

Эндокринная система желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой

Дагестанская государственная медицинская академия

N. U. Chamsutdinov

Endocrine system of gastro-intestinal tract in bronchial asthma patients

Summary

Endocrine system of the gastrointestinal mucus membrane was studied in atopic bronchial asthma (BA) patients. Chronic IgE-determined immune inflammation under imbalance of the local endocrine mechanisms was revealed in the gastrointestinal mucus membrane of these patients. This fact proposes immunoendocrine causes of gastrointestinal injury in BA.

Резюме

Изучалась эндокринная система слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных экзогенной формой бронхиальной астмы (БА). В слизистой ЖКТ больных БА выявлено хроническое иммунное воспаление, протекающее, по всей видимости, по IgE-детерминированному типу с дисбалансом местной эндокринной системы. Проведенные исследования позволяют предположить участие иммунноэндокринных механизмов в развитии патологических изменений в слизистой оболочке ЖКТ у больных БА.

Бронхиальная астма (БА) — это системный аллергоз, протекающий с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем организма, в т. ч. и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Среди механизмов развития астмы, помимо иммунных и нейрогенных, выделяют пептидергические. Нарушения функции легких и ЖКТ, появление тех или иных клинических симптомов при легочной патологии во многом определяются дисфункцией эндокринных клеток и связанной с ними выработкой биологически активных пептидных веществ, обладающих разнообразными фармакологическими эффектами [2—6]. Спектр продуцируемых ими пептидов очень широк, и наибольший интерес среди них представляют гастроинтестинальные пептиды: вазоактивный интестинальный пептид, брадикинин, бомбезин, пептид гистидин-метионин, кальцитонин-продуцирующий пептид, нейропептид «У», галанин, семейство тахикининов, из которых наиболее изучена субстанция Р и др. Доказано, что эндокринные клетки и вырабатываемые ими пептидные вещества принимают непосредственное участие в механизмах иммунного ответа. Влияние пептидов осуществляется взаимодействием через рецепторы, расположенные повсеместно в бронхолегочном аппарате и ЖКТ, и их функциональная активность проявляется не независимо от парасимпатической и симпатической нервных систем, что позволило выделить самостоятельную пептидергическую систему. Научные исследования последних лет показали, что свойством секретировать пептиды обладают также нейроны и клетки иммунной системы (макрофаги, лимфоциты, эо-

зинофилы, тучные клетки), клеточные мембраны которых содержат рецепторы к нейропептидам. Указанные научные открытия позволяют сегодня объединить иммунные, нейрогенные и эндокринные механизмы развития ряда патологических процессов, в т. ч. в бронхолегочном аппарате и ЖКТ, в одно целое и выделить нейроиммунноэндокринные механизмы их развития [7, 8].

Целью исследования явилось патоморфологическое и электронно-микроскопическое изучение эндокринной системы ЖКТ у больных экзогенной формой БА.

Материал и методы исследования

Обследованы 177 больных экзогенной формой БА (средний возраст — $41,6 \pm 3,0$ года), из них мужчин — 83, женщин — 94.

Больным проводили эзофагогастродуодено- и колоноскопию с забором биопсийного материала. Парафиновые срезы со слизистой оболочки желудка толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Крейберу, а со слизистой оболочки толстой кишки — гематоксилином и эозином, толудиновым синим, по Гримелиусу и Шифф-реактивом, после чего проводили морфометрический подсчет клеточных элементов.

Наличие в колонобиоптатах IgE-содержащих клеток определяли непрямым методом Кунса. Для постановки реакций использовали моноклональные антитела к IgE мыши, гамма-глобулиновую фракцию и меченные ФИТЦ-антитела против иммуноглобулинов мыши. Для визуализации

Таблица 1
Клеточный состав слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных БА [абс. кол-во в 1мм³, (M ± m)]

Показатели	Желудок (n = 13)	12-перстная кишка (n = 13)
Эозинофилы	70,0 ± 15,7	16,4 ± 3,6
Лимфоциты	746,1 ± 94,8	128,0 ± 22,0
Плазматические клетки	72,1 ± 15,9	21,1 ± 4,2
Палочкоядерные лейкоциты	93,6 ± 32,5	12,6 ± 4,0
Тучные клетки	3,1 ± 0,9	–
IgE-позитивные эозинофилы	1,4 ± 0,3	2,7 ± 0,3
IgE-позитивные лимфоциты	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,3

Таблица 2
Клеточный состав слизистой оболочки толстой кишки у больных БА [абс. кол-во в 1мм² (M ± m)]

Показатели	БА (n = 141)	Контрольная группа (n = 7)
Лимфоциты	3 897,8 ± 59,6*	3 584,7 ± 119,3
Плазматические клетки	6 683,8 ± 144,3**	2 641,4 ± 163,2
Макрофаги	1 053,0 ± 26,4	1 041,9 ± 123,8
Фибробласты	2 479,9 ± 55,2	2 398,3 ± 245,9
Фиброциты	1 372,3 ± 33,9	1 514,3 ± 235,9
Эозинофилы	798,5 ± 30,2**	169,3 ± 19,3
Нейтрофилы	190,4 ± 6,8**	60,0 ± 8,5
Бокаловидные клетки	274,4 ± 6,2**	152,0 ± 3,6
Эндокринные клетки	5,8 ± 0,2**	1,9 ± 0,3
Тучные клетки	130,5 ± 0,6*	106,1 ± 5,1
IgE-содержащие клетки	41,2 ± 0,6**	26,3 ± 0,6

Примечание: различия показателей, по сравнению с группой контроля: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,001$.

Таблица 3
Количество эндокринных клеток в слизистой оболочке толстой кишки в зависимости от тяжести течения БА (M ± m)

Тяжесть течения	Абсолютное количество клеток в 1мм ²
Легкое интермиттирующее	2,9 ± 0,2 [^]
Легкое персистирующее	4,9 ± 0,1 ^{***}
Средней тяжести	6,7 ± 0,2 ^{***}
Тяжелое	8,6 ± 0,4 ^{**}
Контрольная группа	1,9 ± 0,3

Примечание: различия показателей, по сравнению с группой контроля: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,001$. Различия показателей с тяжелым течением: [^] — $P < 0,001$.

IgE-позитивных клеток в гастро- и дуоденобиоптатах проводили иммуногистохимические реакции с использованием антитела для выявления IgE («Хема-Медика», Россия). В качестве фонового красителя применяли гематоксилин.

Электронномикроскопическое исследование гастро- и колонобиоптатов было проведено с использованием электронного микроскопа JEM-100CX2.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel. Данные в группах соответствовали нормальному распределению, поэтому использовали t-критерий Стьюдента. Для определения взаимосвязи изучаемых параметров проводили дисперсионный и корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Гистологическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки выявило у всех больных в слизистой хроническое воспаление и клеточную инфильтрацию. В слизистой оболочке (СО) пищевода превалировала эозинофильно-плазматическая, а в СО желудка и двенадцатиперстной кишки лимфоцитарная инфильтрация (табл. 1). Иммуногистохимические исследования выявили в СО желудка и двенадцатиперстной кишки IgE-позитивные лимфоциты, эозинофилы и единичные тучные клетки.

В СО толстой кишки выявлялась преимущественно плазматическая и лимфоцитарная инфильтрация СО, при этом абсолютное количество плазматических клеток превышало количество лимфоцитов на 171,5 %. В сравнении с группой контроля количество лимфоцитов было увеличено на 8,7 %, плазматических клеток — на 153 %, макрофагов — на 1 %, фибробластов — на 3,4 %, эозинофилов — на 371,6 %, нейтрофилов — на 217,3 %, бокаловидных клеток — на 80,5 %, тучных клеток — на 23 %, IgE-содержащих клеток — на 56,6 % (табл. 2).

Морфометрический подсчет абсолютного количества эндокринных клеток показал их увеличение, по сравнению с группой контроля, на 205,2 % (рис. 1). Абсолютное количество эндокринных клеток в СО толстой кишки нарастало с усилением тяжести течения БА (табл. 3). Количество эндокринных клеток в группе больных с легким интермиттирующим течением было на 196,5 % больше, чем в группе с тяжелым течением астмы ($p < 0,001$).

С усилением тяжести течения астмы в СО толстой кишки одновременно с увеличением количества эндокринных клеток отмечались значимые колебания клеток, обладающих эндокринной активностью. В сравнении с легким интермиттирующим течением, в группе больных с тяжелым те-

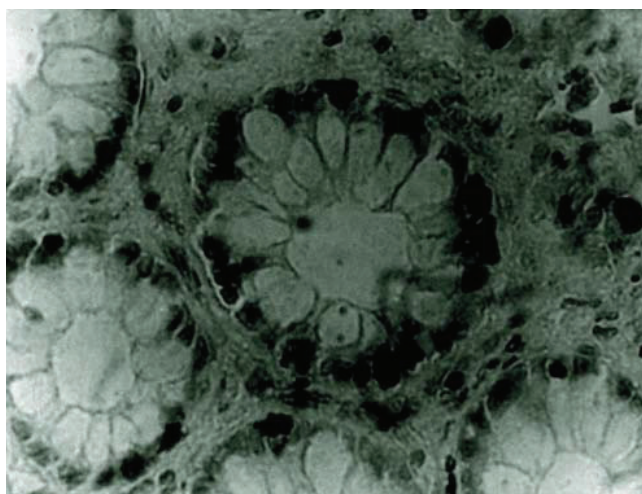


Рис. 1. Слизистая оболочка толстой кишки больного БА. Окраска по Гримелиусу, эндокринные клетки. Увеличение $\times 315$.

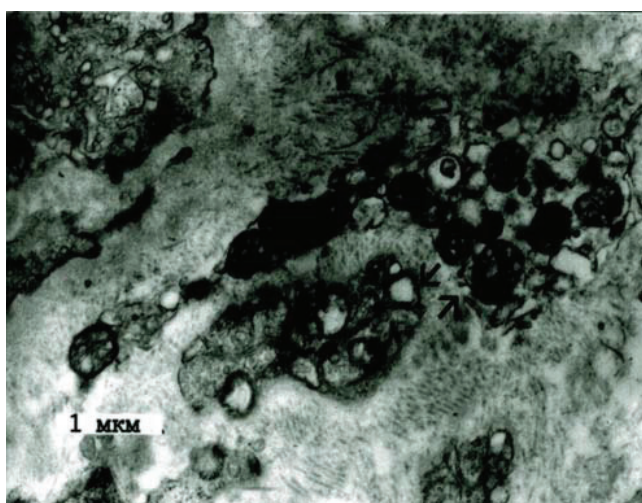


Рис. 3. Слизистая оболочка желудка больного БА. Электронная микрофотограмма. Базальная мембрана и прилежащие фрагменты эндокринных клеток (показаны стрелками) (D-клетки).

чением астмы в СО толстой кишки увеличивалось абсолютное количество лимфоцитов на 2,9 % ($3\,473,4 \pm 117,4$ против $3\,691,3 \pm 86,1$) ($p > 0,05$), плазматических клеток — на 134,6 % ($3\,653,2 \pm 132,3$ против $8\,572,2 \pm 78,9$), макрофагов — на 3,6 % ($977,0 \pm 63,7$ против $1\,012,2 \pm 57,1$) ($p > 0,05$), эозинофилов — на 286,2 % ($308,2 \pm 17,4$ против $1\,190,3 \pm 51,6$) ($p < 0,001$), нейтрофилов — на 259,4 % ($77,4 \pm 5,8$ против $278,2 \pm 11,1$) ($p < 0,001$), бокаловидных клеток — на 99,6 % ($189,4 \pm 4,2$ против $378 \pm 7,4$), ($p < 0,001$), тучных клеток — на 16,7 % ($120,8 \pm 0,7$ против $141 \pm 1,2$) ($p < 0,001$), IgE-содержащих клеток — на 63,3 % ($31,1 \pm 0,6$ против $50,8 \pm 0,5$) ($p < 0,001$).

Выявлена корреляционная зависимость между клетками инфильтрата и абсолютным количеством IgE-содержащих клеток в СО толстой кишки. При этом слабая степень корреляции выявлена между IgE-содержащими клетками и макрофагами ($r = 0,025$). Сильная степень корреляции выявлена между IgE-содержащими клетками и

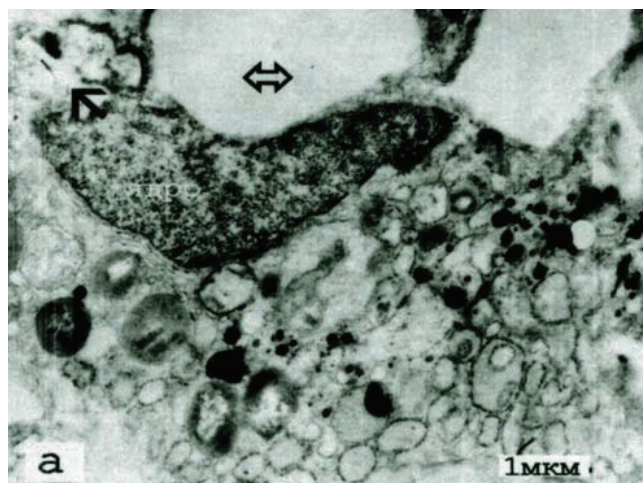


Рис. 2. Слизистая оболочка желудка больного БА. Электронная микрофотограмма. Эндокриноцит слизистой оболочки желудка типа D. Парциальный некроз ядра (черная стрелка). Перинуклеарный отек (двусторонняя стрелка).

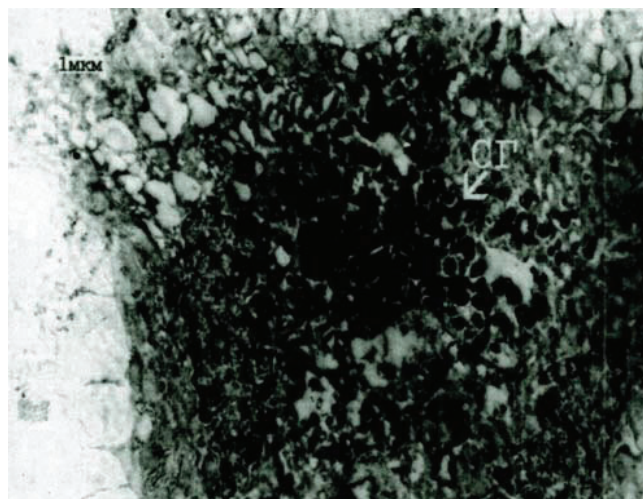


Рис. 4. Слизистая оболочка сигмовидной кишки больного БА. Электронная микрофотограмма. Эндокриноцит типа ЕС с характерными гранулами бобовидной формы.

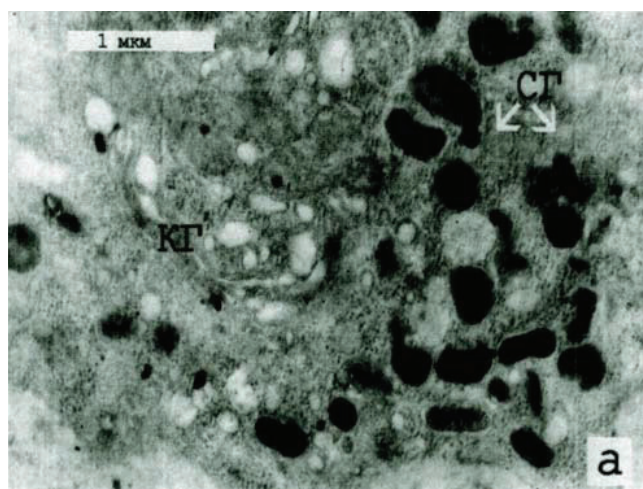


Рис. 5. Слизистая прямой кишки. Электронная микрофотограмма. Эндокриноцит слизистой оболочки прямой кишки типа ЕС; СТ — секреторные гранулы, КГ — комплекс Гольджи.

плазматическими клетками ($r = 0,8$), эозинофилами ($r = 0,705$), нейтрофилами ($r = 0,75$), бокаловидными клетками ($r = 0,87$), тучными клетками ($r = 0,81$), эндокринными клетками ($r = 0,7$).

Проведенные электронномикроскопические исследования гастро- и колонобиоптатов выявили лимфогистиоцитарную и плазматическую инфильтрацию стромы собственной пластинки слизистой, а также активацию макрофагов. Все это сопровождалось ультраструктурными изменениями плазматических клеток в виде внутриклеточного очагового отека и расширения цистерн гранулярной эндоплазматической сети, что свидетельствует об определенной иммунологической перестройке СО желудка и толстой кишки. Выявленные воспалительные изменения в слизистых оболочках желудка и толстой кишки сопровождались выраженными изменениями со стороны эндокринных клеток (рис. 2—5). Эти изменения характеризовались процессами дегрануляции и дистрофическими изменениями с явлениями отека. Наиболее выражены данные процессы были в толстой кишке, содержащей, как известно, наибольшее количество эндокринных клеток.

Таким образом, у больных БА в СО ЖКТ выявлены иммунные нарушения, протекающие, по всей видимости, по IgE-детерминированному типу. Кроме того, проведенные исследования выявили напряженность и дисбаланс эндокринной системы ЖКТ, который, вероятно, тесно связан с иммунными нарушениями, развивающимися в слизистых. Выявленная корреляционная зависимость между абсолютным количеством IgE-со-

держащих клеток, эндокринными клетками, а также иммуннокомпетентными клетками, обладающими эндокринной активностью (макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, тучные клетки), позволяют предположить участие иммунноэндокринных механизмов в развитии патологических изменений в СО ЖКТ у больных БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит (клинические рекомендации). М.: Изд-во «Атмосфера»; 2002. 43—78.
2. Райхлин Н.Т. АПУД—система: структура, функция, патология. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 3: 34—36.
3. Хендерсон Д.М. Патопизиология органов пищеварения: Пер. с англ. М.: СПб.; 2001.
4. Barnes P.J. Neuropeptides and asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 28.
5. Harrison S., Geppetti P. Substance P. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2001; 33 (6): 555—576.
6. Chapman J.D. et al. Neuropeptides, an emerging Area of asthma pharmacology. Triangle 1988; 27 (3): 113—120.
7. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. Клин. мед. 1997; 11: 8—13.
8. Игнатьева Г.А. Иммунная система и патология (лекция, главы 1-3). Пат. физиол. 1997; 4: 26—37; 1998; 1: 35—42.

Поступила 12.07.04
© Чамсутдинов Н.У., 2005
УДК 616.248-07:616.33/34-092