

УДК: 616248-085.385.2.012.8

М.Т.Луценко, Г.А.Макарова

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

РЕЗЮМЕ

Исследовали слизистую оболочку бронхов, сыроворотку периферической крови и лаважную жидкость больных бронхиальной астмой с тяжело и длительно протекающим заболеванием. В 20% случаев у этих больных на полутонких срезах слизистой бронхов обнаружены в эпителиальных клетках хламидийные тельца. Одновременно у этих больных установлена положительная ИФА-реакция на хламидийные антитела в сыворотке периферической крови и в лаважной жидкости, также как и ПЦР-реакция на хламидийный антиген.

Эпителий слизистой оболочки бронхов у этих больных резко метаплазирован, базальная мембрана утолщена, что свидетельствует о хроническом воспалительном процессе. В эпителии резко положительная реакция на перекиси жирных кислот, гистамин и NO-синтазу.

SUMMARY

CHLAMYDIUM INFECTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

M.T.Lutsenco, G.A. Makarova

Bronchial mucous membrane, peripheral blood serum and lavage fluid in patients with severe bronchial asthma have been studied. Chlamidium bodies were seen in the epithelial cells on the semi-thin sections of bronchial mucous membrane in 20% of these patients. At the same time patients showed positive IFA-reaction to chlamidium antibodies in peripheral blood serum and lavage fluid, and PC-reaction to chlamidium antigen.

In these patients bronchial mucosa epithelium metaplasia is seen, basal membrane is thickened which suggests chronic inflammation process. Reaction to fatty acid peroxides, histamine and NO-syntasa is highly positive.

Среди инфекционной патологии человека большой удельный вес занимают антропоозоонные хламидийные инфекции. Они являются серьезной проблемой здравоохранения вследствие своего широкого распространения. Генитальный хламидиоз - одно из ведущих заболеваний [1, 2, 3]. Около 100 млн. случаев в мире приходится на урогенитальный хламидиоз. Однако, нужно отметить, что увеличивается число случаев экстрагенитального хламидиоза, затрагивая

органы дыхательной системы: фарингит, отит, хламидийная пневмония, конъюнктивит.

Chlamydia pneumoniae является возбудителем острых респираторных заболеваний и пневмоний человека, составляя около 25% всех случаев респираторных заболеваний. Более детальные исследования показывают, что 10% пневмоний имеют хламидийное происхождение [4]. До 5% бронхитов возникают по причине проникновения в организм *Chlamydia pneumoniae*. По данным Всесоюзного Центра по хламидийным инфекциям пневмонии у новорожденных от хламидиоза встречаются до 20% случаев. Хламидии могут поражать плаценту, вызывая образование иммунных комплексов, что ведет к плацентарной недостаточности и нарушению развития плода: поражения легких, заканчивающиеся смертью ребенка в первые дни после рождения, внутриутробная пневмония, синдром дыхательных расстройств.

Дети, перенесшие внутриутробное заболевание хламидийной инфекцией, в 85% случаев болеют ринитами, назофарингитами, отитами, пневмониями [5, 6].

Цикл развития хламидий протекает в цитоплазме клеток в течение 48-72 часов и заканчивается разрывом мембраны с нарушением целостности клетки-хозяина. Содержимое включений поступает в межклеточное пространство, и инфекционная форма хламидий поражает новые клетки [7]. Внешние факторы и свойства клетки-хозяина могут задерживать созревание вегетативных форм хламидий и ингибировать их дифференцировку в инфекционные формы. При этом появляются хламидии больших размеров. Если по каким-либо причинам хламидийная инфекция сохраняет долговременную связь с клеткой-хозяином, развивается персистентная форма инфицирования, сопровождающаяся задержкой роста хламидий и их дифференцировкой в сторону инфекционной формы. В этом случае трудно выявить наличие хламидий в организме. Персистирующая инфекция представляет собой отклонение от типичного цикла развития хламидий, выражающееся в замедлении их цикла развития под влиянием внешних факторов [8].

Методика

Обследовано 30 пациентов с бронхиальной астмой. У 8 пациентов с помощью ИФА были обнаружены антитела к хламидиям как в сыворотке периферической крови, так и в лаважной жидкости. С помощью ПЦР обнаружен у этих больных антиген к хламидиям.

Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью барометрического плетизмографа тела "Bodytest" OM/04-4A (Erich Jaeger, Германия).

Забор биопсийного материала производился бронхоскопом фирмы "Olympus" и фиксировался в 2,5% глютаральдегиде на 0,1 М какодилатном буфере при pH 7,4 в течение 1 часа, промывался и постфиксировался в 1% растворе OsO₄. Полутонкие срезы окрашивались толуидиновым синим.

Концентрация малонового диальдегида определялась спектрофотометрически с помощью тиобарбитуровой кислоты (Y. Yagi, 1976).

Срезы обрабатывались на присутствие гистамина (Шампи-Кужар), перекисей жирных кислот и активности NO-синтазы с помощью реакции на НАДФН-диафорузу.

Результаты

Нами обследовано 30 больных бронхиальной астмой, находящихся на диспансерном учете в клинике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. За этими лицами ведется постоянное наблюдение от 5 до 8 лет. Большинство из них поступает в клинику не менее 2 раз в год: чаще в сентябре - октябре или марте - апреле месяцах. Подавляющее число этих больных имеет диагноз - бронхиальная астма инфекционно-зависимой формы. Поступали эти больные из различных лечебных учреждений, находясь на лечении преднизолоном. Заболевание протекало тяжело: число приступов удушья доходило до 10 раз в сутки. Начиная с 1996 года, эти больные стали в качестве базового препарата получать ингаkort чаще в комбинации с кетотифеном, а затем аколлат. Через несколько месяцев прием преднизолона был сведен до минимума, а вскоре был полностью отменен.

Явления обструкции после каждого проведенного курса лечения ингаkortом уменьшались на 35-50%. Период ремиссии у 75% больных длился от 4 до 6 месяцев. У 10% пациентов приступы удушья снимались на 10-12 месяцев. Однако, около 20% пациентов продолжали себя чувствовать удовлетворительно не более 3 месяцев после проведенного очередного курса лечения. Изучая их статус, мы обнаружили, что у них только на короткий отрезок времени снижается явная обструкция дистальных отделов бронхиального дерева.

На биопсийном материале, взятом на уровне среднедолевого бронха справа, мы обнаружили признаки хронического воспаления с гиперпродукцией соединительной ткани и гипертрофией гладких мышечных клеток. Базальная мембрана слизистой оболочки резко утолщена (рис. 1). На ее поверхности располагается на многих участках метаплазированный эпителий (рис. 2), а иногда одиночные низкочленистые дедифференцированные клетки. В собственном веществе соединительной ткани слизистой этих пациентов отмечена интенсивная реакция на катионные белки.

В последние годы мы стали этим больным на пике обострения заболевания определять с помощью ИФА и ПЦР - реакцию содержания антител и антигенов к хламидиям. Практически у всех этих пациентов

с тяжело протекающим процессом ремиссии были обнаружены положительные реакции к хламидийной инфекции. В среднем это составило 20% к числу больных с бронхиальной астмой, находящихся на диспансерном наблюдении. Из биопсийного материала, взятого на уровне среднедолевого бронха справа, были приготовлены полутонкие срезы и окрашены толуидиновым синим.

Обнаружено, что у лиц, часто обращающихся с приступами удушья, несмотря на эффективное реагирование на ингаkort, аколлат, были обнаружены в эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов возбудители хламидиоза (рис. 3, 4). ИФА и ПЦР - анализы в сыворотке крови и в лаважной жидкости бронхиальных путей показали положительные реакции к антителам и антигенам хламидийной инфекции.

У трех пациентов с наиболее выраженной реакцией обострения заболевания хламидийный возбудитель обнаруживался не только внутри эпителиальных клеток, но в большом количестве в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 5). Соединительная ткань на этих препаратах характеризовалась уплотнением пучков коллагеновых волокон и высокой реакцией на катионные белки. Отмечалось присутствие большого количества тучных клеток, которые часто наблюдались в эпителиальном пласте и своими отростками прикасались одновременно к нескольким эпителиальным клеткам. В эпителиальных клетках слизистой оболочки обнаружена гистохимическим методом интенсивная реакция на перекиси жирных кислот (рис. 6), а также содержание во всех эпителиальных клетках многочисленных гранул гистамина. В этих зонах эпителиального пласта обнаружена интенсивная реакция в клетках на НАДФН-диафорузу (рис. 7), что отражало высокую активность в клетках слизистой NO - синтазы.

Анализ периферической крови этих больных показал, что в момент поступления в клинику у них обнаруживали высокое содержание Т-супрессоров (30%) и низкое содержание Т-хелперов (28-40%), к концу проведенного курса лечения у этих больных число Т-хелперов увеличилось до 57-60%, а процентное содержание супрессоров снизилось до 6-3%. Это соответствует литературным сведениям, свидетельствующим, что хламидийная инфекция подавляет Т-хелперное звено иммунитета. У этих больных отмечается в период обострения заболевания реакция завершения фагоцитоза: 23/29; 19/23; 25/35.

У контрольных больных - пациентов, не обнаруживших наличие антител к хламидиям - фагоцитарная реакция протекала по сценарию: 40/35; 37/30; 33/25.

Для оценки воздействия хламидийного возбудителя на внутриклеточные ферментативные реакции мы выбрали определенные активности кислой фосфатазы в нейтрофилах периферической крови при различных значениях pH. Обнаружено, что у здоровых лиц, также как и у больных с бронхиальной астмой, не имевших положительного ИФА-анализа, активность кислой фосфатазы по Гомори наиболее высока при pH 5,7-6,2. При проведении реакции в нейтрофилах периферической крови на пике обострения

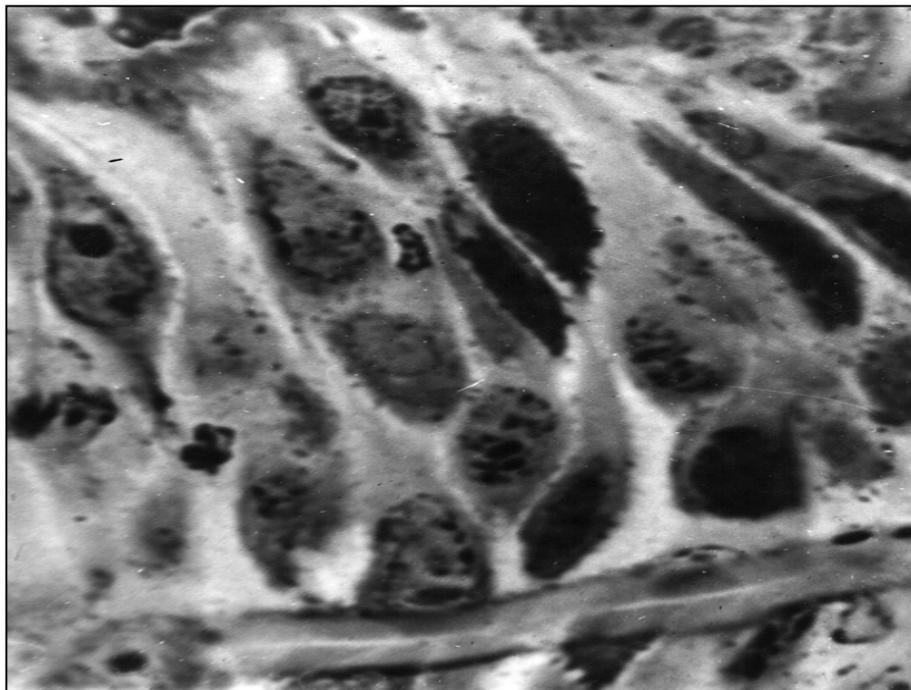


Рис. 1. Слизистая бронха больного бронхиальной астмой. Длительность заболевания свыше 10 лет. ИФА-положительная реакция на хламидийные антитела и ПЦР-положительная реакция на хламидийный антиген. Окраска по Ван Дуйну на нейтральные гликозаминогликаны. Эпителий слизистой метаплазирван. Базальная мембрана резко утолщена и имеет резко положительную реакцию на нейтральные полисахариды.

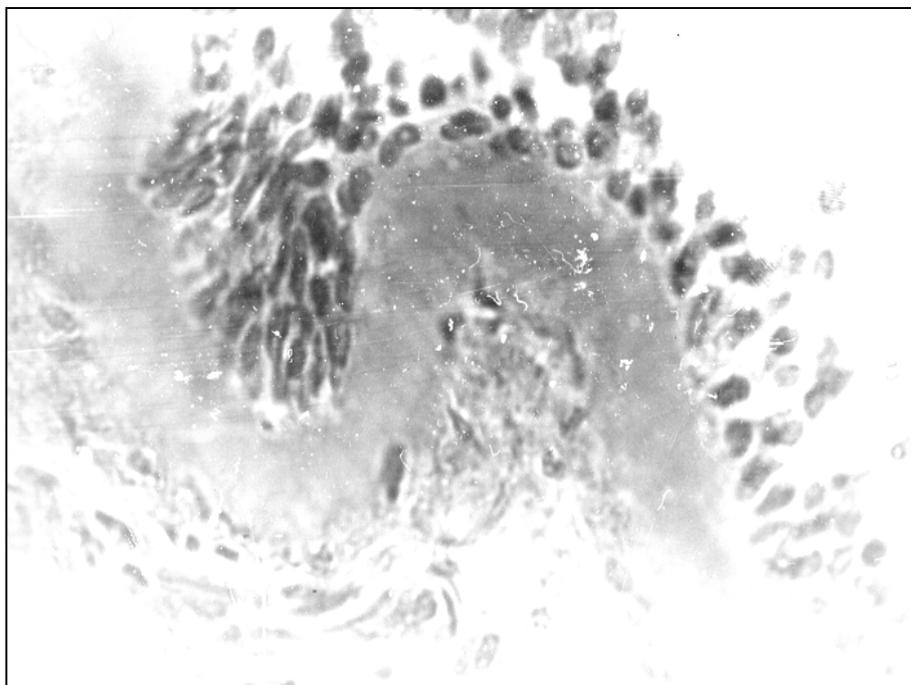


Рис. 2. Слизистая бронха больного бронхиальной астмой, у которого положительная ИФА-реакция на хламидийные антитела. Эпителий слизистой резко метаплазирван. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение 40x15.

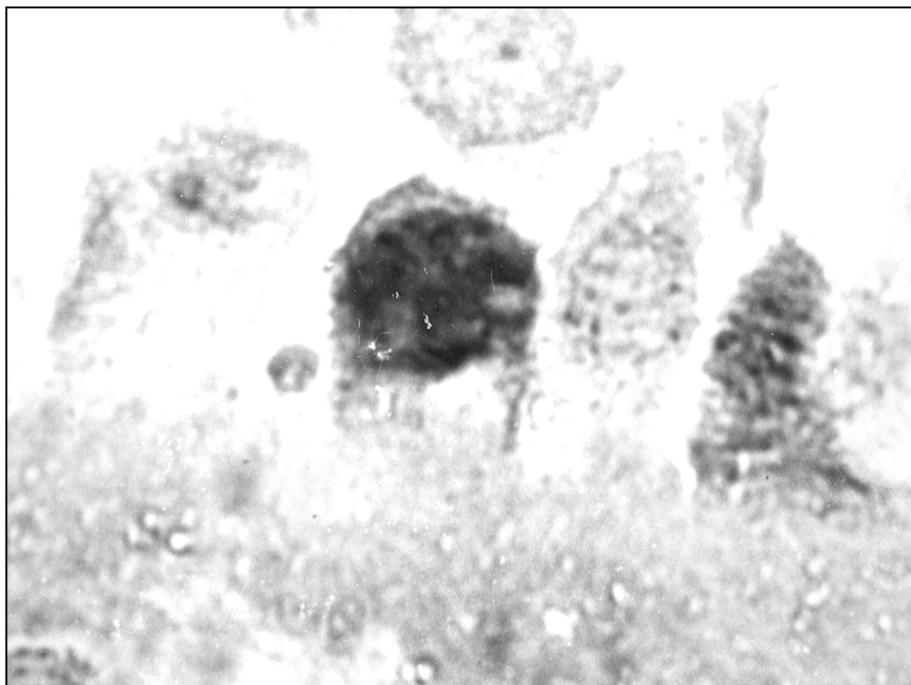


Рис. 3. Полутонкие срезы слизистой оболочки больного бронхиальной астмой на уровне среднедолевого бронха справа. Заливка – аралдит-эпон. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 90x12. Эпителиальные клетки низкоклеточной формы содержат хламидийные тельца.

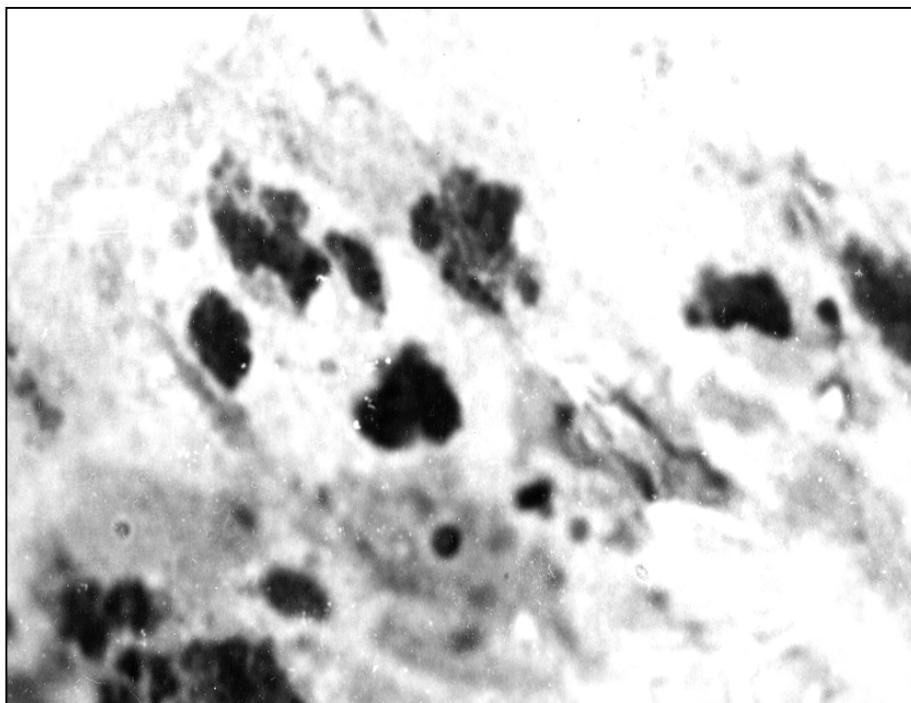


Рис. 4. Полутонкие срезы слизистой оболочки больного бронхиальной астмой на уровне среднедолевого бронха справа. Заливка – аралдит-эпон. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 90x12. Цилиндрические мерцательные клетки в цитоплазме содержат хламидийные тельца.

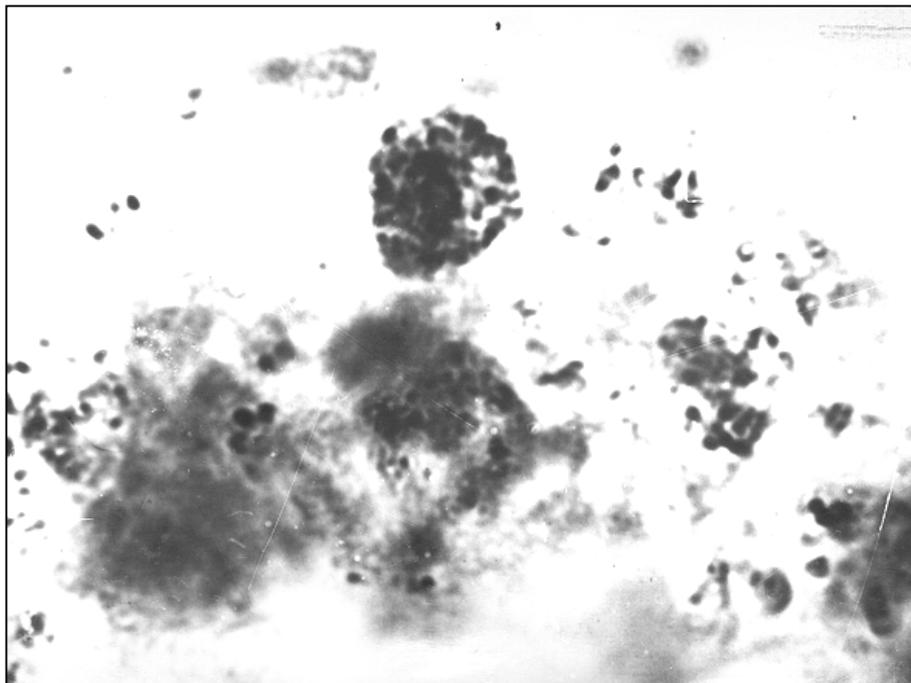


Рис. 5. Полутонкие срезы слизистой оболочки больного бронхиальной астмой на уровне среднедолевого бронха справа. Заливка – аралдит-эпон. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 90x12. Участок соединительной ткани слизистой бронха. Хламидийные тельца разбросаны в соединительной ткани.

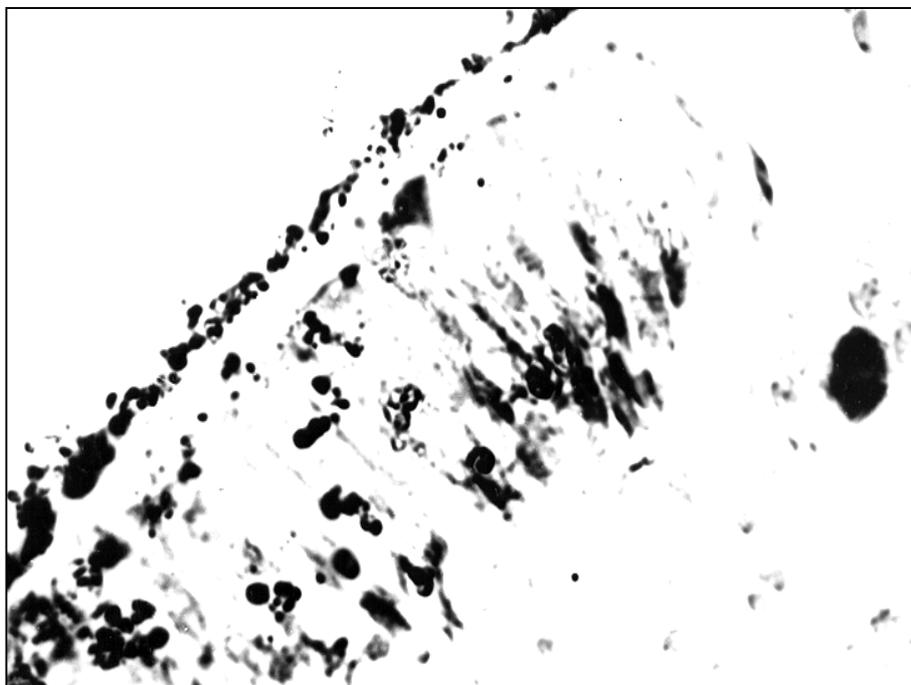


Рис. 6. Слизистая бронха больного бронхиальной астмой, у которого положительная реакция ПЦР на хламидийный антиген и положительная ИФА-реакция на хламидийные антитела. В эпителии слизистой обнаружены хламидийные тельца. Гистохимическая реакция Шампи-Кужара на гистамин резко положительная. Увеличение 40x12.

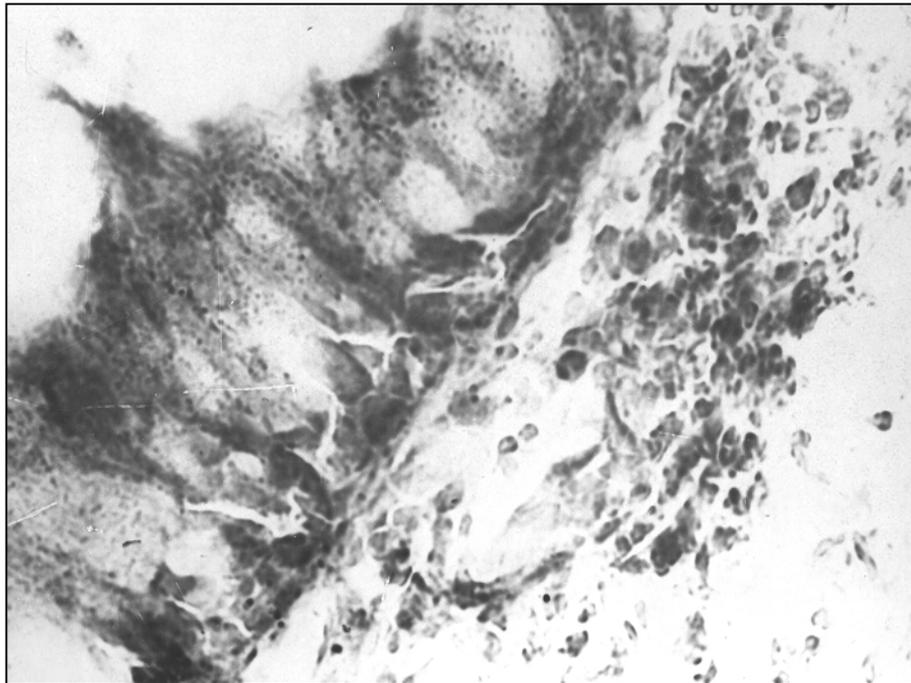


Рис. 7. Слизистая бронха больного бронхиальной астмой, у которого положительная реакция ПЦР на хламидийный антиген и положительная ИФА-реакция на хламидийные антитела как в сыворотке периферической крови, так и в лаважной жидкости. В клетках эпителия слизистой бронхов выявлены хламидийные тельца. Реакция НАДФН-диафоразу, указывающую на высокий уровень активности NO-синтазы.

заболевания, когда в организме пациентов обнаруживалась большая активность хламидийной инфекции, кислая фосфатаза в нейтрофилах при pH 5,7 - 6,2 выявляется только в единичных гранулах.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что причины, порождающие гиперчувствительность слизистой бронхиальных путей, приводящие к тяжелой обструкции дыхательных отделов бронхиального дерева, могут вызываться персистирующей хламидийной инфекцией, которую можно обнаружить у астматиков в 20-25% случаев. В связи с этим больным бронхиальной астмой необходимо проводить ИФА и ПЦР-анализы на возможное присутствие у них хламидий в дыхательных путях. В случае хламидийного поражения дыхательных путей бронхиальная астма тяжело поддается коррекции общепринятыми медикаментозными средствами для этих заболеваний.

Длительное присутствие хламидийной инфекции приводит к обострению в период активного выхода хламидий из эпителиальных клеток и распространения их в подлежащей соединительной ткани.

В этот период слизистая оболочка бронхов резко воспалена и содержит большое количество тучных клеток, выделяющих в слизистую оболочку гистамин. Образуется большое количество перекисных жирных кислот и усиливается активность NO-синтазы.

Такие больные нуждаются, прежде всего, в этиопатогенетическом курсе лечения против хламидиоза,

а затем уже по обстоятельствам требуется коррекция заболевания препаратами против бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Атлас вирусных хламидийных заболеваний гениталий и цитопатология.-М.,1996.
2. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидоза. Заболевание, передающиеся половым путем//Акуш. и гинекол. - 1995. - № 5 - С. 28-33.
3. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии// Русский медицинский журнал. - 1997 - Т.6, № 5 - С. 284 - 287.
4. Горовиц Э.С., Тимашева О.А., Петров В.Ф. Карпунина Т.И. Диагностика хламидийных инфекций человека и животных// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии - 1998.- №2- С. 72-75.
5. Мерд П.А. Репродуктивное здоровье/ Под. ред. Л. Кейта - М., 1988 - Т.1. - С. 354-365.
6. Евсюкова И.И. Внутритрубные инфекции: хламидийная инфекция матери и ее влияние на потомство// Terra medica.- 1996.- № 4. - С. 34-43.
7. Кротов С.А., Кротова В.А., Юрьев С.Ю. Хламидозы. - Кольцово, 1997.- 20 с.
8. Marjatta Nurminen, Ernst T.Rietschel, Helmut Brade. Chemical characterization of Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide// Infection and Immunity. - 1985 - Vol. 2.- P.25.

