

of cross-reactivity in food allergy, results of modern studies. // Russian allergological journal. 2009; 6: 5-10.

8. Ramirez-Del-Pozo M.E, Gomez-Vera J., Lopez-Tiro J. Risk factors associated with the development of atopic march. Case- control study. Rev Alerg Mex 2012; 59: 4: 199-203.

9. Wong G.W., Mahesh P.A., Ogorodova L., Leung T.F., Fedorova O., Holla A.D., Fernandez-Rivas M., Clare Mills E.N., Kumelling I., van Ree R., Yordanbakhsh M., Burney P. The Euro Preval- INCO surveys on the prevalence of food allergies in children from China, India and Russia: the study methodology. Allergy. 2010; 65 (3): 385-390.

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Бархина Т.Г., Гусниев С.А., Гушчин М.Ю., Польшер С.А.,  
ФГБНУ НИИ морфологии человека, Москва  
ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»

### MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF A CONDITION OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN ALLERGIC RHINITIS

Barkhina T.G., Gusniev S.A., Gushchin M.Yu., Polner S.A.  
FGBSU Institute of Human Morphology,  
Moscow FGBU «Institute of Immunology of Russia» Moscow

За последнее время участились случаи ринитов различного происхождения. Это связано с недостаточностью диагностирования, а также схожестью ряда симптомов заболевания. Однако распространенность разных форм ринитов неодинакова и нуждается в альтернативных видах лечения. В частности аллергический ринит (АР) практически всегда приводит к бронхиальной астме (БА) в той или иной степени выраженности заболевания у различной категории пациентов [1,2,3]. Учитывая тенденцию АР и БА к омоложению, более раннему дебюту и увеличению осложнений болезни исследование различных аспектов данной проблемы вызывает у клиницистов и учёных всё больший интерес.

Ранее нами было установлено, что клинические проявления ринитов и БА в различных возрастных группах имеют как сходные, так и альтернативные проявления [1,4]. Однако, исследование различных форм АР, их клинко-морфологическое изучение и дифференциальная диагностика сезонного (САР) и круглогодичного (КАР) форм АР с другими разновидностями ринитов ещё находится в стадии разработки.

**Цель данного исследования** – изучить клинко-морфологические параллели у пациентов разных форм АР и других ринитов и установить дифференциально-диагностические морфологические критерии изменения слизистых оболочек верхних дыхательных путей в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Материал и методы исследования.** Проведён сбор клинического и морфологического материала. В работе используются инструментальные методы исследования, ретроспективный анализ медицинской документации, аллергологические методы, включающие различные аллергопробы с разными значимыми аллергенами, которые могут вызывать и аллергический ринит, и бронхиальную астму. В первую очередь производился забор образцов назального содержимого и анализировались мазки с помощью цитологических методов. Это является первым этапом морфологической диагностики. После этого были исследованы соскобы слизистой оболочки из полости носа. Иммунологические методы включали в основном метод Манчини для идентификации бета-глобулина IgA, который наиболее информа-

тивен при диагностике ринитов.

Из периферической крови выделены эритроциты, тромбоциты и лейкоциты для изучения их с помощью морфологических методов.

Материал был исследован с помощью методов световой и сканирующей (СЭМ) и трансмиссионной (ТЭМ) электронной микроскопии.

Собственные данные. Исследование цитогрaмм назального содержимого при различных формах ринитов показало следующие результаты: в цитогрaмме при неаллергическом рините обнаружено до 20-22% эозинофилов; в цитогрaмме при АР до 50-60% эозинофилов; при остром рините до 50% нейтрофилов; при полипозном риносинусите до 30% секрета БК.

Иммунологическое исследование методом диффузии по Манчини показало, что наиболее информативен показатель бета – глобулина – sIgA, для которого максимальные значения установлены при неаллергическом рините (до 800 мкг/мл) и при АР (от 1000 до 1200 мкг/мл). Это наиболее чувствительный тест по сравнению со значениями других иммуноглобулинов.

Аллергоанализ основных причинно-значимых аллергенов установил главные критерии отличия разных форм ринитов. При АР наблюдается положительный провокационный тест с аллергеном клеща домашней пыли, в отличие от других форм ринитов.

Первичные морфологические изменения при всех формах АР наблюдаются в реснитчатых клетках и бокаловидных клетках эпителия носа, а затем эти изменения переходят на собственную пластинку слизистой оболочки (СПСО) полости носа, затрагивая и сосуды микроциркуляторного русла (МЦР). Нами также получены данные о некоторых различиях и сходствах изменений в клетках слизистых оболочек верхних и нижних ДП [4], которые также были показаны в других работах [5,7,8,10] и в сравнительном анализе взрослого контингента и подростков [8,9,11,12]. Следует отметить, что морфологическая характеристика КАР и САР отличается только при электронно-микроскопическом анализе, тогда как световая микроскопия не даёт существенных различий. Другие формы ринитов имеют характерные морфологические изменения разной степени выраженности при световой микроскопии, при изучении полутонких срезов (ПТС) и при ТЭМ.

Морфологическое исследование слизистой оболочки полости носа проведено с целью изучения патогенетических аспектов и его отличия от других форм хронических ринитов [10,13,14]. Поняв механизмы клеточного взаимодействия можно судить о возможных клинических проявлениях данного патологического процесса, о его сходствах или различиях с аллергическими и неаллергическими видами ринитов.

Если сходными изменениями при ринитах являются первичные нарушения в эпителии слизистой оболочки носа, в частности реснитчатых и бокаловидных клеток, то отличительными являются эпителиально-стромальные взаимоотношения.

Основной отличительной особенностью является нарушение взаимодействий различных клеточных популяций, как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой оболочки носа (СПСО), так и в железистой ткани. Наиболее ярко проявляются изменения в скоплении тучных клеток, как в стадии накопления секрета, так и при экстррузии его. Второй особенностью являются изменения сосудов МЦР. Многие из них имеют истонченность эндотелиальных клеток с признаками нарушения проницаемости. Для ринитов различного генеза характерно наличие интраэпителиальных клеток иммунного ряда. Для неаллергических ринитов чаще встречаются лимфоциты и фибробласты с вычурными отростками в эпителии; для АР в большей степени характерно внедрение тромбоцитов и различных гранулоцитов. Все эти особенности морфологии слизистой оболочки носа свидетельствуют о значительных нарушениях в МЦК, что в конечном итоге приводит к мукоцилиарной недостаточности (МЦН).

Была подчеркнута важная роль изучения мукоцилиарной недостаточности (МЦН) при ринитах.[1,5,7,15,]. Ранее нами было показано, что функциональные и морфологические изменения эпителия возникают гораздо раньше, чем появляются клинические проявления [1,4].

Установлено, что при БА наблюдаются морфофункциональные сдвиги не только в клетках дыхательных путей (ДП), но и в органах других систем, а также в периферической крови. Учитывая первичность воздействия причинно-значимых аллергенов на эпителий верхних ДП, а изучение этих воздействий в большей степени наблюдает-

ся в нижних ДП, мы предприняли попытку разграничить изучение этих воздействий. Это было необходимо, так как слизистая оболочка носа и прилегающие к ней образования имеют существенные различия со слизистыми оболочками бронхов и бронхиол. Общность механизмов развития гиперреактивности (ГР) верхних и нижних ДП описана для пациентов разных возрастов при любых степенях тяжести заболевания и подтверждена клиническими и морфологическими методами изучения [5,7,8]. Нам было необходимо уточнить, в каких именно областях носа имеются самые чувствительные локусы, чаще всего подвергающиеся аллергическим воздействиям. Также важно уточнить и характеристику аллергического повреждения, а также дифференциально-диагностические критерии при различных ринитах, фактически предшествующих БА.

Из-за того, что нос человека выполняет несколько важнейших функций: дыхательную, обонятельную, защитную и резонаторную, изучение морфологических изменений при патологии является необходимым атрибутом заболеваний. Возрастная же алергопатологии дыхательных путей, значимость в первичности аллергической реакции именно в слизистой оболочке носа делает его приоритетным. Именно поэтому повреждения при аллергической агрессии больше сказывается на этом отделе дыхательной системы, т.к. на его слизистую оболочку приходится наибольшее напряжение.

У больных АР и БА и, особенно при их сочетаниях тканевая, назальная и бронхиальная гиперреактивность находятся в прямой зависимости от степени тяжести и длительности заболевания [5,6,11,12,13]. Однако клеточные и субклеточные изменения при этом касаются разных популяций и имеют некоторые характерные особенности, что частично подтверждено в эксперименте. Именно поэтому данные исследования в этом направлении остаются актуальными.

При изучении цитологических образцов и полутонких срезов в верхних отделах ДП наиболее чувствительными оказались участки слизистой оболочки нижней носовой раковины. В первую очередь страдают эпителиальные клетки, особенно реснитчатые (РК), в которых повреждаются реснички и апикальная часть эпителия; несколько разноплановая картина наблюдается в бокаловидных клетках (БК), что в значительной

степени связано со всей секреторной системой. Кстати говоря, от меры созревания муцина и его экстрезии зависит и дальнейшее развития заболевания. При АР, фактически любого происхождения, в сосудах МЦР обнаружен полиморфизм изменений эндотелиальных клеток от резкого их истончения до значительного утолщения и отёка как самих клеток, так и периваскулярных пространств, встречается чередование различных по электронной плотности эндотелиоцитов, свидетельствующих о нестабильности сосудов МЦР и о серьёзных изменениях в проницаемости клеточных мембран. Однако при изучении поверхности слизистой ДП при АР и БА имеет место тенденция к однотипным изменениям, что наряду с клиническими показателями подтверждает общую закономерность гиперреактивности этих отделов.

Нами установлено, что исследование повреждения эпителия слизистых оболочек носа и бронхов показывает аналогичные изменения РК, которые наблюдаются на всем протяжении дыхательного тракта с различной степенью выраженности. Это зависит в первую очередь от возраста больного и степени тяжести заболевания. При КАР в РК отмечены основные ультраструктурные признаки: деформация, пространственные нарушения направления ресничек; субмикроскопические признаки внутриклеточного отёка; деструкция органелл, ответственных за белковый, липидный, водно-солевой обмен. Эти признаки представлены в слизистой оболочке носа при любой степени тяжести, а в бронхах при средней и тяжелой степенях. У молодых пациентов преобладают секреторные процессы, которые мы рассматриваем как компенсаторные функции, с возрастом же на фоне сокращения компенсаторных возможностей организма изменения сдвигаются в сторону ослабления секреторных процессов наряду с уменьшением количества макрофагов и тучных клеток. БК подвергаются более значительным изменениям в верхних ДП с определенными характерными признаками в различных отделах носовой полости. Ультраструктурные изменения в БК отличаются значительной гетерогенностью: отёчность, гипертрофия и гиперплазия БК; перерастянность секреторными гранулами, нарушение целостности апикальных мембран; при ТЭМ отмечены гетерогенные по электронной плотности гранулы муцина, нарушения целостности

апикальных мембран, значительные повреждение ядер, признаки готовности клеток к апоптозу. Выявлены признаки альтерации не только эпителиального слоя, но и клеточных элементов СПСО. Ультраструктурные изменения сосудов МЦР при тяжелой БА показаны и в других публикациях [6,15,16].

Нами продемонстрированы подобные изменения в верхних ДП при САР. В СПСО носа выявляются сосуды МЦР со значительными изменениями во всех структурных компонентах, в просвете которых обнаруживаются агрегированные формы эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов, непосредственно контактирующих с эндотелиальными клетками. Более того, у пациентов разного возраста при изучении с помощью СЭМ в периферической крови наблюдаются сходные изменения агрегации форменных элементов. Ультраструктурные изменения в системе микроциркуляции от мелких сосудов до форменных элементов крови приводит к самым различным гипоксическим повреждениям мембран разных клеток, усугубляющих аллергическую реакцию [14,15,16]. Весь комплекс изменений свидетельствует о перестройках в морфологии ДП в ответ на аллергическую агрессию, что приводит к нарушениям в самих ДП и периферической крови, свидетельствуя о системной реакции.

Подобные изменения сосудов МЦР в слизистых оболочках ДП, а также форменных элементов крови получены при экспериментальном моделировании аутоиммунного процесса.

Полученные в комплексном исследовании данные подтверждают на цитологическом, светооптическом, ультраструктурном и мембранном уровне системность повреждения структур в тканях и клетках не только ДП, но и в других органах систем организма пациентов с различными формами ринитов и при бронхиальной астме, что также было показано в эксперименте. Все это свидетельствует о системности повреждения структур организма при аллергопатологии.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Гуменюк С.А., Польшер С.А., Голованова В.Е.. Морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы дыхательных путей при аллергическом рините и бронхиальной астме. // Вестник Тверского Г.-У.: Серия «Биология и экология», 2013, вып.29, № 2. С.29-40.
2. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Рос. Аллергол.

Журн. 2008, №6, С. 3-13.

3. Чигаева Е.В., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Анисимова Л.А., Харитоновна М.В. Распространенность аллергопатологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. РАЖ, 2013, № 2, ч. 2. С.311-312.

4. Гуцин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Польшер С.А. Морфологические изменения слизистых оболочек полости носа при аллергическом рините и бронхиальной астме. Доктор.ру. 2011, №3, С.22-27.

5. Гуцин И.С. Патофизиология аллергии. Российская ринология, 2004, №1, с.6-22.

6. Герент Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Ультраструктурные характеристики капилляров слизистой оболочки бронхов при различных клинических фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. // Бюллетень СО РАМН – 2010.-Т.30.-№6.-С.105-109.

7. Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощеклова О.И. Исследование взаимосвязи нижних и верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. // Аллергология. -2001.-С.3.

8. 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. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – С.307.

9. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание, 2012, 640 с.

10. Бархина Т.Г., Утешева В.А., Гуцин М.Ю., Юдина Е.Б., Хайруллин Р.М. Эозинофилиты, Морфологические аспекты диагностики. // Морфологические ведомости.2015; 2: 7-14.

11. Audino.P, La Grutta S., Cibella F. et al. Rhinitis as a risk factor for depressive mood in pre-adolescents: a new approach to this relationship. Pediatric Allergy and Immunol 2014; 25: 360-365.

12. Baraldo S.et al. Airway remodeling is present in children with asthma regardless of eosinophilic inflammation. ERJ, 2009, P888, p144s.- 2004.- V.24(6).- P.1098-103.

13. Bozzo C., Fenu G., Stomeo F.etal. Cytomorphologic and ultrastructural study of nasal mucosa by means of brushing: a comparison between asymptomatic and rhinitic subjects. //Rhinology.- 2005.- V.43.- P.261-265.

14. Chilvers M. A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults // Thorax. 2003; 58: 333-338.

15. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis // Laryngoscope. 2009, Aug; 119 (8): 1458-1462.

16. Semenza G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology // Annu Rev Pathol. – 2014- v.9: P. 47-71.