

ОБЗОРЫ, ДИСКУССИИ

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.12-001-073.97:615.894.19

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ
ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

*М.Ю. Гуцин, Т.Г. Бархина, В.Е. Голованова, С.А. Польшер**

НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России*, г. Москва

В исследовании представлены в современные взгляды на проблему клеточно-гуморального и иммунологического взаимодействия верхних и нижних дыхательных путей при аллергическом рините и бронхиальной астме. Выявлена корреляция между повреждением эпителиальных и стромальных клеток и ранний дебют заболевания и тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, слизистая оболочка, иммунологические взаимодействия.

Верхние и нижние дыхательные пути (ДП) представляют собой единое целое, имеют общность строения и функции и механизмов развития патологических состояний.

Эпидемиология. Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) – самые распространенные аллергические заболевания ДП. АР страдает более 20% всего взрослого населения развитых стран, но его удельный вес зависит от экологических и климато-географических условий [4]. Во многих исследованиях показано, что около 16% взрослых пациентов с АР страдают БА, а до 70% детей с АР впоследствии заболевают БА, и около 80% больных БА имеют сопутствующий АР. Около четверти взрослых и до 70% детей с АР имеют синусит [14, 24].

Анализируя данные литературы, можно констатировать, что АР и БА являются предметом пристального внимания не только в области аллергологии и иммунологии, но и специалистов других разделов медицины. Несвоевременная диагностика АР приводит к его позднему выявлению и, как следствие, неадекватной терапии, что становится причиной

развития различных осложнений. Поэтому знание алгоритмов диагностики и лечения АР у детей и подростков является необходимым как для специалистов, так и для врачей общей практики.

Этиология и патогенез. В развитии АР и БА ведущую роль играют два главных элемента: наследственная предрасположенность и факторы окружающей среды. Сложное взаимодействие генетических и экологических факторов определяет фенотипическое выражение атопического заболевания [1,6].

Неадекватный ответ ДП на аллерген и его циторецепция стимулирует усиленный выброс медиаторов воспаления, что приводит к клиническим проявлениям. Чужеродность аллергена определяется индивидуальными специфическими особенностями восприятия организма человека, природа этого явления пока не доказана.

Различные известные аллергены, а также новые алергоагенты в детском возрасте могут приводить к возникновению АР, а в подростковом периоде, с учетом возрастных особенностей и характера течения заболеваний – к трансформации в БА. Клинические проявления БА у подростков

характеризуются их большей выраженностью гиперсекреторных и бронхоспастических симптомов, чем у взрослых [7,15].

В патогенезе приступа БА значительную роль играет обтурация мелких и средних бронхов густой мокротой, развившаяся в результате нарушения функции клеток респираторного мерцательного эпителия и бронхоспазма. Продукция слизи с плохими реологическими свойствами приводит к тому, что густая, вязкая слизь способствует сужению бронхов у 95% больных, погибших в астматическом статусе.

Известно, что широкий спектр бытовых и эпидермальных аллергенов выявлен у пациентов с более тяжелым течением БА и ее сочетанием с АР, тогда как у больных с АР или легкой формой астмы обнаруживается значительно меньшее количество «виновных» аллергенов. Это свидетельствует о поддержании персистирующего аллергического воспаления у пациентов с полисенсibilизацией [1].

АР и БА имеют тесную доказанную взаимосвязь, одним из ключевых факторов которой является гиперреактивность (ГР) слизистых оболочек носа и бронхов. В основе ГР лежит обратимая обструкция и феномен неадекватного, усиленного ответа ДП на различные специфические и неспецифические раздражители, в реализации которых принимают участие одни и те же иммуноопосредованные реакции [6,21]. В патогенезе АР и БА можно условно выделить три стадии [1]: 1) иммунологическая стадия, характеризующаяся взаимодействием аллергена со специфическими аллергическими антителами, относящимися к классу IgE; 2) патохимическая стадия проявляется специфическим высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов; 3) патофизиологическая стадия, или стадия клинических проявлений, характеризуется функциональными нарушениями, результатом которых являются симптомы аллергического заболевания.

Ранняя фаза аллергической реакции развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена. Приблизительно у 50% больных АР наблюдается поздняя фаза аллергии, обусловленная IgE и

характеризующаяся длительным процессом воспаления. Эта фаза начинается через 4-6 ч после воздействия аллергена; в данный период отмечается увеличение содержания базофилов и эозинофилов в назальном и бронхиальном секрете. Фаза характеризуется вторичным повышением содержания гистамина, без повышения уровня PGD2 и триптазы, что является признаком активации именно базофилов [13].

Иммунологические механизмы. Аллергическое воспаление ДП вызывает их ГР, бронхиальную обструкцию и респираторные симптомы. Бронхиальная обструкция обусловлена следующими механизмами: острым бронхоспазмом, отеком стенки бронхов, обтурацией слизью и ремоделированием стенки бронхов [5].

Для диагностики ГР используют провокационные назальные и ингаляционные тесты (ПНТ и ПИТ) с гистамином или метахолином [14,21]. ПИТ с аденозином позволяет дифференцировать БА и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), производить мониторинг противовоспалительной терапии при БА, оценить активность аллергического воспалительного процесса в ДП и тяжесть заболевания [13]. Было показано, что ГР и, следовательно, бронхоконстрикция в ответ на введение аденозина в большей степени связана с эозинофилией в мокроте, по сравнению с эозинофилией на метахолин и в меньшей степени связана с исходным уровнем FEV1. Все это свидетельствует о том, что ГР к аденозину отражает состояние аллергического воспаления в ДП [20].

Расширенные исследования обнаруживают факторы риска развития ГР [20,25]. ГР без клинических проявлений имеет комплексную взаимосвязь с легочными функциями, наличием атопии, а также полом и возрастом больного и курением. Снижение показателей функции внешнего дыхания (FEV1 (объем форсированного выдоха за 1 сек) и коэффициента Тиффно) с наличием атопии являются несомненными факторами риска развития ГР [20].

Взаимосвязь с атопией более сложна. Показано, что фактором риска ГР яв-

ляются эозинофилия крови и положительные кожные тесты. Кроме кожных тестов таким фактором является повышение аллерген-специфических IgE – антител в сыворотке крови [25]. У больных БА чаще всего выявляется третий или четвертый класс IgE-антител к различным группам аллергенов в сыворотке крови, соответствующий данным анамнеза, клиническим проявлениям и результатам кожного тестирования. Сопутствующие атопии изменения в цитокиновом профиле, в комбинации с эозинофилией в периферической крови, являются безусловным фактором риска ГР на специфические и неспецифические раздражители [16].

Молекулы адгезии в слизистых оболочках способствуют привлечению эозинофилов, тучных клеток, Th2-лимфоцитов, а также их активации. Начальной фазой является миграция и адгезия лейкоцитов к эндотелию, затем происходит трансэндотелиальная миграция лейкоцитов, управляемая хемотаксисстимулирующими факторами. Важным регулирующим фактором при этом, а также несомненным маркером иммунной активации являются молекулы ICAM-1. Поэтому после интраназального введения аллергена обнаруживаются экспрессия молекул ICAM-1 на эндотелиальных клетках в ССПН и в БАЛ, а также растворимые формы ICAM-1 в сыворотке крови [12].

Наряду с тканевой реакцией бронхов немедленного типа, существует и реакция тканей бронхов замедленного (12-24ч) типа после воздействия аллергена. Такой тип реакции имеет в основе лейкотриеновый механизм. Регуляция клеточного звена иммунитета с помощью интерлейкина-2 (ИЛ-2) увеличивает чувствительность ДП к лейкотриену-D4 [6,13].

Аллерген, поступивший в сенсибилизированный организм достигает тучных клеток, с фиксированными специфичными к антигену IgE-антителами, и, связываясь с ними, вызывает их активацию и дегрануляцию [6,19]. В результате высвобождается большое количество ферментов, медиаторов воспаления, хемокинов.

Было показано, что при попадании аллергена в ДП у пациентов с БА одним из

основных факторов хемотаксиса базофилов является эотаксин (CCL11) и эотаксин-2 (CCL24) и такие CC-хемокины, как MCP-3 (CCL7), MCP-1 и MIP-1a, которые также играют роль в антигензависимой миграции базофилов. Кроме того, в привлечении в очаг воспаления и активации базофилов большую роль играют цитокины (ИЛ-3, ИЛ-5, ГМКСФ), компоненты комплемента (C5a, C3a), фактор роста нервной ткани (NGF). ИЛ-3 обладает наиболее мощным действием на базофилы [13,17].

При определении интерлейкина-5 методом ELISA в сыворотке периферической крови и определении экспрессии VCAM-1 и ИЛ-13 иммуногистохимическим методом у больных АР и БА показано, что данная экспрессия оказалась достоверно выше, также как и концентрация ИЛ-5 по сравнению с группой сравнения, причем эта концентрация коррелировала с количеством эозинофилов в периферической крови [17].

В связи с тем, что гистамин и лейкотриены присутствуют в слизистой носа и бронхов, препараты их купирующие показаны к применению при данных заболеваниях, но имеют различную эффективность [6,15].

Выявлена взаимосвязь содержания эозинофилов и цитокинов, полученных из лаважной жидкости, взятой из полости носа и риноманометрическими и спирометрическими показателями. Имеются также убедительные данные о взаимосвязи между эозинофильной инфильтрацией, повышением уровня ИЛ-4 и снижением уровня γ -интерферона и степенью проходимости назальных ДП. При этом уровень назальной эозинофилии, коррелировал с концентрацией ИЛ-4 и FEV1, а с γ -интерфероном находился в обратной корреляции [23,25]. Эти данные подтверждают связь между воспалением в слизистой носа, определяемым Th2 и проходимостью носа и бронхов у больных АР и БА. Под действием ИЛ-4 наблюдается активация Th2-лимфоцитов. ИЛ-4 поддерживает и усиливает процесс аллергического воспаления в слизистых оболочках ДП.

Морфологические изменения верхних и нижних ДП. Количество морфоло-

гических исследований бронхов в несколько раз превышает число аналогичных исследований носа, несмотря на то, что полость носа является «входными воротами» аллергического заболевания. Гисто- и цитоархитектоника образований полости носа отличается сложностью и вариабельностью строения. Мукоцилиарный клиренс в полости носа отличается своеобразием, что связано как с конфигурацией эндоназальных образований и наличием околоносовых пазух, так и различиями строения эпителия в проксимальных и дистальных отделах слизистой носа, чем они выделяются во всей дыхательной системе. Слизистая оболочка носа непосредственно ответственна за аэродинамические свойства и регуляцию воздушного потока [11].

Несмотря на быстрое удаление инородных частиц из полости носа мукоцилиарной системой слизистой оболочки, аллергены успевают вызывать немедленные клинические проявления. При обострении сезонного АР происходит гиперсекреция слизи, сочетающаяся с дефектом ее выделения за счет структурных и функциональных изменений непосредственно в клетках эпителия со снижением активности ресничек, и постепенным увеличением тучных клеток и базофилов [3,18].

Плазматические клетки в лимфоидных органах, прилегающих к слизистой носа и других отделов дыхательного тракта, синтезируют антитела класса IgE. Fc-фрагмент молекулы этих антител связывается с рецепторами на мембране тучных клеток и базофилов. Медиаторы аллергии, высвобождающиеся в патохимическую стадию аллергической реакции, вызывают повышенную проницаемость сосудов, местный отек и образование секрета, богатого эозинофилами [2]. Рядом авторов показано, что макрофаги вовлекаются в процесс при уже развита аллергической реакции [2,9,16].

Концепция о «минимальном персистирующем воспалении» доказывает факт минимального присутствия аллергена в слизистой оболочке носа, поддерживающего воспалительный процесс. При этом клиническая картина определяется суммацией

этих процессов [6,18]. У больных АР с выраженной длительно существующей воспалительной реакцией слизистой оболочки носа обнаружено повреждение межклеточных соединений реснитчатого эпителия и замедление мукоцилиарного транспорта.

В основе рецидивирующих обострений БА лежат воспаление бронхов, их ремоделирование и нарушенный нейрогенный контроль.

Иммуногистохимический анализ выявил, что нервные волокна, регулирующие иммунореактивность нейросекретина, располагаются в основном около желез и сосудов. Большинство данных нервных окончаний содержат ацетилхолин, тирозингидроксилазу, кальцитонинсвязанный пептид. Наличие аллергена способствует увеличению содержания нейросекретина в слизистой оболочке [22].

Повреждение эпителиальных клеток слизистых оболочек с обтурацией просвета бронхов и бронхиол сопровождаются изменениями сосудов МЦР с попаданием слущенных эпителиоцитов в просвет ДП [9,11]. Подобную картину наблюдали при изучении клеток бронхиального эпителия и кровеносных сосудов стромы при радиационных поражениях [2]. Базальная мембрана оголяется и вовлекается в воспалительный процесс. Изменения затрагивают lamina propria – происходит депонирование клеток воспаления. Эозинофилы и лимфоциты проходят сквозь толщу базальной мембраны и выходят на поверхность ДП.

Для тяжелой формы БА характерно поражение терминальных отделов ДП. Чем меньший диаметр бронхов вовлечен в воспалительный процесс, тем тяжелее течение заболевания, возникают бронхиолиты; также характерны грубые изменения в базальной мембране и практически полная потеря эпителиального покрова [8]. Вовлечение в процесс базальной мембраны с элементами фиброза, изменение сосудов МЦР с деструкцией эндотелиальных клеток является процессом называемым ремоделированием [5,16,19].

Трудную диагностическую проблему представляет БА у детей раннего возраста

та. Исследование функции внешнего дыхания и тесты на гиперчувствительность бронхов у этой группы больных не проводятся. Это приводит к запоздалой диагностике БА, позднему началу лечения и ухудшает прогноз, что расширяет показания к бронхоскопии у этих больных [3].

Исследование бронхобиоптатов [10] выявило наиболее типичные для БА изменения: отек слизистой оболочки и мышечных пучков бронхов, утолщение и гомогенизация базальной мембраны. Электронно-микроскопические и гистохимические исследования выявили увеличение содержания коллагена и иммунных комплексов в области базальной мембраны. Отечественные [8,9,14] и зарубежные [16,18] авторы отмечают, что морфологические изменения в базальной мембране считаются патогномоничными для БА. Однако больше всего коррелирует с тяжестью течения БА гладкомышечная гипертрофия стенки бронхов, которая резко увеличивает мышечную массу. В результате происходит сокращение гипертрофированной мышечной оболочки бронха, что приводит к стойкому сужению его просвета. У детей в таких ситуациях быстро развивается гипоксическая гипоксия, угрожающая жизни ребенка.

Заключение. Таким образом, проанализировав данные литературы, мы пришли к выводу, что актуальность изучения особенностей этиологии и патогенеза, диагностики и механизмов течения БА у пациентов различных возрастных групп в настоящее время чрезвычайно велика и имеет ряд невыясненных моментов. Остаются неясными положения о том, что у детей и подростков имеются своеобразные явления гиперреактивности ДП, отличные от взрослых, что и способствует ранним клиническим проявлениям. Становление гормонального статуса и особенности цитокинового профиля в этом возрасте также нуждается в дополнительном изучении и анализе. И наконец, морфологические исследования различных клеточных популяций ДП проведены недостаточно, не установлена роль эпителиальных клеток слизистых оболочек

полости носа и бронхов в динамике заболевания, не выявлены изменения внутриклеточных структур в эпителии и строме этих образований. Не прослежена динамика клеточных взаимодействий между отдельными популяциями клеток верхних и нижних ДП. Нет сопоставлений результатов полученных с помощью трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. Не установлены возможности регенерационных способностей слизистых оболочек верхних и нижних ДП под влиянием различных методов терапии и прогностические корреляционные связи пациентов с БА по различным степеням тяжести и возрастным группам.

Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – М.: Медицина, 1978. – 464 с.
2. Патоморфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла стенки бронхов у работников горнохимического предприятия / Т.Г. Бархина [и др.] // БЭБ и М. – 2001. – №10. – С. 455-463.
3. Богатырев А.Ф. Морфологические особенности строения слизистой оболочки дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой / А.Ф. Богатырев, Г.А. Новик // Аллергология. – 2001. – №3. – С. 7-11.
4. Богова А.В. Тенденция эпидемиологических аллергических заболеваний в России за последние 10 лет / А.В. Богова, Л.В. Лусс, Н.И. Ильина // Рос. аллергологический журн. – 2008. – №6. – С. 3-14.
5. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг [и др.] // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 11-15.
6. Гуцин И.С. Патифизиология аллергии / И.С. Гуцин // Рос. ринология. – 2004. – №1. – С. 6-22.
7. Клинические и морфологические особенности бронхиальной астмы у подростков / М.Ю. Гуцин [и др.] //

- Рос. аллергологический журн. – 2011. – №1. – С. 57-64.
8. Ерохин В.В. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / В.В. Ерохин, Л.К. Романова. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
 9. Морфо-функциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Л.М. Михалева [и др.] // Арх. патологии. – 2007. – Т. 70, № 1. – С. 35-37.
 10. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких / Г.И. Непомнящих. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 384 с.
 11. Петров В.В. Морфогенез слизистой оболочки полости носа человека в раннем постнатальном онтогенезе и его клинические аспекты / В.В. Петров, А.А. Молдавская, В.Э. Аведисян. – М.; Астрахань. – 178 с.
 12. Изучение молекул адгезии у больных atopической БА / С.А. Польшнер [и др.] // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 184.
 13. Польшнер 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 / С.А. Польшнер. – М., 2008.
 14. Чепурная М.М. Клинико – функциональные и морфологические сопоставления при бронхиальной астме у детей за 15-летний период ее эволюции: дис. ... д-ра мед. наук / М.М. Чепурная. – М., 2004.
 15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – М.: Изд-во «Агар», 1997. – 431 с.
 16. Airway remodeling is present in children with asthma regardless of eosinophilic inflammation / S. Baraldo [et al.] // ERJ. – 2009. – Vol. 24. – P. 1098-103.
 17. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5 / K.M. Beeh [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2003. – Vol. 33. – P. 457-482.
 18. Cytomorphologic and ultrastructural study of nasal mucosa by means of brushing: a comparison between asymptomatic and rhinitic subjects / C. Bozzo [et al.] // Rhinology. – 2005. – Vol. 43. – P. 261-265.
 19. Brown J.M. The mast cell and allergic diseases. Role in pathogenesis and implications for therapy / J.M. Brown, T.M. Wilson, D.D. Metcalfe // Clin. And Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, №1. – P. 4-18.
 20. Correlation of nasal inflammation and nasal airflow with forced expiratory volume in 1 second in patients with perennial allergic rhinitis and asthma / G. Ciprandi [et al.] // Annals of allergy, Astma and immunology. – 2004. – Vol. 93, №12.
 21. Relationship between airway hyperresponsiveness to mannitol and adenosine monophosphate / G.P. Currie [et al.] // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – P. 762.
 22. Neural expression and increased lavage fluid levels of secretoneurin in seasonal allergic rhinitis / M. Korsgren [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1504-1508.
 23. Effects of chronic exposure to IL-13 on mucociliary differentiation of epithelial cells obtained from asthmatic and non-asthmatic children / J. Parker [et al.] // ERJ. – 2009. – Vol. 4489. – P. 794.
 24. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness / C.H. Tsao [et al.] // Ch. – 2003. – Vol. 123, №3. – P. 757-764.
 25. A study of the link between upper and lower respiratory inflammation / X.D. Wang [et al.] // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. – 2003. – Vol. 38, №4. – P. 247-250.

**MODERN VIEWS ON THE RELATIONSHIP OF THE UPPER
AND LOWER RESPIRATORY TRACT IN ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA**

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

Research presented in a modern perspective on the problem of cellular-humoral and immunological interactions of the upper and lower airways in allergic rhinitis and bronchial asthma. The mechanisms of hyper-nasal mucous membranes and bronchial tubes in the tissue, cellular and subcellular levels. The correlation between damage to the epithelial and stromal cells and early debut of the disease and the severity of the pathological process.

Key words: asthma, allergic rhinitis, the mucous membrane, immunological interactions.

Гущин Михаил Юрьевич – научный сотрудник НИИ морфологии человека РАМН.
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3.
E-mail: guschin.michail@yandex.ru.
Тел.: 84991295700. Факс: 84991208065.

Бархина Татьяна Григорьевна – д.м.н., профессор, руководитель группы клеточных взаимодействий НИИ морфологии человека РАМН.
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3.
E-mail: tbarkhina@mail.ru .
тел 84991295700 факс 84991208065.

Голованова Валентина Евгеньевна – научный сотрудник НИИ морфологии человека РАМН.
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3.
E-mail: tara731@yandex.ru.
Тел.: 84991295700. Факс: 84991208065.

Польнер Сергей Александрович – доктор медицинских наук, в.н.с. ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России.
115478 г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.
E-mail: sapolner@yandex.ru.
Тел.: 84996182526.