

616-091: 616.211-002: 616-056

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ НОСОВЫХ РАКОВИН ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ

© 2015 Т.А. Федорина, П.А. Сухачев, О.С. Сергеев

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 20.11.2015

В статье представлены материалы по сосудисто-тканевым трансформациям в слизистой оболочке полости носа пациентов с аллергическим риносинуситом, вызванные воздействием загрязнителей атмосферного воздуха. Состояние регионарного кровотока изучалось различными методами исследования – реографии, гистологии, гистохимии, морфометрии. На основе сопоставления данных клинических и морфологических методов исследования слизистой оболочки полости носа выявлены изменения, приводящие к отёку тканей и другим типовым формам нарушения периферического кровообращения.

Ключевые слова: *риносинусит, аллергическое воспаление, гиперчувствительность немедленного типа, медиаторы воспаления и аллергии, нарушение периферического кровообращения*

Аллергический риносинусит (АРС) определяется как воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся, как минимум, двумя симптомами, один из которых должен быть связан либо с заложенностью носа, либо выделениями слизисто-гноя из среднего носового хода. Как любое воспаление, АРС представляет собой стереотипный патологический процесс, отражающий его запрограммируемость и протекающий стадийно через формирование классических внутренних компонентов – альтерации, экссудации и пролиферации. Описаны 4 стадии заболевания: вазотоническая, вазодилатации, хронического отёка и гиперплазии, названные по ведущему реографическому признаку. Разделение АРС по стадиям основано на изменениях регионарной гемодинамики. Именно сосудисто-тканевые трансформации слизистой оболочки полости носа наиболее достоверно и последовательно отражают динамику воспалительных изменений, составляющих основу клинических проявлений АРС. Подробная характеристика стадийных изменений микроциркуляторного русла представлена в работах С.В. Коренченко [3]. Вместе с тем, АРС – это иммунопатологическое заболевание, развивающееся у лиц с предрасположенностью к реакциям гиперчувствительности немедленного типа, где мишенью

являются ткани верхних дыхательных путей, испытывающие воздействие патогенных факторов окружающей среды, в том числе взвешенных во вдыхаемом воздухе примесей. Считается, что атопия предрасполагает к развитию АРС [2, 7]. В качестве аллергенов выступает целый ряд химических соединений, среди которых которые фигурируют ирританты (раздражители) и поллютанты (загрязнители), содержащиеся в атмосферном воздухе. Ирританты, непосредственно воздействуя на иммуноактивные клетки, способны запускать реакции гиперчувствительности с участием всего спектра цитокинов и медиаторов, характерных для аллергического воспаления. Ирритантным действием, помимо ряда химических соединений (например, табачный дым, формальдегид), обладают некоторые физические факторы (например, так называемая «холодовая аллергия») и бактериальные агенты (хорошо известен феномен манифестации аллергических заболеваний дыхательных путей после вирусной инфекции). Поллютанты, в первую очередь, разрушают защитный барьер слизистой оболочки – мукоцилиарную систему, что в значительной степени облегчает биодоступность аллергенов и ирритантов. Повышению концентрации провоспалительных медиаторов способствует и дестабилизация клеточных мембран, и прямое цитотоксическое действие загрязнителей.

Стремительный рост числа аллергических заболеваний в последние десятилетия, в том числе АРС, может быть связан только с изменившимся воздействием окружающей среды, так как за 20-30 лет не должно произойти достоверных сдвигов в генофонде популяции. Напрашивается вывод о связи увеличения заболеваемости АРС с

*Федорина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической патологии. E-mail: fedorina\_ta@list.ru*  
*Сухачев Павел Анатольевич кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологии. E-mail: patan12@rambler.ru*  
*Сергеев Олег Степанович, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической патологии*

загрязнением атмосферного воздуха. Такая связь была доказана целым рядом эпидемиологических и клинических исследований. Наибольшая иммунотоксичность была установлена для компонентов транспортных выбросов – взвешенных частиц выхлопных газов, а также окислов азота и озона, образующихся в результате фотохимических реакций. Анализ экологической и эпидемиологической обстановки в г. Самаре подтверждает эти выводы – рост доли транспортных выбросов в составе атмосферных загрязнителей сопровождается увеличением числа аллергических реакций со стороны дыхательных путей при относительно стабильной общей заболеваемости.

**Цель исследования:** изучение сосудисто-тканевых трансформаций в полости носа больных аллергическим ринитом, обусловленным воздействием загрязнителей атмосферного воздуха, предшествующих, по нашему мнению, развитию полипоза.

Работа основана на обследовании и лечении 100 пациентов с постоянным АРС, поступивших в Клинику доктора Коренченко в течение последних двух лет. Среди пациентов было 56 мужчин и 44 женщины в возрасте от 17 до 47 лет. Диагностика АРС проводилась в соответствии с Международным Консенсусом по диагностике и лечению ринита, 2007 [2]. Постановка диагноза основывалась на анамнезе заболевания, риноскопической и эндоскопической картины слизистой носа, а также иммунологических тестах определения общего сывороточного IgE и специфических сывороточных IgE. Состояние региональной перфузии является интегральным показателем активности и фазы локального воспаления. В основу изучения носового кровотока был положен метод реографии, который базировался на измерении сопротивления исследуемого участка тела синусоидальному току высокой частоты с определением реографического индекса. Основанием для такого выбора послужили безопасность, неинвазивность исследования, а главное – его высокая информативность.

Показателем общего кровенаполнения является амплитуда систолической волны, но абсолютная величина этого элемента зависит и от особенностей используемой аппаратуры. Чтобы исключить этот фактор, применяют относительный показатель – систолический индекс – отношение амплитуды систолической волны к величине калибровочного сигнала. Состояние венозного оттока количественно оценивается амплитудой диастолической волны реографической кривой. Для практической оценки этого фактора большее значение имеет относительный показатель – диастолический

индекс, который рассчитывается как отношение амплитуды диастолической волны к амплитуде систолической, выраженное в процентах [4] (Сухачёв Е.А., 1999).

Материалом для гистологического исследования служили фрагменты слизистой оболочки нижних носовых раковин, полученные во время хирургических вмешательств с целью восстановления носового дыхания. Всего исследовано 100 фрагментов слизистой оболочки от 100 пациентов. Контролем служили фрагменты слизистой оболочки, полученные от клинически здоровых пациентов, которым выполнялись операции по исправлению искривлённой носовой перегородки и другие реконструктивные хирургические вмешательства. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, по Ван-Гизон.

При исследовании сосудистого и железистого аппарата слизистой оболочки полости носа использовался метод морфометрии с применением компьютерной системы анализа изображений. Телеморфометрическая установка включала цифровую видеокамеру, совместимый с ней световой микроскоп, персональный компьютер с установленной на его жёсткий диск программой «Видео Тест - Морфо».

Гистологические препараты, подлежащие исследованию, были разделены нами на 3 группы, которые соответствовали клинически выделенным стадиям АРС. Первая группа представлена препаратами, полученными из материала больных с клиническим диагнозом АРС персистирующая форма, стадия вазодилатации. Во вторую группу включены препараты материала больных с клиническим диагнозом АРС, персистирующая форма стадия хронического отёка. И третью группу составили препараты, полученные от больных с клиническим диагнозом АРС, персистирующая форма стадия гиперплазии.

Гистологически в препаратах первой группы во всех отделах слизистой оболочки выявлены морфологические изменения разной степени выраженности. Обширные территории эпителия заняты отёками. На его поверхности практически везде толстым слоем лежит слизь. В ряде наблюдений базальная мембрана, на которой располагается покровный эпителий, утолщена, набухшая, разволокнена, обогащена ШИК-позитивным веществом, имеющим однотипную окраску с секретом слизистых желёз. Существенные изменения зафиксированы в сосудистой системе слизистой оболочки полости носа. Трансформации подверглись все отделы системы циркуляции: артериальные сосуды, венозное русло, капилляры, кавернозные тела. Большинство артерий

полнокровны с различной шириной просвета. В стенках артериол выявлена различной степени выраженности гипертрофия мышечного слоя. Венозные сосуды также полнокровны, просвет их увеличен. В стенках вен и венул имеются существенные изменения. В большинстве наблюдений видна гипертрофия мышечной оболочки венул разной степени выраженности. Диаметр отводящих вен составлял  $172,7 \pm 6,9$  мкм. Объёмная плотность кровотока –  $27,3 \pm 2,7\%$ . Наиболее существенные отклонения в этой стадии заболевания свойственны системе ёмкостных сосудов. Кавернозные тела переполнены кровью, их просвет резко увеличен. Стенки перерастянуты, истончены. Миоциты приобретают веретенообразную форму, их ядра выглядят вытянутыми. Капилляры имеют разную степень кровенаполнения

Таким образом, морфологические изменения в слизистой оболочке полости носа и, прежде всего, в системе гемоциркуляции в стадии вазодилатации скорее можно охарактеризовать как адаптивные, направленные на нормализацию регионарной гемодинамики в условиях болезни.

При гистологическом исследовании во всех препаратах второй группы выявлены патологические отклонения, затрагивающие все слои слизистой оболочки. В ряде наблюдений повреждение эпителия выражалось в его гиперсекреции и отёках разной степени. В базальной мембране видны утолщения и её гомогенизация. На всём протяжении она лишена клеточных элементов. Характерной особенностью воспалительного процесса был выраженный отёк. Часто выявлялась гиперплазия железистых структур слизистой оболочки. Здесь же определяются отчетливые сдвиги в системе гемоциркуляции. Они выражались неравномерностью просвета, аневризматическими расширениями по ходу капилляров, неравномерностью просвета прекапиллярных артериол, паретическим расширением посткапиллярных венул. В ряде наблюдений изменения в стенках сосудов артериального звена представлены гиалинозом и склерозом.

При окрашивании реактивом Шиффа отчетливо видны накопления в сосудистой стенке значительных масс кислых гликозаминогликанов, имеющих светло-голубую окраску. Повреждение сосудистой стенки, в частности её эластического каркаса, можно проследить на импрегнированных методом Фута срезах. Наиболее выраженные изменения наблюдались в стенках посткапиллярных венул, мелких венах, в стенках пещеристых тел. Объёмная плотность кровотока снизилась до  $12,2 \pm 1,78\%$ . В стенках отводящих сосудов разного порядка выявлены гиалиноз и склероз. Сосуды пещеристых венозных сплетений собственного слоя слизистой оболочки часто сужены, их просветы полициклические, стенки

сосудов с различными вариантами развития гладкомышечного слоя. Практически на всём протяжении сосудистой стенки встречаются участки склероза, обуславливающие сужение просвета кавернозных полостей.

Таким образом, можно говорить об истощении компенсаторных механизмов со стороны сосудистой системы, направленных на нормализацию регионарного кровотока, которые наблюдались в предыдущей стадии АРС, и необратимых изменениях в слизистой оболочке полости носа, главным образом в системе гемоциркуляции и паравазальной ткани.

Наиболее существенные отклонения в препаратах третьей группы обнаруживались во всех отделах слизистой оболочки полости носа. Микроскопически во всех случаях со стороны эпителия выявлены изменения трофического характера. Местами прослеживается его метаплазия в многослойный плоский эпителий. Базальная мембрана при этом утолщена, гомогенизирована. В подавляющем большинстве случаев отмечается выраженный склероз базальной мембраны. Отёк подслизистого пространства в этой стадии носит гнездовый характер. Отёчные участки локализуются в основном вокруг сосудов, сохраняются явления перичеллюлярного отёка. Железистый аппарат слизистой оболочки полости носа подвергается практически полной атрофии. Во всех наблюдениях в этой стадии АРС характерным признаком изменений со стороны подслизистого слоя был распространённый склероз. Склеротические проявления охватывали довольно обширные пространства слизистой оболочки полости носа. Микроциркуляторная сеть часто представлена сосудами щелевидной формы, выстланными одним слоем эндотелиальных клеток. Капилляры имеют разную степень кровенаполнения, просветы их полициклические. Частым явлением в этой стадии становился стаз. Артериолы в подавляющем большинстве случаев сужены, местами облитерированы, стенки их утолщены за счёт мышечного слоя. В большинстве наблюдений изменения в стенках сосудов артериального звена представлены гиалинозом и склерозом. Венозные сосуды имеют различный просвет, стенки их утолщены, местами склерозированы. Мышечные клетки в их стенках практически не выявляются. Диаметр отводящих вен составлял  $55,8 \pm 3,8$  мкм. Объёмная плотность кровотока составила  $1,7 \pm 1,1\%$ . Эндотелий в некоторых наблюдениях подвергается атрофии, а зона кавернозных тел – выраженному склерозу. Пространства между кавернозными телами резко расширены за счёт толстых прослоек грубой соединительной ткани. Часто венозные полости настолько «спрессованы» мощными фиброзными прослойками, что их просвет практически не виден.

Таким образом, можно утверждать, что для финала АРС характерными являются атрофические и склеротические процессы в слизистой оболочке полости носа. Компенсаторно-приспособительные механизмы различных её отделов полностью истощены, и на первый план выходят процессы гиперплазии стромы. Функциональная ткань слизистой оболочки практически полностью замещается грубоволокнистой соединительной тканью с охранением достаточно обширных участков гнёздного отёка.

Основу любого воспаления составляет сосудисто-мезенхимальная реакция, характеризующаяся множественностью и разнообразием клеток-участников мезенхимального происхождения – эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, тучные клетки, тромбоциты, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты / макрофаги, лимфоциты, фибробласты, каждая из которых способна синтезировать и высвобождать огромное число биологически активных веществ – медиаторов воспаления и аллергии [1, 6]. Вовлечение в процесс воспаления многих типов таких клеток, субклеточных элементов и органов систем предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности. По А.Д. Адо, воспаление нельзя рассматривать в отрыве от иммунных процессов, так как «это не что иное, как основной способ реализации иммунных механизмов в организме в критической ситуации». Именно поэтому патологи и клиницисты рассматривают воспаление как преиммунный ответ, предшествующий формированию иммунитета либо аллергии, подтверждением чему служит АРС, обсуждаемый в данной работе.

В основе описанных морфологических изменений разной степени выраженности микроциркуляторного русла сосудистого ложа слизистой оболочки полости носа, которые соответствовали клинически выделенным стадиям АРС, лежит действие медиаторов, высвобождаемых из клеток участников воспаления и аллергии. По ходу развития острого АРС фигурируют многие провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, хемокины – ИЛ-8 – мощный хемокин, ростовые факторы и молекулы адгезии), а при хроническом АРС – остальные известные цитокины и медиаторы (эйкозаноиды, оксид азота, нейропептиды, иммуноглобулины и т.п.) [1, 2]. Каждый из медиаторов взаимодействует со своим рецептором на цитоплазматических мембранах клеток-мишеней и в зависимости от количества рецепторов и качества специфической реакции запускает те или иные программы (функции) клеток мишеней. Отсюда и многообразие структурных и

морфологических проявлений, встречающихся при АРС.

Одним из примеров острой воспалительной реакции (острый АРС) служит стремительно развивающаяся (в течение секунд-минут) активация комплексами антиген-антитело ранее сенсибилизированных к этому аллергену тучных клеток – клеток мишеней первого порядка, на которых оказались зафиксированными образовавшиеся вследствие иммунологической стадии АРС иммуноглобулины Е-класса (реагины). В иммунограммах наших пациентов отмечался стойкий подъём концентрации иммуноглобулина Е до 1050г/л, а также фибронектина до 1100 нг/мл. Спустя несколько часов развивается поздняя стадия реакции, которая опосредуется привлечением в очаг аллергического воспаления нейтрофилов, эозинофилов и иммуноглобулинов G-классов. Именно по такому типу развивается реакция гиперчувствительности первого типа, заканчивающаяся выбросом многочисленных медиаторов аллергии из лаброцитов и привлечении в слизистую носа гранулоцитов и моноцитов с полным спектром цитокинов и медиаторов воспаления и аллергии.

#### Выводы:

1. Морфологические и морфометрические характеристики слизистой оболочки полости носа свидетельствуют об изменениях региональной сосудистой системы, которые соответствуют критериям АРС.

2. Основу АРС составляет стромально-сосудистая реакция, характеризующаяся множественностью и разнообразием клеток-участников мезенхимального происхождения – от эндотелиоцитов до фибробластов, каждая из которых способна синтезировать и высвобождать медиаторы воспаления и аллергии.

3. Обилие медиаторов воспаления и аллергии, высвобождаемых по ходу развития АРС, объясняет множественность и разнообразие эффектов специфических функциональных тканей, клеток участников мезенхимального происхождения и клинических проявлений заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Зилбернагель, С. Клиническая патофизиология: атлас. Пер с англ. Под ред. П.Ф. Литвицкого / С. Зилбернагель, Ф. Ланг. – М.: Практическая медицина, 2015. 448 с.
2. Изложение Европейской позиции по риносинуситу и полипам носа. Пер. с англ. С.В. Коренченко, Е.А. Сухачёва. – Самара, 2009. 207 с.
3. Коренченко, С.В. Аллергический ринит и астма как иммуноэкологический дефицит // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. 1998. № 3. С. 38-44.

4. Сухачёв, Е.А. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на развитие аллергического ринита: Дисс. ... канд. мед. наук. – Самара, 1999. 178 с.
5. Сухачёв, П.А. Морфогенез и патологическая анатомия стадий аллергического ринита: Дисс. ...канд. мед. наук. – Самара, 2003. 168 с.
6. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / Под ред. акад. РАН и РАМН В.А. Черешнева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 263 с.
7. Krause, H.F. Allergy and chronic rhinosinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. V. 128. № 1. P. 14-16.

#### **MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN VASCULAR SYSTEM OF NASAL CONCHAEES IN ALLERGIC RHINOSINUSITIS**

© 2015 T.A. Fedorina, P.A. Sukhachev, O.S. Sergeev

Samara State Medical University

This article represents tissue-vascular transformations in mucous membrane of nasal cavity in patients with allergic rhinosinusitis, induced by influence of air pollutants. The condition of regional circulation was studied with different methods including rheography, hystology, hystochemical and morphometrical methods. Changes leading to tissue oedema and other typical forms of regional circulation disorders were revealed during comparison of clinical findings and results of morphological studies.

*Key words: rhinosinusitis, allergic inflammation, immediate type hypersensitivity, mediators of allergy and inflammation, peripheral circulation disorders*

---

*Tatiana Fedorina, Doctor of Medicine, Professor,  
Head of the Common and Clinical Pathology  
Department. E-mail: fedorina\_ta@list.ru  
Pavel Sukhachev, Candidate of Medicine, Associate  
Professor at the Common and Clinical Pathology  
Department. E-mail: patan12@rambler.ru  
Oleg Sergeev, Doctor of Biology, Professor at the  
Common and Clinical Pathology Department*