выполнены с помощью сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии и изучения полутонких срезов (ПТС). Провокационный назальный и ингаляционный тесты с карбахолином проводили в соответствии с существующими стандартами.

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в период с 2004 по 2009 год, и больных, которые находились на стационарном лечении в отделении «Бронхиальная астма» ГНЦ Института иммунологии ФМБА России, в период с 2007 по 2010 год. Изучались причины начала заболевания и особенности клинического течения, результаты клинико-лабораторных и функциональных исследований, обращаемость за медицинской помощью, сроки установления диагноза АР и БА, объем и адекватность проводимой стандартной терапии.

Методы аллергологического и иммунологического обследования

Специфическое аллергологическое обследование больных включало сбор аллергоанамнеза, постановку кожных prick – тестов с атопическими аллергенами, определение содержания аллергенспецифических IgE- антител к основным группам аллергенов.

Методы статистической обработки

Данные были проанализированы с помощью программ Microsoft® Excel 2003 и Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). При статистическом анализе результатов был выбран 5%-й уровень значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ретроспективного анализа у подростков преобладала атопическая форма БА (88,2%). Дебют БА у 73,8% подростков происходит в возрасте до 15 лет. Установлено, что у подростков преобладает средняя степень тяжести БА – 40,3% (у взрослых пациентов 50%), у 32,8% выявлена легкая степень тяжести (у взрослых 20%) и у 26,9% – тяжелое течение заболевания (30% у взрослых). Среди сопутствующих заболеваний у подростков с БА преобладают болезни ЖКТ – 43,8% (50% у взрослых), вегетососудистая дистония (ВСД) – 45,6% (у взрослых 50%) и эндокринной системы – 35,1% (58%). У 78% подростков выявлен отягощенный семейный аллергологический анамнез, частые ОРВИ в анамнезе, наличие вредных привычек (курение – 42,2%, прием алкоголя – 10,6%).

Аллергологическая характеристика пациентов с БА. Положительные кожные prick-тесты с различными группами аллергенов выявлены у всех обследованных подростков и у 80% взрослых (табл. 1).

Таблица 1

Спектр аллергенов у обследованных пациентов, %

Положительные prick-тесты с аллергенами	1-я группа n = 20		2-я группа n = 19		3-я группа n = 18		4-я группа n = 24	
	число лиц	%	число лиц	%	число лиц	%	число лиц	%
Домашняя пыль	12	60	13	68,4	10	55,5	12	50
Клещи домашней пыли	12	60	16	82,4	13	72,2	12	50
Перо подушек	3	15	4	21	3	16,6	3	12,5
Библиотечная пыль	5	25	4	21	4	22,2	7	29
Шерсть кошки	8	40	7	36,8	5	27,8	8	33
Шерсть собаки	5	25	3	15,8	3	16,7	4	17
Шерсть овцы	0	0	2	10,5	2	11,1	1	4
Перхоть лошади	0	0	1	5,2	0	0	2	8
Семейство деревьев	4	20	4	21	4	22,2	4	17
Семейство злаковых трав	2	10	3	15,8	2	11,1	8	33
Семейство сорных трав	5	25	7	36,8	5	27,8	6	25

Пр и м е ч а н и е : 1-я группа – ремиссия; 2 – без ремиссии, 3-я – дебют в подростковом возрасте, 4-я группа – взрослые пациенты.

Широкий спектр бытовых и эпидермальных аллергенов выявлен у подростков 2-й группы, тогда как у подростков 1-й группы было установлено значительно меньшее количество аллергенов. Эти данные свидетельствуют о поддержании аллергического воспаления у пациентов с широким спектром аллергенов.

Таким образом, по результатам аллергологического обследования, у подростков в спектре аллергенов преобладали клещи домашней пыли, а также пыльца деревьев и сложноцветных трав, в то время как у взрослых превалировала сенсibilизация к злакам. У больных с более тяжелым течением БА отмечалась полисенсibilизация.

Наличие аллерген-специфических IgE антител в сыворотке крови исследовали у 30 подростков со средне-тяжелой и тяжелой формой БА. У 24 подростков (80%)

выявлен 3-й или 4-й класс аллерген-специфических IgE антител в сыворотке крови к различным группам аллергенов, который соответствовал данным анамнеза, клиническим проявлениям аллергии и результатам кожного тестирования.

Иммунологическая характеристика подростков с БА. У 17 подростков из всех 3 групп средние значения всех показателей иммунного статуса, как и у взрослых, находились в пределах физиологической нормы.

У 24 подростков с БА (по 8 в каждой группе) определяли уровень интерлейкинов (INF γ , IL2, IL4, IL5, IL10) в сыворотке крови (табл. 2). Учитывая, что подростки с БА в 1-й группе соответствовали по возрасту и диагнозу пациентам 2-й и 3-й групп, они могли служить и группой сравнения.

Таблица 2

Уровень цитокинов у подростков с БА (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего)

Показатели	INF γ	IL2	IL4	IL5	IL10
	пк/мл	пк/мл	пк/мл	пк/мл	пк/мл
1-я группа	5,4 $\pm$ 0,5	31,2 $\pm$ 3,1	38,9 $\pm$ 4,6	4,2 $\pm$ 0,7	20,7 $\pm$ 1,5
2-я группа	3,2 $\pm$ 0,5*	22,7 $\pm$ 2,6*	62,4 $\pm$ 9,7*	12,3 $\pm$ 1,0*	37,8 $\pm$ 2,2*
3-я группа	4,5 $\pm$ 0,6*	25,8 $\pm$ 4,2*	58,9 $\pm$ 9,6*	7,4 $\pm$ 1,1*	30,9 $\pm$ 2,1*
Физиологические значения	9,7 $\pm$ 0,9	33,9 $\pm$ 0,5	21,2 $\pm$ 0,24	2,79 $\pm$ 0,2	19,2 $\pm$ 2,23

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с физиологическими значениями. Во всех группах подростков выявлен цитокиновый дисбаланс, характеризующийся достоверным снижением уровня INF γ и IL2 и повышением содержания IL4, IL5 ($p < 0,05$), что является подтверждением сдвига дифференцировки лимфоцитов в сторону Th2 цитокинового ответа при атопии.

При морфологических исследованиях слизистой оболочки носа и бронхов у подростков с БА выявлены изменения, характеризующиеся в первую очередь дезорганизацией ресничек, нарушением процессов секреции в бокаловидных клетках, расширением межклеточных пространств, а затем активизацией клеток иммунокомпетентного ряда, выраженность которых зависит от тяжести и продолжительности течения БА.

Нами показано, что поверхности эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей при АР и БА имеют тенденцию к однотипным изменениям, что, наряду с клиническими данными о гиперреактивности (ГР) этих отделов, которая определялась с помощью провокационных тестов [6], и свидетельствует о едином механизме повреждения эпителия. С помощью СЭМ нами установлено (рис. 1), что наибольшим повреждениям подвергаются реснитчатые

клетки (РК) на всём протяжении дыхательной трубки, но в большей степени в слизистой полости носа. Эти изменения характеризуются дезориентацией, деформацией ресничек, вплоть до их сглаживания, а с помощью ТЭМ обнаруживаются и внутриклеточные деструктивные процессы в этой клеточной популяции. Значительным изменениям подвергаются и бокаловидные клетки (БК), которые, выполняя свою основную защитную функцию, реагируют на повреждение повышением секреторной функции. Эта реакция более выражена в слизистой оболочке носа, который в первую очередь реагирует на аллергическую агрессию [1].

В отдельных участках эпителия наблюдается настолько мощная экстррузия секрета БК, что гранулы муцина покрывают плотным слоем эти повреждённые зоны (рис. 2). Выраженность этих изменений имеет прямую зависимость со степенью

тяжести заболевания, ранним его дебютом, динамикой и продолжительностью болезни. Наряду с этим, СЭМ даёт возможность и охарактеризовать изменения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в различных отделах дыхательных путей (рис. 3). Наблюдается усиление сосудистого рисунка, его неровности, сужения и расширения, неравномерно располагающиеся в разных участках, но более часто встречающиеся у молодого контингента. Эти данные подтверждаются при исследовании аутоп-

сийного и биопсийного материалов при световой микроскопии [7] и с помощью изучения при ТЭМ. В строении слизистых оболочек носа и бронхов выявляются сосуды МЦР со значительными изменениями во всех структурных компонентах и с тромбоцитами в просвете, непосредственно контактирующими с эндотелиальными клетками. Весь этот комплекс изменений свидетельствует о серьёзных перестройках в морфологии дыхательных путей в ответ на аллергическую агрессию.

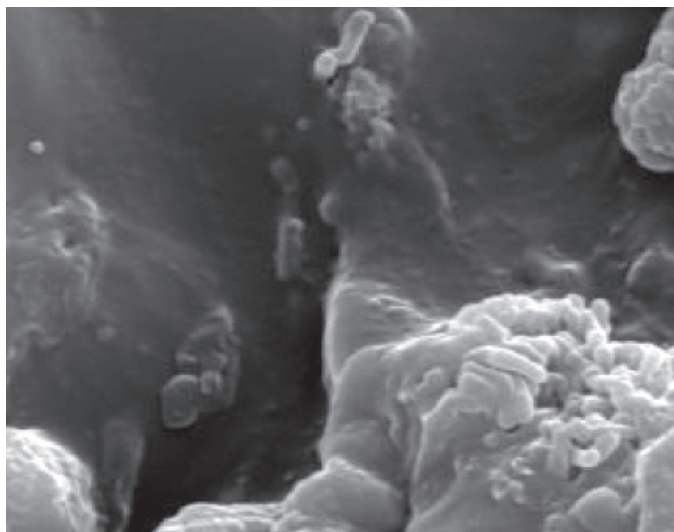


Рис. 1. СЭМ. ССПН. Больной М., 16 лет, дебют БА. Резкие изменения в РК, аппликация форменных элементов крови и макрофагов. Ув. x 4000

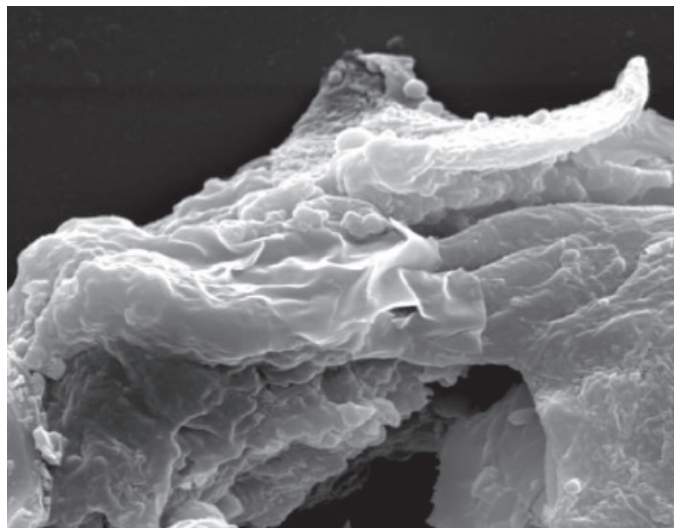


Рис. 2. СЭМ. ССПН. Больной К., 17 лет, АР, БА. Секрет БК покрывает поврежденную поверхность слизистых оболочек. Ув. x 2500

Следует отметить, что АСИТ проводится только при доказанной роли и участии в механизме заболевания IgE. АСИТ является единственным эффективным патогенетически обоснованным методом лечения ал-

лергических заболеваний дыхательных путей. После проведения АСИТ у подростков отмечается более интенсивное снижение реактивности слизистых оболочек носа и бронхов по сравнению с взрослыми, а так-

же более выражены регенерационные процессы эпителиального барьера дыхательных путей, доказанные нами с помощью морфологических методов. Своевременное проведение АСИТ не только уменьшает

клинические симптомы ринита и астмы, но и позволяет снизить количество применяемых фармакологических препаратов и снизить риск перехода заболевания в более тяжелую форму.

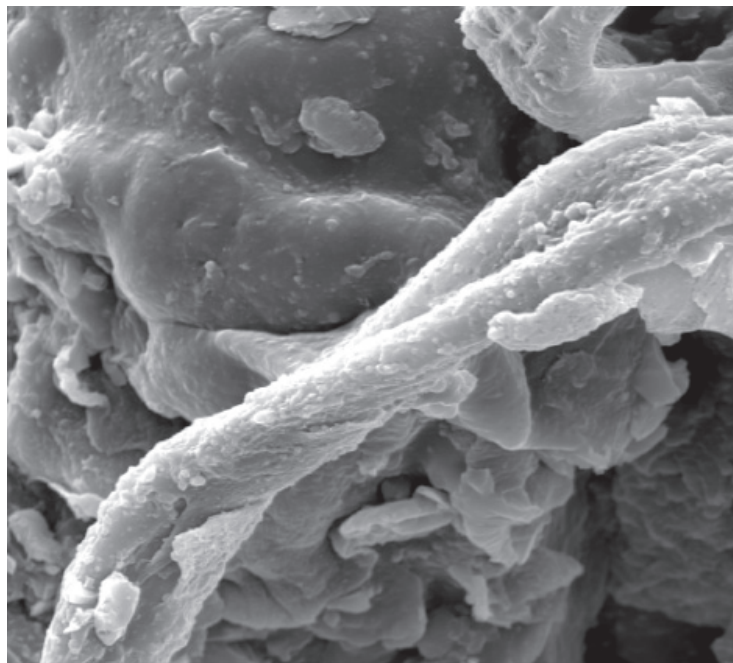


Рис. 3. СЭМ. ССПН. Больной К., 17 лет, АР, БА. Налипание макрофагов на стенки сосудов. Ув. x 2000

Заключение. С помощью комплекса клинических, лабораторных и морфологических методов получен ряд сходных и альтернативных критериев (изменения уровней цитокинов, гормонов, различных популяций клеток дыхательной системы) у подростков и взрослых пациентов. Своевременное назначение адекватной базисной терапии и раннее проведение АСИТ обладают противовоспалительным эффектом, способствующим улучшению морфологических показателей, ведущих к восстановлению эпителиального барьера и регенерации слизистых оболочек дыхательных путей, которая у подростков более выражена. Все это обеспечивает максимальный клинический эффект и позволяет избежать возможных осложнений.

Список литературы

1. Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Гушин М.Ю. Ультраструктура аллергического повреждения дыхательной системы // Современные наукоёмкие технологии. – 2010. – №1. – С. 76–77.
2. Гушин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // Пульмонология. – 2006. – №3. – С. 3–13.

3. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: Пособие для врачей. – М., 2002. – С. 31.
4. 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. – С. 307.
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. «Многоликая» бронхиальная астма // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №1. – С. 40–52.
6. Роль аллергологического обследования и АСИТ в комплексной терапии тяжелой астмы / Т.А. Червинская, С.А. Польшер, Т.Г. Вылегжанина, А.А. Юренкова // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №1, Вып. 1. – С. 206.
7. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2004. – С. 112.
8. Tobin M.J. Asthma, Airway Biology, and Nasal Disorders in AJRCCM 2003 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 265–276.
9. Cruz A.A., Bateman E.D., Bousquet J. The social determinants of asthma // European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 135, №2. – P. 239–242.

Рецензенты:

Лусс Л.В., д.м.н., профессор, академик РАЕН, зав. научно-консультативным отделением ГУ ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, г. Москва;
Михалева Л.М., д.м.н., зав. патологическим отделением ГКБ №31, г. Москва.