

Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

R.I.Pleshko, L.M.Ogorodova, I.V.Sukhodolo, E.A.Gereng

Severe asthma and gastroesophageal reflux: morphofunctional aspects of their association

Summary

We performed histological and morphometric investigations of 103 gastric biopsy samples and 30 bronchial biopsy samples and biochemical analysis of 16 induced sputum samples from patients with bronchial asthma, of them 48 patients had endoscopically verified gastroesophageal reflux (GER) and 55 ones did not.

As a result, the GER-positive asthma patients had more severe colonization with *Helicobacter pylori* (Hp) spreading to the fundus, higher inflammatory activity and greater density of the inflammatory infiltration of the mucous membrane including eosinophil infiltration; more frequent atrophy in the mucus membrane of the gastric corpus.

The close association between GER and severity of asthma was revealed ($\chi^2 = 15.05$; $p = 0.0005$). GER increased the risk of transformation of the asthma course to more severe pattern: from mild to severe in 9.1 times, from moderate to severe in 21.8 times. The GER development was due to the Hp-associated inflammation and atrophy in the stomach mucous membrane in mild to moderate asthma and to treatment with systemic steroids in severe asthma.

The patients with asthma and GER had the goblet cell hyperplasia, glandular hyperplasia and increased production of bronchial mucus with prominent gelling properties facilitating the occurrence of mucous obstructing plugs, night cough and asthma attacks.

Резюме

Проведено гистологическое и морфометрическое исследование гастробиоптатов (103) и бронхобиоптатов (30), биохимический анализ индуцированной мокроты (16) больных бронхиальной астмой (БА) с эндоскопически верифицированным гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) (48) и без него (55).

Показано, что для ГЭР-положительных больных БА были характерны более высокая интенсивность колонизации *Helicobacter pylori* (Hp), распространяющейся на слизистую оболочку (СО) фундального отдела, повышенная активность воспаления и плотность воспалительной инфильтрации, в том числе, эозинофилами, высокая частота атрофии в СО тела желудка.

Выявлена высокая сопряженность ГЭР с тяжелой формой БА ($\chi^2 = 15,05$; $p = 0,0005$); наличие ГЭР увеличивает шанс перехода легкой БА в тяжелую в 9,1 раз, а среднетяжелой астмы в тяжелое течение — в 21,8 раз. В формировании ГЭР при нетяжелой БА определяющую роль играет Hp-ассоциированное воспаление и атрофические изменения в СО тела желудка, а при тяжелой БА помимо этого — использование системных кортикостероидов.

Для больных БА в сочетании с ГЭР характерна бокаловидноклеточная и железистая гиперплазия и усиленная продукция бронхиальной слизи с повышенными гелеобразующими свойствами, что способствует формированию обтурирующих пробок и ночным приступам кашля и удушья.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Постоянный рост заболеваемости, увеличение количества тяжелых форм, резистентных к лечению, относительно стабильные, несмотря на достижения терапии, показатели смертности приводят к тому, что БА остается серьезной медицинской и социальной проблемой. Одной из важнейших задач современной пульмонологии является обеспечение контроля над БА, что особенно актуально при тяжелом течении заболевания [1–4]. Необходим не только этиопатогенетический подход к терапии, но и поиск факторов, способствующих развитию и прогрессированию болезни. Особую важность приобретает изучение сопутствующей патологии, оценка ее связи с основным заболеванием.

В последние годы повышенный интерес вызывает частое сочетание БА с деструктивно-воспалитель-

ными поражениями гастро-дуоденальной зоны и гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) [3–8]. Бытует мнение, что изменения в пищеварительном тракте носят вторичный характер и связаны с развитием системного аллергического воспалительного процесса [9, 10] или ulcerогенным действием используемых при лечении БА препаратов [6]. В механизме сочетания астмы с ГЭР рассматривается как участие БА в формировании недостаточности кардиального сфинктера (дистрофические изменения диафрагмы, миопатический эффект антиастматических лечебных средств), так и триггерная роль ГЭР в индукции приступов удушья [5–8]. Сообщается о корреляционной связи между тяжестью течения БА и выраженностью рефлюкса [7, 11], частотой эпизодов ГЭР и длительностью заболевания БА [5].

Остается неизученной роль воспалительных изменений в слизистой оболочке (СО) желудка в формировании недостаточности нижнего пищеводного сфинк-

тера, не исследовано влияние на развитие этих нарушений инфицированности *Helicobacter pylori* (*Hp*), подтвержденной у 84–98 % больных БА [6]. Отсутствуют сведения об особенностях структурной организации и характере воспалительных изменений в СО бронхов у пациентов с признаками ГЭР, о механизмах бронхообструкции, возникающей преимущественно в ночное время и сопровождающейся кашлем.

Целью исследования стало изучение морфофункциональных аспектов сочетания и взаимного влияния БА и ГЭР и определение роли патоморфологических изменений СО желудка в прогрессировании БА.

Материал и методы

Были исследованы биоптаты фундального и антрального отделов желудка 103 больных БА, бронхобиоптаты — 30 и образцы индуцированной мокроты 16 пациентов, страдающих БА, в возрасте от 17 до 56 лет. В исследование не включали больных с тяжелой соматической патологией, в том числе другими бронхолегочными заболеваниями, которые могли бы симулировать или изменять изучаемые параметры. Диагноз БА и степень тяжести болезни (легкая, среднетяжелая, тяжелая) определяли согласно критериям *GINA* и в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10)

На основании наличия или отсутствия эндоскопических признаков ГЭР (недостаточность кардии, дистальный эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) больные были разделены на подгруппы ГЭР-положительных — 48 случаев и ГЭР-негативных — 55. Было выполнено нерандомизированное одномоментное исследование с анализом связи морфологических показателей и варианта течения болезни.

Активность воспаления, степень атрофии и кишечной метаплазии (КМ) оценивали согласно модифицированной Сиднейской системе классификации гастритов на окрашенных гематоксилин-эозином срезах гастробиоптатов. Наличие в СО желудка *Hp* определяли на срезах, окрашенных азур-эозином, и подтверждали проведением уреазного теста. Активность гастрита, инфицированность *Hp*, выраженность атрофии и КМ в СО желудка оценивали по визуально-аналоговой шкале с полуколичественной (0–3) оценкой [12]. В собственной пластинке СО подсчитывали суммарную плотность воспалительного инфильтрата и отдельных его клеточных составляющих (плазматиков, лимфоцитов, гистио-макрофагальных элементов, полинуклеаров).

При морфологическом исследовании СО бронхов оценивали клеточный инфильтрат на 1 мм² собственной пластинки с подсчетом клеточных элементов, измерением относительного объема желез и соединительной ткани, высоты эпителиального пласта, толщины базальной мембраны, объемной плотности всего покровного эпителия, реснитчатых, бокаловидных и базальных эпителиоцитов. Инфильтрацию эозинофилами и тучными клетками СО

бронхов и желудка оценивали на препаратах после сочетанной окраски основным коричневым и прочным зеленым [13] с определением количества низко- и высокогранулированных форм.

Биохимическое исследование индуцированной мокроты включало в себя определение концентрации белка и продуктов кислотного гидролиза углеводной части гликопротеинов (Гп) слизи — гексозаминов, галактозы, фукозы и сиаловых кислот [14].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ "*Statistica 7.0*", "*Statgraph*" v. 2.6, *SAS* v. 8, *SPSS* v. 11.5. Сравнительный анализ между группами проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису (*KW*). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для определения вида зависимости между признаками использовали нелинейный логистический метод регрессионного анализа. Сопряженность между полученными данными определяли посредством оценки коэффициентов корреляции рангов Спирмена и Кендалла (*r*), критерия χ^2 и точного критерия Фишера (ТКФ) [15].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования подтвердили, что ГЭР у больных БА сочетается с определенными патоморфологическими изменениями в СО желудка. Так, среди ГЭР-положительных пациентов была отмечена более интенсивная колонизация антрума *Hp* и частое, у 77 % обследованных, диссеминирование *Hp* на фундальную часть желудка (у ГЭР-негативных пациентов диссеминация была подтверждена в 61 % случаев). Было увеличено число больных с выраженной (3) и умеренной (2) активностью воспалительного процесса в СО антрального отдела (рис. 1), в собственной пластинке слизистой у этих больных

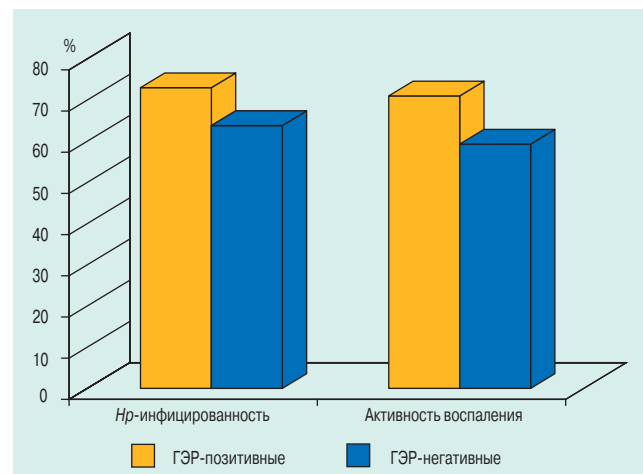


Рис. 1. Сравнительная характеристика встречаемости высокой степени (2–3) *Helicobacter pylori* (*Hp*) инфицированности и активности воспаления в СО антрального отдела желудка у больных БА в зависимости от наличия ГЭР (ГЭР-положительные) или его отсутствия (ГЭР-негативные)

плотность воспалительных инфильтратов была большей ($KW = 2,28; p = 0,11$). У ГЭР-положительных больных было отмечено увеличение плотности эозинофильной инфильтрации СО (рис. 2), в том числе низкогранулированными формами, отличающимися повышенной функциональной активностью. ГЭР-положительных пациентов отличала высокая частота выявления атрофических изменений (в 31,7 % случаев против 20 % — при ГЭР-негативных состояниях), а также меньшее число случаев КМ в фундальном отделе желудка (25 и 44 % больных соответственно).

Эндоскопические признаки ГЭР были обнаружены у 46,2 % больных, в 62 % случаев — с тяжелым течением заболевания. Оценка связи ГЭР с БА, проведенная с использованием логрессионного анализа, подтвердила высокую степень сопряженности тяжелого течения заболевания с наличием желудочно-пищеводного заброса ($\chi^2 = 15,05; p = 0,0005$; ТКФ = 0,0005). Было показано, что формирование недостаточности кардиального сфинктера способствует утяжелению БА: вероятность перехода легкой формы БА в тяжелую при наличии ГЭР повышалась в 9,1 раза ($\chi^2 = 5,57; p = 0,02$), а вероятность трансформации среднетяжелой БА в тяжелую — в 21,8 раз ($\chi^2 = 6,61; p = 0,01$).

По-видимому, в развитии недостаточности кардиального сфинктера у больных БА участвуют разные механизмы: при нетяжелой БА определяющими являются воспалительные процессы, ассоциированные с инфекцией *Нр*, развивающиеся в антральном отделе и распространяющиеся на фундальную часть желудка, а по мере ухудшения течения заболевания — последствия интенсивной гормональной терапии.

Подтверждением стали данные корреляционного анализа, согласно которым ГЭР у пациентов с легкой БА сопровождался повышением клеточности СО антрума ($r = 0,583; p = 0,045$) и увеличением количества низкогранулированных эозинофилов, ин-

фильтрирующих слизистую фундальной части желудка ($r = 0,390; p = 0,002$).

При среднетяжелом течении БА недостаточность кардиального сфинктера сочеталась с увеличением количества *Нр* ($r = 0,343; p = 0,0001$) и плотности воспалительного инфильтрата ($r = 0,713; p = 0,01$) в СО тела желудка.

Вероятно, все описанные механизмы присутствуют и при ГЭР у больных с тяжелым течением БА. Однако с прогрессированием болезни и усилением медикаментозной нагрузки, необходимой для контроля над симптомами БА, большую роль в формировании недостаточности кардиального сфинктера играет ятрогенный компонент. Стойкая несостоятельность кардии, сопутствующая тяжелому течению БА, может быть связана с миопатическим эффектом системных кортикостероидов [7, 8]. Подтверждением стали результаты проведенного логрессионного анализа: вероятность формирования ГЭР повышается в 2,4 раза у больных БА, в базисной терапии которых используются системные кортикостероиды ($\chi^2 = 3,93; p = 0,047$).

Для выяснения механизма индуцирования приступов удушья при ГЭР было изучено морфофункциональное состояние СО бронхов и биохимический состав индуцированной мокроты. Результаты морфометрических исследований показали, что для больных БА, отягощенной ГЭР, характерны признаки усиленной продукции бронхиального секрета, о чем свидетельствовало увеличение объемной плотности бокаловидных клеток в покровном эпителии ($p = 0,10$) и объема бронхиальных желез ($p = 0,001$) в подслизистом слое бронхиальной стенки (табл. 1). Гистологически это проявлялось в виде бокаловидноклеточной и железистой гиперплазии, расширения просветов слизистых желез, увеличением высоты эпителия в отделах бронхов с преимущественно серозным секретом и обструкцией.

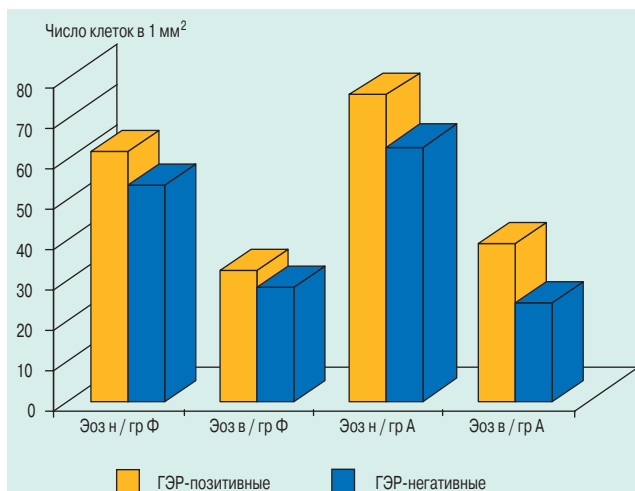


Рис. 2. Плотность распределения низкогранулированных (н / гр) и высокогранулированных (в / гр) эозинофилов (Эоз) в СО фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных БА в сочетании с ГЭР и без него ($p > 0,05$)

Таблица 1
Морфометрическая характеристика
бронхиобиоптатов у больных БА в сочетании
с ГЭР и без него ($M \pm m$)

Показатель	Больные БА с ГЭР, n = 17	Больные БА без ГЭР, n = 13
Объемная плотность покровного эпителия, мм ² / мм ²	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01*
Объемная плотность реснитчатых клеток, мм ² / мм ²	0,04 ± 0,01	0,025 ± 0,004*
Объемная плотность бокаловидных клеток, мм ² / мм ²	0,05 ± 0,008	0,04 ± 0,005
Относительный объем желез, %	15,8 ± 1,0	7,0 ± 0,7***
Относительный объем соединительной ткани, %	73,9 ± 3,9	83,6 ± 2,3
Высота эпителия, мм	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01
Толщина базальной мембраны, мм	0,05 ± 0,01	0,03 ± 0,004

Примечание: *, ***, — знаки статистической значимости различий показателей между сравниваемыми группами ($p < 0,05; p < 0,001$).

Таблица 2
Биохимический состав индуцированной мокроты
больных БА в сочетании с ГЭР и без него ($M \pm m$)

Показатель	Больные БА с ГЭР, n = 8	Больные БА без ГЭР, n = 8
Гексозамины, мкмоль / мл	22,2 ± 1,6	17,5 ± 2,7*
Фукоза, мкмоль / мл	13,9 ± 1,7	14,2 ± 3,7
Галактоза, мкмоль / мл	69,3 ± 9,3	48,8 ± 5,6
Сиаловые кислоты, мкмоль / мл	2,81 ± 0,54	1,76 ± 0,26
Сумма моносахаров, мкмоль / мл	108,1 ± 9,0	82,3 ± 11,1*
Белок, мг / мл	8,5 ± 0,9	7,1 ± 1,8

Примечание: * — знак статистической значимости различий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

Усиленное слизиобразование у больных с ГЭР сочеталось с продукцией высокогликозилированных гликопротеинов бронхиальной слизи, что подтверждалось более высоким содержанием гексозаминов и суммарной концентрации моносахаров в гидролизатах индуцированной мокроты (табл. 2). Между тем, именно длина гликозидных цепочек Гп определяет объем межмолекулярных взаимодействий и гелеобразующие свойства слизи [14].

Таким образом, можно предположить, что основой для формирования обтурирующих слизистых пробок и провоцирования симптомов удушья у ГЭР-позитивных больных является гиперпродукция glanduloцитами СО бронхов слизи с усиленными вязко-эластическими свойствами. При этом стимуляцию слизиобразования в бронхах можно рассматривать как результат раздражения рефлексогенных вагусных зон пищевода желудочным рефлюктом. Поскольку частота эпизодов ГЭР увеличивается в ночное время, а образующаяся бронхиальная слизь обладает раздражающим рецепторы действием, становится понятно, почему ГЭР-индуцированная БА часто проявляется ночными приступами удушья или кашля.

Результаты наших исследований показали, что состав воспалительного инфильтрата бронхиальной стенки у ГЭР-позитивных и ГЭР-негативных пациентов значимо не различался. Однако можно отметить большую плотность гранул в цитоплазме эозинофилов ($p = 0,01$) и уменьшение числа их низкогранулированных форм у ГЭР-позитивных больных БА ($p = 0,06$), что может стать косвенным свидетельством меньшего значения атопических механизмов при ГЭР-индуцированной астме.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой сопряженности тяжелой БА с ГЭР, который является прогностически неблагоприятным клиническим симптомом, т. к. повышает вероятность трансформации нетяжелой БА в тяжелую. Одним из факторов, способствующих развитию ГЭР у больных БА, является хроническое гиперергическое *Нр*-ассоциированное воспаление в фундальном отделе и кардии

желудка. Функциональные нарушения нижнего пищеводного сфинктера усугубляются при атрофических изменениях в слизистой оболочке желудка, а также при использовании системных кортикостероидов, что характерно для тяжелой формы БА. Одним из патогенетических аспектов развития приступов удушья при ГЭР является усиление продукции густой бронхиальной слизи, что способствует формированию обтурирующих пробок. Закрепление таких изменений в бронхах на структурно-функциональном уровне (гипертрофия слизиобразующего аппарата), вероятно, лежит в основе сопряженности ГЭР с тяжелой БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
2. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения. Пульмонология, 2003; 6: 108–113.
3. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Камалтынова Е.М. и др. Тяжелая бронхиальная астма у детей: факторы риска, течения. Пульмонология, 2002; 1: 68–71.
4. Stirling R.G., Chung K.F. Severe asthma: definition and mechanisms. Allergy 2001; 56: 825–840.
5. Барламов П.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме. Пульмонология, 2003; 2: 90–93.
6. Коробельников Д.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения. Пульмонология 2002; 5: 87–92.
7. Field S.K. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle. Chest 2002; 121: 1024–1027.
8. Lazenby J.P., Guzzo M.R., Harding S.M. et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. Chest, 2002; 121: 625–634.
9. Денисов М.Ю., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Реактивность и функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с атопическим дерматитом. Аллергология. 1999; 2: 7–9.
10. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева И.М. и др. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клиничко-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме. Пульмонология, 1998; 2: 47–53.
11. Harding S.M., Guzzo M.R., Richter J.E. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. Chest 1999; 115 (3): 654–659.
12. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
13. Голофеевский В.Ю., Шербак С.Г. Сочетанная окраска цитологических срезов основным коричневым и прочным зеленым. Арх. анат. 1987; 92 (4): 101–102.
14. Кривова Н.А., Дамбаев Г.Ц., Хитрихеев В.Е. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение. Томск: МГП РАСКО; 2002.
15. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Изд-во Медиа Сфера; 2001.

Поступила 18.11.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329]