

W. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction (AMI) patients: coronary reperfusion effect // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2006. – Vol. 87. – P. 91-98.

6. Malik M., Velislav N, Batchvarov. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 1749-1766.

7. Moller J.E., Husic M., Sondergaard E. Poulsen S., Egstrup K. Relation of early changes of Q-T dispersion to changes in left ventricular systolic and diastolic function after a first acute myocardial infarction // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 259-261.

8. Padmanabhan S., Silvet H., Amin J., Pai R. G. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: Results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of  $\leq 40\%$  Original Research Article // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 145, № 1. – P. 132-138.

#### References

1. Bernshtein L.L., Novikov V.I., Grishkin Yu.N. Evaluating of the reperfusion effectiveness at acute myocardial infarction: contemporary concepts and methods // *Russian Journal of Cardiology*. – 2005. – № 1. – P. 73-79.

2. Boldueva S.A., Burak T.Ya., Zhuk V.S., Leonova I.A., Samokhvalova M.V. To the problem of QT interval dispersion in patients with acute myocardial infarction // *Russian Journal of Cardiology*. – 2001. – № 2. – P. 14-17.

3. Radzevich A.E., Uranova E.V., Bulanova A.A., Popov V.V. Influence of percutaneous transluminal coronary angioplasty on left ventricular function, the parameters of a high-resolution ECG, QT interval dispersion and heart rate variability // *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2006. – № 4. – P.23-29.

4. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, Bode F, Katus HA, Richardt G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 44-50.

5. Lopes N.H., Grupi C, Cleberson H. Dina, Aécio F T de Gois, Hajjar L, Ayub B, Rochitte C.E, Ramires J.F, Kalil Roberto, Hueb W. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction (AMI) patients: coronary reperfusion effect // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2006. – Vol. 87. – P. 91-98.

6. Malik M., Velislav N, Batchvarov. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 1749-1766.

7. Moller J.E., Husic M., Sondergaard E. Poulsen S., Egstrup K. Relation of early changes of Q-T dispersion to changes in left ventricular systolic and diastolic function after a first acute myocardial infarction // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 259-261.

8. Padmanabhan S., Silvet H., Amin J., Pai R. G. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: Results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of  $\leq 40\%$  Original Research Article // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 145, № 1. – P. 132-138.

#### Сведения об авторах

Багадаева Елена Юрьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; тел. (3952) 407926; e-mail: vilya25@mail.ru.

Орлова Галина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; тел. 8(3952) 407926; e-mail: vicgal@yandex.ru.

© ДЕМКО И. В., СОБКО Е. А., ЧУБАРОВА С. В., СОЛОВЬЕВА И. А., КРАПОШИНА А. Ю., МЕДВЕДЕВА Н. Н., ВАХТИНА Л. Ю., ЖУКОВ Е. Л., ИЩЕНКО О. П., ЖЕГАЛОВ П. С.

УДК 616.248-002:612.211:611.233

## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

И. В. Демко<sup>1</sup>, Е. А. Собко<sup>1,2</sup>, С. В. Чубарова<sup>1,2</sup>, И. А. Соловьева<sup>1</sup>, А. Ю. Крапошина<sup>1</sup>, Н. Н. Медведева<sup>1</sup>, Л. Ю. Вахтина<sup>1</sup>, Е. Л. Жуков<sup>1</sup>, О. П. Ищенко<sup>2</sup>, П. С. Жегалов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. И. В. Демко; кафедра анатомии и гистологии человека, зав. – д. м. н., проф. Н. Н. Медведева; <sup>2</sup>КГБУЗ Краевая клиническая больница, гл. врач – Е. Е. Корчагин.

**Цель исследования.** Изучить морфологические изменения слизистой оболочки бронхов во взаимосвязи с показателями системного воспаления и функции внешнего дыхания у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА).

**Материалы и методы.** Обследовано 35 больных обоего пола с тяжелым течением БА. В группу контроля вошли 40 практически здоровых добровольцев. Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, определение уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-2, IL-6, IL-10, INF- $\gamma$ , C-реактивного белка, бронхоскопия, гистологические методы.

**Результаты.** Получены высокие показатели провоспалительных цитокинов, СРБ при БА. Показаны особенности реализации иммунного ответа в зависимости от формы заболевания. Подтверждена роль макрофагов в развитии воспаления при БА.

**Заключение.** При БА имеются специфические морфологические маркеры структурных изменений стенки бронхов в зависимости от формы заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, слизистая оболочка бронхов, БРАШ-биопсия, воспаление.

## FEATURES OF THE SYSTEMIC INFLAMMATION, EXTERNAL RESPIRATION FUNCTIONS AND MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE BRONCHIAL MUCOUS MEMBRANE IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

I. V. Demko<sup>1</sup>, E. A. Sobko<sup>1,2</sup>, S. V. Chubarova<sup>1,2</sup>, I. A. Soloveva<sup>1</sup>, A. Yu. Kraposhina<sup>1</sup>, N. N. Medvedeva<sup>1</sup>,  
L. Yu. Vakhtina<sup>1</sup>, E. L. Zhukov<sup>1</sup>, O. P. Ishchenko<sup>2</sup>, P. S. Zhegalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky; <sup>2</sup>Krasnoyarsk regional hospital.

**The aim of the research.** To study the morphological changes of the bronchial mucosa membrane in interconnection with indicators of systemic inflammation and respiratory function in patients with severe bronchial asthma (BA).

**Materials and methods.** The study involved 35 patients of both sexes with severe asthma. The control group consisted of 40 healthy volunteers. At all patients were examined the respiratory function, to determine the level of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-2, IL-6, IL-10, INF- $\gamma$ , C-reactive protein, bronchoscopy, histological methods.

**Results.** Were received high levels of proinflammatory cytokines, CRP in patients with asthma. Were shown the features of the implementation of the immune response, depending on the form of the disease. Was confirmed the role of macrophages in the development of inflammation at asthma.

**Conclusion.** There are specific morphological markers of structural changes in the bronchial wall, depending on the form of the disease.

**Key words:** asthma, bronchial mucosa membrane, BRUSH-biopsy, inflammation.

### Введение

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости и социальными потерями при данной патологии [3, 6]. Особое беспокойство вызывают больные с тяжелыми формами этой болезни. Современный этап изучения БА отличается поиском различных биомаркеров, в том числе и морфологических, которые позволят облегчить диагностику и оптимизировать лечение. До настоящего времени четко не определены морфологические предикторы тяжелой БА, а также не разработаны дифференциальные критерии патоморфологии атопической и неатопической формы заболевания.

**Цель исследования.** Изучить морфологические изменения слизистой оболочки бронхов во взаимосвязи с показателями системного воспаления и функции внешнего дыхания у больных тяжелой бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

Обследовано 35 больных обоего пола с тяжелым течением БА, в период обострения заболевания, в возрасте 49 [44;56] лет. Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и Локальным этическим комитетом КГБМУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск. Диагноз и степень тяжести заболевания оценивали согласно критериям «Глобальной стратегии лечения и профилактики БА» [2].

Критерии включения в исследование: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $\leq$  60% от должной величины; объем лекарственной терапии более 1000 мкг/сут в пересчете на бекламетазона дипропионат или сохраняющиеся симптомы на фоне проводимой терапии; необходимость постоянного (в течение не менее 6 месяцев до проведения обследования) применения системных глюкокортикостероидов в любой дозе [5].

Первая группа включала 20 пациентов с атопической БА (АБА), среди них мужчин – 8; женщин – 12, медиана возраста 48 [43; 54,5] лет, медиана длительности заболевания 14,5 [9,8;28,5] лет. Вторая – 15 больных неатопической БА (НАБА), среди них мужчин – 6; женщин – 9, медиана возраста 54 [47;58] года, медиана длительности заболевания составила 5 [4;15] лет. Группу контроля составили 40 практически здоровых добровольцев, в возрасте 38[32;48] лет, среди них мужчин – 20 и женщин – 20.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялось на аппарате общей плевтизмографии Erich Eger (Германия) с компьютерной спирометрией.

Определение уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-2, IL-6 в плазме крови определяли методом ИФА согласно инструкции по применению фирмы-производителя (eBioscience, США). Содержание IL-10, INF- $\gamma$  в плазме крови определялось с применением реактивов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Учет результатов производился с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Количество цитокинов рассчитывалось путем построения калибровочной кривой с использованием компьютерной программы и выражалось в пикограммах/мл (пг/мл). Содержание С-реактивного белка в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы-производителя (Вектор-Бест, СРБ-ИФА-Бест, Россия) (мг/л).

Основным материалом для исследования служили браш-биоптаты и биоптаты слизистой оболочки бронхов, полученные во время бронхоскопии из среднедолевого бронха правого легкого. С помощью щетки-скарификатора получали браш-биоптаты, из которых изготавливали мазки-отпечатки на предметных стеклах и окрашивали по методу Романовского-Гимза. Биоптаты слизистой оболочки фиксировали в 10% забуференном формалине, из них по стандартным методикам изготавливали гистологические

препараты и окрашивали их гематоксилин-эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизон [1], с последующей визуализацией с помощью микроскопа «Olympus BX 45» и компьютерных программ (Cell D, JMicroVision).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica – v. 6.1 for Windows». Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ( $Q_1$  и  $Q_3$ ). Данные анализировали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки связи признаков использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по методу Спирмена.

### Результаты и обсуждение

В обеих группах обследуемых регистрировалось повышение содержания TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$ , IL-6, C-реактивного белка и общего IgE в плазме крови в сравнении с контролем (табл. 1).

Необходимо отметить, что в группе больных тяжелой АБА наблюдалось повышение содержания IL-4 в сравнении с показателями, как контрольной группы, так и больными НАБА. В группе больных НАБА регистрировался наиболее высокий уровень INF- $\gamma$  в плазме крови в сравнении

с показателями больных 1-й группы ( $p=0,024$ ). Полученные данные свидетельствуют о различиях в реализации иммунного ответа: при тяжелой АБА наблюдается активация Th2 лимфоцитов с увеличением уровня IL-4 в плазме крови, и Th1 лимфоцитов; тогда как при НАБА регистрируется активация преимущественно Th-1 лимфоцитов.

Исследование ФВД показало наличие значительных нарушений проходимости дыхательных путей в обеих группах. Вместе с тем, независимо от формы заболевания, бронходилатационная проба была положительной (табл. 2).

Как в 1-й, так и во 2-й группе регистрировалось повышение общей емкости легких (ОЕЛ) и изменение ее структуры, преимущественно за счет повышения остаточного объема (ООЛ), а также наблюдалось увеличение сопротивления дыхательных путей на вдохе и выдохе. Проведенное исследование показало, что у больных тяжелой БА, независимо от формы заболевания, наблюдается изменение структуры статических объемов в сторону гипервоздушности, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс мелких дыхательных путей [2, 5, 8].

При изучении цитогаммы браш-биоптатов отмечено отсутствие статистически значимых различий между

группами больных атопической и неатопической БА по процентному содержанию разновидностей эпителиальных клеток. В обеих группах чаще регистрировался эпителий без отклонений в строении (в 1-й группе – 44,1 [33,9;49,7], во 2-й группе – 38,3 [26,2;52,6],  $p=0,609$ ); реже с признаками дистрофии (в 1-й группе – 21,8 [7,9; 28,9], во 2-й группе – 23,2 [15,3; 33,7],  $p=0,521$ ). Более того, в группе АБА было выявлено, что чем больше количество бронхиального эпителия нормального строения, тем больше прирост ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,71$ ;  $p=0,021$ ).

### Уровень цитокинов, C-реактивного белка в периферической крови у больных бронхиальной астмой тяжелого течения (Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ])

Показатели	АБА (n=20)	НАБА (n=15)	Контроль	Значимость различий
	1	2	3	
TNF- $\alpha$ , пг/мл	19,27 [11,75;35,62]*	20,93 [11,92;58,42]*	7,35 [3,4;10,77]	$p_{1,2}=0,455$
IL-6, пг/мл	3,29 [1,82;4,87]*	2,75 [1,73;4,38]*	1,6 [0,70;4,4]	$p_{1,2}=0,643$
IL-4, пг/мл	4,78 [1,66;7,69]*	1,83 [1,09;4,31]	1,97 [0,66;3,33]	$p_{1,2}=0,046$
IL-2, пг/мл	5,17 [4,83;6,09]*	5,02 [4,09;8,71]*	3,61 [2,88;4,87]	$p_{1,2}=0,976$
IL-10, пг/мл	3,37 [2,95;4,46]	3,47 [2,67;4,41]	3,82 [3,06;4,49]	$p_{1,2}=0,621$
INF- $\gamma$ , пг/мл	8,22 [6,88;9,17]*	8,80 [7,64;10,52]*	5,56 [2,26;7,94]	$p_{1,2}=0,024$
СРБ, мг/л	2,8 [1,06;4,8]*	2,3 [1,4;2]*	0,72 [0,48;1,19]	$p_{1,2}=0,666$

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни. \* – статистически значимые различия в сравнении с группой контроля при  $p<0,05$ .

### Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой тяжелого течения (Me [ $Q_1$ ; $Q_3$ ])

Показатели	АБА (n=20)	НАБА (n=15)	Контроль	Значимость различий
	1	2	3	
ЖЕЛ, %	84,6 [71;95,1]*	87,7[69,05;104,2]*	112,45 [99,28;120,8]	$p_{1,2}=0,508$
ФЖЕЛ, %	84,55 [71,8;97]*	88,35 [71,5;102,3]*	107 [95,75;116,08]	$p_{1,2}=0,545$
ОФВ <sub>1</sub> , %	55,85 [46,7;68,3]*	51,6 [44,68;66,83]*	107 [97;115,35]	$p_{1,2}=0,555$
Прирост ОФВ <sub>1</sub> , %	19,4 [6,15;33,5]*	14,5 [8,75;22,6]*	3[0,98;6]	$p_{1,2}=0,483$
Прирост ОФВ <sub>1</sub> , мл	259,5 [69;482,5]*	260 [170;390]*	95[30;220]	$p_{1,2}=0,793$
СДПвд	0,37 [0,27;0,45]*	0,29 [0,21;0,49]*	0,16 [0,13;0,2]	$p_{1,2}=0,296$
СДПвыд	0,49 [0,38;0,78]*	0,52 [0,33;0,79]*	0,19 [0,16;0,25]	$p_{1,2}=0,548$
ОЕЛ, % от должного	126,3 [117,95;136,35]*	126,85 [113,75;141,2]*	116,3 [108,95;122,45]	$p_{1,2}=0,691$
ООЛ, % от должного	183,9 [154,3;210,05]*	183,2 [151;230,2]*	118,5 [110,9;138]	$p_{1,2}=0,885$
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	143,4 [133,5;163,6]*	144,9 [123,5;168,5]*	98,9 [94,35;113,93]	$p_{1,2}=0,940$
ФОЕЛ, % от должного	260 [220,8;289,2]	269,1 [221,5;317,2]*	237 [204,55;276,08]	$p_{1,2}=0,534$

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни. \* – статистически значимые различия в сравнении с группой контроля при  $p<0,05$ .

Таблица 1

Таблица 2

При НАБА доля бронхиального эпителия нормального строения ассоциирована со снижением уровня ФНО-а в плазме периферической крови ( $r = -0,86$ ;  $p = 0,006$ ). Интересно, что бронхиальный эпителий с признаками дистрофии в группе АБА находится в положительной корреляционной взаимосвязи с уровнем СРБ ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,005$ ), а в группе НАБА с содержанием TNF-а в плазме крови ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,004$ ).

В обеих группах регистрировались эпителиоциты с признаками атрофии (в 1-й группе у 6 ( $30 \pm 10,2\%$ ) больных, во 2-й группе у 9 ( $60 \pm 12,6\%$ ) человек) и пролиферации (при НАБА у 6 ( $40 \pm 12,6\%$ ) пациентов, при АБА у 9 ( $45 \pm 11,1\%$ ) больных). В группе больных НАБА число эпителиоцитов с признаками атрофии находится в отрицательной корреляционной взаимосвязи с приростом ОФВ<sub>1</sub> после бронходилататора ( $r = -0,72$ ;  $p = 0,005$ ).

При морфометрии гистологических препаратов бронхобиоптатов выявлено, что в группе больных НАБА высота эпителиального пласта была существенно выше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами с АБА (табл. 3). При АБА в биоптатах слизистой оболочки бронхов выявлено увеличение объемной плотности бокаловидных клеток ( $p < 0,05$ ), а при НАБА наблюдалось увеличение объемной плотности резервных эпителиоцитов ( $p < 0,05$ ). По толщине базальной мембраны не установлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, толщина базальной мембраны у больных НАБА отрицательно коррелировала с приростом

ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,001$ ), положительно – с показателями бодиплетизмографии (БПГ): ООЛ ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,014$ ) и отношением ООЛ/ОЕЛ ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,028$ ).

Количество лимфоцитов и эозинофилов, расположенных между эпителиоцитами слизистой оболочки бронхов, не отличалось между обследуемыми группами (табл. 4). Для астмы характерно персистирующее аллергическое воспаление с интенсивной инфильтрацией слизистой оболочки различными клетками. В собственной соединительнотканной пластинке слизистой оболочки бронхов у больных АБА тяжелого течения наблюдалось увеличение общего количества эозинофилов и лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), а в группе больных тяжелой НАБА имелась тенденция к увеличению общего количества нейтрофилов ( $p = 0,1$ ).

В последнее время стало очевидным, что эозинофилы являются центральными эффекторными клетками, ответственными за поражение эпителия и иммунокомпетентных клеток при астме, за счет цитотоксического действия главного основного белка, эозинофильного катионного белка и эозинофильной пероксидазы [7, 9]. Более того, эозинофилы играют важную роль в выработке «фибриногенных» ростковых факторов, которые стимулируют функциональную активность фибробластов [10]. Коллагены, откладываясь в базальной мембране, вызывают ее утолщение и нарушение бронхиальной проходимости, что подтверждается в данном исследовании наличием в

группе больных АБА прямой корреляционной связи между плотностью межэпителиальных лимфоцитов, эозинофилов и толщиной базальной мембраны ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,005$ ;  $r = 0,47$ ;  $p = 0,04$  соответственно). А в группе НАБА число фибробластов ассоциировано с показателями БПГ – ООЛ и ООЛ/ОЕЛ ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,023$  и  $r = 0,86$ ;  $p = 0,013$  соответственно).

Нейтрофилы являются одними из главных клеток воспаления. Они способны приводить к значительному повреждению дыхательных путей и вызывать их гиперреактивность за счет способности вырабатывать нейтрофильные протеазы, в первую очередь, нейтрофильную эластазу – важный стимулятор секреции для бокаловидных клеток [4]. По нашим данным, объемная плотность бокаловидных клеток увеличена в группе больных тяжелой АБА, что способствует гиперсекреции слизи, обструкции бронхов и повышению легочной гиперинфляции. Этот факт нашел отражение в прямой корреляционной взаимосвязи между количеством бокаловидных клеток и показателем ООЛ/ОЕЛ ( $r = 0,65$ ;

Таблица 3

### Морфометрические показатели эпителия слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой тяжелого течения (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатели	АБА (n=20)	НАБА (n=15)
Объемная плотность реснитчатых эпителиоцитов, %	40,5 [34,0; 49,0]	46,0 [37,0; 56,0]
Объемная плотность бокаловидных эпителиоцитов, %	31,5 [26,0; 35,0]	17,0 [10,0; 32,0]*
Объемная плотность резервных эпителиоцитов, %	28,0 [26,0; 31,0]	33,0 [29,0; 39,0]*
Высота эпителиального пласта, мкм	43,5 [32,8; 53,7]	46,3 [36,1; 64,5]*
Толщина базальной мембраны, мкм	4,6 [3,6; 6,9]	4,7 [2,3; 6,5]

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитана с использованием критерия Манна-Уитни.  
\* – статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ .

Таблица 4

### Количественный состав клеточных популяций слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой тяжелого течения (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатели, Кл/мм <sup>2</sup>	АБА (n=8)	НАБА (n=14)
Эпителий слизистой оболочки бронхов		
Общее число межэпителиальных клеток	147,4 [84,9; 455,3]	140,8 [70,6; 358,6]
Межэпителиальные лимфоциты	77,6 [48,7; 328,9]	56,4 [29,7; 115,1]
Межэпителиальные эозинофилы	0,0 [0,0; 18,3]	20,1 [0,0; 52,1]
Собственная пластинка слизистой оболочки		
Лимфоциты	784,0 [492,0; 1316,7]*	556,2 [322,7; 872,8]
Эозинофилы	68,8 [14,2; 148,3]*	39,8 [0,0; 99,9]
Нейтрофилы	210,0 [168,8; 324,9]	271,73 [151,2; 523,9]
Плазмоциты	180,4 [105,8; 308,3]	161,4 [105,5; 318,9]
Макрофаги	213,2 [140,1; 386,1]	246,1 [148,0; 359,6]
Фибробласты	858,5 [719,1; 1053,1]	834,6 [617,7; 1089,9]

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитана с использованием критерия Манна-Уитни.  
\* – статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ .

$p=0,042$ ), а в группе НАБА в отрицательной корреляционной связи между числом нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов и уровнем  $INF-\gamma$  в плазме крови ( $r=-0,88$ ;  $p=0,010$ ).

Кроме того нейтрофильный тип воспаления инициирует оксидативный стресс, способствующий дисфункции, цитолизу и апоптозу эпителиальных клеток. При тяжелой НАБА мы выявили увеличение высоты эпителия, объемной плотности резервных эпителиоцитов и тенденцию к повышению объемной плотности реснитчатых эпителиоцитов. Эти изменения играют важную роль в развитии бронхиальной обструкции, что отражается в обнаруженной нами положительной корреляционной связи между плотностью нейтрофилов и толщиной базальной мембраны ( $r=0,45$ ;  $p=0,05$ ), а также отрицательной корреляционной взаимосвязи между плотностью макрофагов и высотой эпителиального пласта ( $r=-0,61$ ;  $p=0,02$ ).

Известно, что активированные макрофаги в стенке бронхов секретируют цитокины и медиаторы, способствующие развитию воспаления [11], которое приводит к клинико-функциональным нарушениям. Так в группе НАБА число макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов отрицательно взаимосвязано с показателем  $ОФВ_1$  ( $r=-0,68$ ;  $p=0,010$ ) и его постбронходилатационным приростом ( $r=-0,68$ ;  $p=0,009$ ).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие положительных корреляционных взаимосвязей между длительностью заболевания и плотностью фибробластов ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ), высотой эпителия ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательных взаимосвязей между стажем заболевания и соотношением бокаловидных клеток и реснитчатых эпителиоцитов ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают значимую роль отдельных морфологических маркеров в ремоделировании бронхиальной стенки и формировании клинико-функциональных нарушений при различных формах бронхиальной астмы.

### Заключение

Прогрессирование патологического процесса, наблюдаемое при тяжелой форме бронхиальной астмы, сопровождается углублением процессов дистрофии с развитием атрофии эпителиального пласта и фиброза собственной пластинки слизистой оболочки бронхов.

Выявлены специфические тканевые и клеточные маркеры структурных изменений бронхиальной стенки изученных фенотипов БА тяжелого течения: при тяжелой НАБА — увеличение высоты эпителия, объемной плотности резервных эпителиоцитов и тенденция к повышению объемной плотности реснитчатых эпителиоцитов, в группе больных тяжелой АБА — увеличение объемной плотности бокаловидных клеток.

### Литература

1. Автандилов Г.Г. Диагностическая медицинская пloidометрия. — М.: Медицина, 2006. — 192 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких

(пересмотр 2011 г.) : пер. с англ. / Под ред. А. С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.

3. Козлова О.С., Жестков А.В., Кулагин В.В. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные, иммунологические особенности // Пульмонология. — 2011. — № 1. — С. 70-73.

4. Ландышев Ю.С., Суров А.В., Лазуткина Е.Л., Георгиевский Н.И., Целуйко С.С., Георгиевская М.Н. Роль цитокинов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в патогенезе бронхиальной астмы // Дальневосточный медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С. 134-138.

5. Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Рязанова Н.Г., Демко И.В. Структурно-функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 2. — С. 42-47.

6. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В., Илькович М.М., Мартыненко Т.И., Ребров А.П., Реутова Л.Ю., Терещенко Ю.А., Фассахов Р.С., Черняк Б.А. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ // Терапевтический архив. — 2005. — № 3. — С. 36-43.

7. Bradding P. Asthma: Eosinophil Disease, Mast Cell Disease, or Both? // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. — 2008. — Vol. 4. — P. 84-90.

8. Hanania N. Targeting airway inflammation in asthma: current and future targets and therapies // Chest. — 2008. — Vol. 6, № 3. — P. 245–252.

9. Meyer N., Nuss S.J., Rothe T., Siebenhüner A., Akdis C.A., Menz G. Differential serum protein markers and the clinical severity of asthma // J. Asthma Allergy. — 2014. — Vol. 25, № 7. — P. 67-75.

10. Reuter S., Heinz A., Sieren M., Wiewrodt R., Gelfand E.W., Stassen M., Buhl R., Taube C. Mast cell-derived tumor necrosis factor is essential for allergic airway disease // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31, № 4. — P. 773-782.

11. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // Chest. — 2012. — Vol. 142, № 1. — P. 86-93.

### References

1. Avtandilov G.G. Diagnostic medical ploidometriya. — M.: Medicine, 2006 — 192p.
2. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2011): Transl. from English. / Ed. A. Belevsky. — M.: Russian Respiratory Society, 2012 — 80 p.
3. Kozlova O.S., Zhestko A.B., Kulagin V.V. Bronchial asthma in combination with allergic rhinitis: clinical and functional, immunological features // Pulmonology. — 2011. — № 1. — P.70-73.
4. Landyshev Yu.S., Surov A.V., Lazutkina E.L., Georgievskiy N.I., Tseluyko S.S., Georgievskaya M.N. The role of cytokines and polymorphonuclear neutrophils in the pathogenesis of asthma // Far East Medical Journal. — 2008. — № 2. — P. 134-138.

5. Solovyova I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Ryazanova N.G., Demko I.V. Structural and functional state of the right ventricle myocardium in patients with asthma of moderate and severe degree // *Siberian Medical Review*. – 2014. – № 2. – P. 42-47

6. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Martynenko T.I., Rebrov A.P., Reutova L.Yu., Tereshchenko Yu.A., Fassakhov R.S., Chernyak B.A. Monitoring and treatment of severe asthma in adults. Results of the national multicenter study NABAT // *Therapeutic Archives*. – 2005. – № 3. – P. 36-43.

7. Bradding P. Asthma: Eosinophil Disease, Mast Cell Disease, or Both? // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 4. – P. 84-90.

8. Hanania N. Targeting airway inflammation in asthma: current and future targets and therapies // *Chest*. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 245–252.

9. Meyer N., Nuss S.J., Rothe T., Siebenhüner A., Akdis C.A., Menz G. Differential serum protein markers and the clinical severity of asthma // *J. Asthma Allergy*. – 2014. – Vol. 25, № 7. – P. 67-75.

10. Reuter S., Heinz A., Sieren M., Wiewrodt R., Gelfand E.W., Stassen M., Buhl R., Taube C. Mast cell-derived tumor necrosis factor is essential for allergic airway disease // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 773-782.

11. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 86-93.

#### Сведения об авторах

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: demko64@mail.ru.

Собко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; заведующая отделением аллергологии, КГБУЗ Краевая клиническая больница.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: sobko29@mail.ru.

Чубарова Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; врач аллерголог отделения аллергологии КГБУЗ ККБ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201529; e-mail: svetachubarova@mail.ru.

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: angelina-maria@inbox.ru.

Медведева Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201409; e-mail: medvenad@mail.ru.

Вахтина Лариса Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201409; e-mail: vak-lar@mail.ru.

Жуков Евгений Леонидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201409; e-mail: evgen\_ratolog@mail.ru.

Ищенко Ольга Петровна – кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, КГБУЗ ККБ

Адрес 660022, г. Красноярск ул. Партизана Железняка, г. 3; тел. 8(391) 2201529; e-mail: fridag@yandex.ru.

Жегалов Павел Сергеевич – заведующий эндоскопическим отделением КГБУЗ Краевая клиническая больница.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3; тел. 8(391) 220 15 59; gs7@mail.ru.

© САВЧЕНКО А. А., ДРЕСВЯНКИНА Л. В., ГРИНШТЕЙН Ю. И., АРИСТОВ А. И.

УДК 616.24-002:612.11-092

## ОСОБЕННОСТИ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ И МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

А. А. Савченко<sup>1,2</sup>, Л. В. Дресвянкина<sup>1</sup>, Ю. И. Гринштейн<sup>2</sup>, А. И. Аристов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, вр. и. о. директора – д. м. н., проф. С. В. Смирнова;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

**Цель исследования.** Сравнительное изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией средней тяжести.

**Материалы и методы.** Обследовано 48 больных внебольничной пневмонией средней тяжести и 112 здоровых людей. Исследовали люцигенин- и люминол-зависимую хемилюминесценцию нейтрофилов.

**Результаты.** У больных пневмонией в течение 2-х недель антибиотикотерапии сохраняется высокий уровень хемилюминесценции нейтрофилов крови, но с тенденцией к нормализации активности с 7-х суток лечения. Нейтрофилы мокроты характеризуются низким уровнем хемилюминесценции.

**Заключение.** Низкая хемилюминесценция нейтрофилов мокроты связана с истощением метаболических резервов клеток в легких на фоне антибиотикотерапии, что может явиться причиной рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** пневмония, нейтрофилы, хемилюминесценция, активные формы кислорода.