

*Е.П.Калинина, Н.А.Колганова, И.Е.Фурман, Н.М.Грачева, И.Т.Щербаков,  
А.А.Аваков, А.И.Соловьева*

## О СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК БРОНХОВ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И КРАПИВНИЦЕ<sup>1</sup>

Кафедра госпитальной терапии № 2 педиатрического факультета Российского государственного  
медицинского университета им.Н.И.Пирогова;  
Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Г.Н.Габричевского

### NOTES ABOUT COMPLEX IMPAIRMENT OF BRONCHIAL AND INTESTINAL MUCOSAE DURING ATOPIC SYNDROME AND URTICARIA

*E.P.Kalinina, N.A.Kolganova, J.E.Furman, N.M.Gracheva, I.T.Sherbanov,  
A.A.Avakov, A.I.Solovieva*

#### S u m m a r y

The parallel study was carried out to investigate the state of bronchial tree and gastrointestinal mucosae in patients with atopic syndrome and urticaria and with the absence of any active complaints. The investigation was carried out with use of clinic, hystologic, hystochemic, morphometric, and bacterioscopic methods. The obtained data testifies about the great impairment of bronchial and gastrointestinal tract mucosae in the patients, that was manifested not only by the presence of eosynophilic inflammation, but the persistence of piloric helicobacteries and intestinal campulobacteries. That demands a special therapeutic correction.

#### Р е з ю м е

У наблюдавшихся больных с atopическим синдромом и крапивницей проводилось параллельное изучение состояния слизистых оболочек бронхиального дерева и желудочно-кишечного тракта несмотря на отсутствие у пациентов активных жалоб. Изучение проводилось с использованием общеклинических, гистологических, гистохимических, морфометрических и бактериоскопических методов. Полученные данные свидетельствуют о высоком поражении слизистой оболочки бронхов и желудочно-кишечного тракта у данных больных, которое выражалось в наличии не только эозинофильного воспаления, но и в персистенции пилорических геликобактерий и кишечных кампилобактерий, что требует специальной терапевтической коррекции.

Аллергические заболевания являются наиболее распространенными в современном обществе. Среди пациентов с различными проявлениями аллергии отмечается рост сочетанных клинических ее форм, где на первое место выступает так называемый дерматореспираторный atopический синдром, когда имеется сочетание кожной и респираторной форм аллергии. При этом возникает как поочередное, так и одновременное появление алергодерматоза и респираторного алергоза, самым грозным из которых является бронхиальная астма. Кроме того, широкое распространение в настоящее время получили кожные проявления аллергии в виде острой и хронической крапивницы.

В последние годы появились сообщения о том, что вышеперечисленные аллергические заболевания могут быть связаны с поражением желудочно-кишечного

тракта, частота которых также имеет тенденцию к росту в современных условиях.

Известно, в частности, что в патогенезе аллергических поражений кожи и дыхательной системы большое значение придается наличию хронической патологии в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [4]. По мнению авторов [1,4,6] у весьма большой группы больных детей и взрослых с аллергическими заболеваниями выявляются хронический гастрит и гастроудоденит. Показана роль гастроэзофагального рефлюкса как существенной причины в поддержании бронхиальной астмы [5].

Недостаточная изученность этих вопросов обуславливает актуальность данной проблемы, что не только позволит углубить научные представления о патогенетических механизмах аллергических проявлений

<sup>1</sup> Работа выполнена в рамках ГМТП "Здоровье населения России".

у больных с бронхолегочными и кожными аллергическими заболеваниями, но и сформулировать новые подходы к лечению аллергии.

Целью настоящей работы явилось выяснение взаимосвязи аллергических заболеваний органов дыхания и кожи с состоянием желудочно-кишечного тракта.

Клинические наблюдения проводились на базе аллергологического отделения НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Обследовано 18 пациентов с atopическим синдромом и 47 пациентов с острой и хронической крапивницей. Больные atopическим синдромом (12 мужчин, 6 женщин, возрастная группа 15—32 года) поступили в стационар с жалобами на зуд кожных покровов и высыпания, эмоциональную лабильность, нарушение сна (12 чел.). Трех пациентов беспокоили приступы удушья 1—2 раза в сутки. У 3 поступивших субъективные жалобы отсутствовали.

В наблюдавшейся группе лиц обращает на себя внимание однотипность анамнестических данных; четкие указания на генетическую предрасположенность (наличие atopии у одного из родителей), ранний дебют заболевания (на 1-м году жизни).

У 15 пациентов в анамнезе бронхиальная астма легкой и средней тяжести, у 3 — тяжелой степени течения.

Все наблюдавшиеся больные отмечали прямую связь обострений с провоцирующими факторами: сезонность (весна — осень), алиментарные факторы, стресс, обострение интеркуррентных инфекций.

Объективно при поступлении у 12 человек из 18 отмечалась выраженность кожного процесса: покраснение папулезных высыпаний, их преобладающий экссудативный характер, многочисленные эскориации. У 3 пациентов на коже подколенных и локтевых сгибов имелись локализованные зоны лихенификации.

Пациенты с острой и хронической крапивницей (12 мужчин и 35 женщин в возрасте 17—53 лет) распределялись следующим образом: у 16 пациентов — острая крапивница, из них у 14 связанная с приемом лекарственных препаратов и пищевых продуктов; у 31 пациента — хроническая рецидивирующая крапивница, из них у 25 связанная с употреблением пищевых продуктов.

Все больные поступали в клинику в остром периоде заболевания с генерализованной крапивницей, часто в сочетании с отеком Квинке, повышенной температурой.

При анализе анамнестических данных обращает на себя внимание то, что наиболее частыми жалобами у обследуемых пациентов в отношении системы пищеварения были метеоризм, чередование запоров и поносов, отрыжка воздухом, изжога.

Всем больным было проведено обследование, включавшее общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, дуоденальное зондирование (методом непрерывного фракционного дуоденального зондирования), исследование кислотности желудочного сока, УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, гастроскопию с биопсией слизистой оболочки дна желудка, его пилорического отдела, двенадцатиперстной кишки, ректороманоскопию с биопсией слизистой

дистальных отделов толстой кишки. Определялся уровень общего IgE и содержание ЦИК, проводилось изучение состояния микробиоценоза кишечника в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом.

При аллергологическом обследовании у наблюдавшихся больных с atopическим синдромом выявлена поливалентная сенсibilизация; больные проявляли гиперчувствительность к пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам. Обращает на себя внимание, что у данной группы больных определялось повышение общего IgE в 3 и более раза, повышение ЦИК до 242 Ед у одного из них.

У пациентов с острой и хронической крапивницей уровень IgE в среднем по группе был в пределах нормы (от 97,0 до 141,0), повышение его выявлено только у 9 человек. Содержание ЦИК было повышено у 4 больных.

Обследование состояния пищеварительного тракта выявило наличие существенных функционально-морфологических изменений. Так, при дуоденальном зондировании и УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы в группе с atopическим синдромом у 11 пациентов обнаружена дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, у 3 анатомическая особенность — перегиб шейки желчного пузыря.

В группе с крапивницей дискинезия желчевыводящих путей выявлена у 35 человек.

При исследовании желудочной секреции у лиц с atopическим синдромом снижение кислотности желудочного сока имелось у 12 человек, у 2 — анацидность, у 4 — нормоцидность.

У пациентов с острой и хронической крапивницей снижение кислотности желудочного сока — у 30 человек, анацидность у 2, нормоцидность у 15 человек.

У большинства больных с крапивницей и atopическим синдромом при гастродуоденоскопии обнаружены хронический гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эрозивный антрум-гастрит, формирующаяся хиатальная грыжа.

Необходимо отметить, что у более чем 90% обследуемых отсутствовали субъективные жалобы на наличие какой-либо патологии со стороны желудочно-кишечного тракта.

Морфологические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки с использованием гистологических, гистохимических, морфометрических методов позволили получить более углубленные данные о степени выраженности и характере патологического процесса. Биоптаты слизистой оболочки разных отделов желудочно-кишечного тракта фиксировались 10% нейтральным забуференным раствором формалина и заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином Эрлиха и эозином, прочным зеленым по Ван-Гизону, азури II-эозином по Романовскому, шифф-йодной кислотой по Мак Манусу, основным коричневым по Шубичу, прочным красным В по Пирсу и акридиновым оранжевым по Уолтерсу. Полученные гистологические и гистохими-

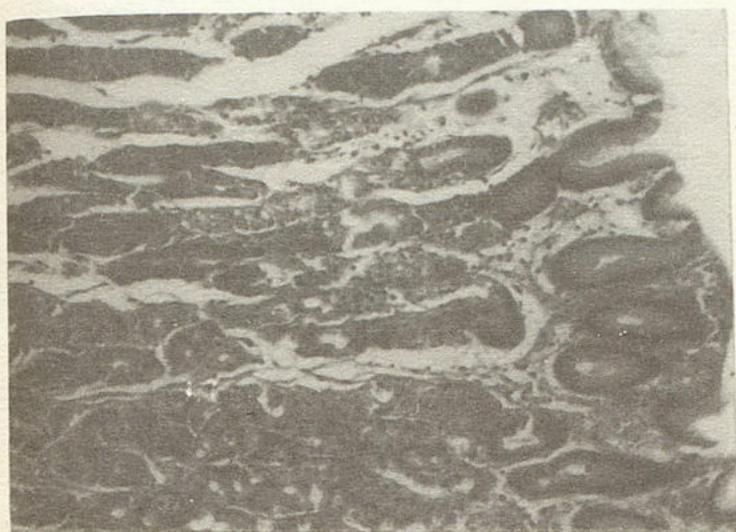


Рис.1. Слизистая оболочка дна тела желудка больного П., 18 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический поверхностный фундальный гастрит. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

ческие препараты слизистой оболочки упомянутых отделов желудочно-кишечного тракта подвергались морфометрическому анализу.

У всех пациентов с атопическим синдромом и крапивницей в слизистой оболочке дна желудка выявлялся хронический поверхностный фундальный гастрит (рис.1). При этом на слизистой оболочке указанного отдела желудка у большинства упомянутых больных определялись единичные пилорические геликобактерии (рис.2). Почти у половины исследуемых лиц

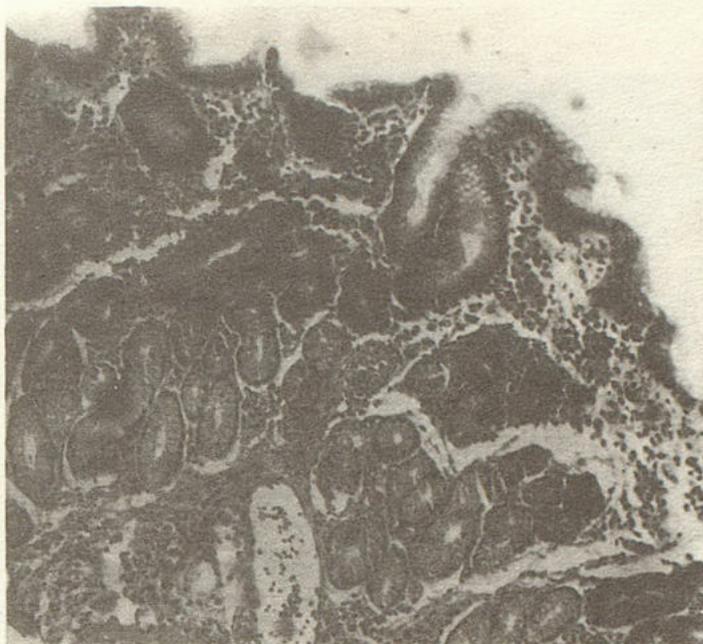


Рис.3. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного Г., 15 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический антральный гастрит типа В. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

обнаруживались участки перестройки главных желез по пилорическому типу. В воспалительном инфильтрате собственной пластинки межъямочно и, в большей степени, межжелудисто отмечалось повышенное содержание эозинофильных гранулоцитов, которое сопровождалось дегрануляцией лейкоцитов с полным отсутствием последних почти у половины исследуемых лиц.

В пилорическом отделе слизистой оболочки желудка у всех наблюдавшихся больных выявлялся хронический антральный гастрит типа В умеренной и выраженной активности (рис.3), который сопровождался ее массивным обсеменением пилорическими гелико-

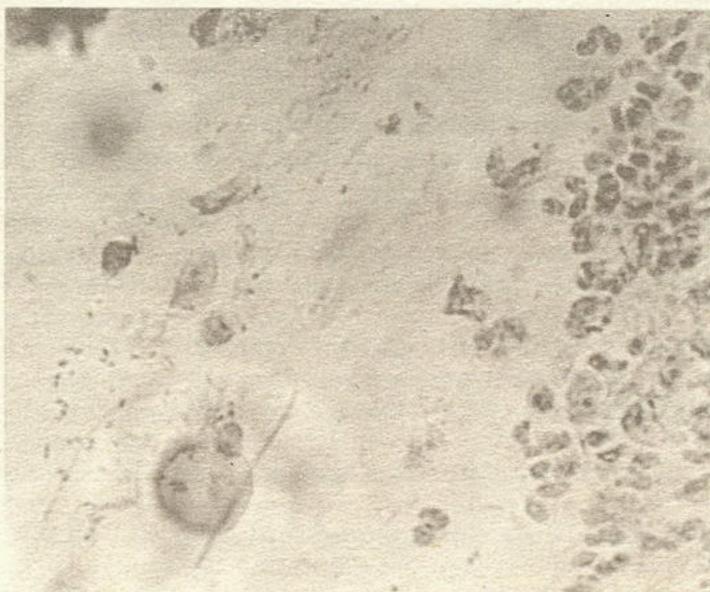


Рис.2. Слизистая оболочка дна тела желудка больного П. с дерматореспираторным синдромом. Умеренное количество *H. pylori* в наложениях слизи. Окраска акридиновым оранжевым,  $\times 400$ .

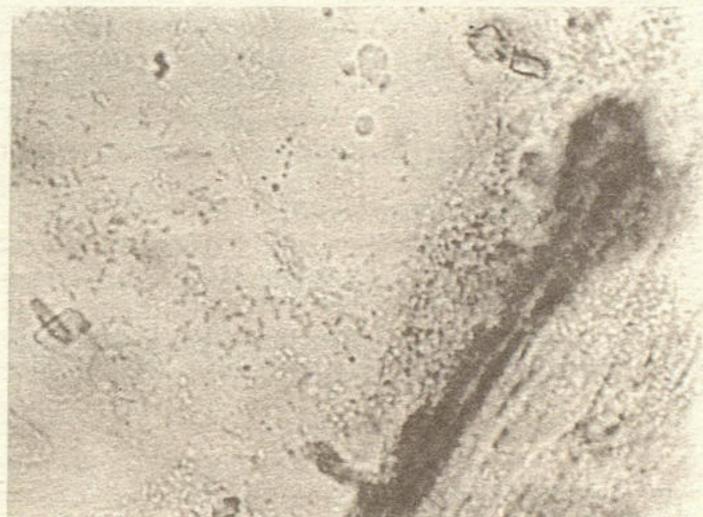


Рис.4. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного Г., 15 лет, с дерматореспираторным синдромом. Множество *H. pylori*



Рис.5. Слизистая оболочка антрального отдела желудка больного Н., 20 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический катаральный гастрит типа В. Очаги полной метаплазии пилорических желез. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

бактериями (рис.4). Последние обнаруживались не только на поверхности слизистой оболочки этого отдела желудка, но и в просвете ямок пилорических желез, а также в цитоплазме дистрофически измененных поверхностных эпителиоцитов.

Следует отметить, что у двух пациентов в слизистой оболочке названного отдела желудка определялись очаги полной метаплазии пилорических желез. В воспалительном инфильтрате поверхностных и глубоких слоев стромы слизистой оболочки антрального отдела желудка была выражена тканевая эозинофилия с отсутствием в нем тучных клеток.

В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у наблюдавшихся больных выявлялся хронический диффузный дуоденит (рис.5) без атрофии или с минимальной атрофией кишечных ворсинок. У половины наблюдавшихся больных на каемчатых экзокриноцитах обнаруживались немногочисленные пилорические геликобактерии. При этом у одного 15-летнего больного определялась желудочная метаплазия (рис.6) эпителия кишечных желез с гиперплазией подслизистых желез. В эпителиальном пласте последних обнаруживались единичные экзокриноциты с ацидофильными гранулами. В эпителии дна кишечных желез у большинства пациентов число последних уменьшалось, а в их цито-



Рис.6. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки больного Ф., 18 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический диффузный дуоденит с минимальной атрофией ворсинок. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

плазме снижалось количество эозинофильных гранул. В воспалительном инфильтрате собственной пластинки кишечных ворсинок и межжелудочно отмечалась тканевая эозинофилия. Последняя сопровождалась исчезновением из инфильтрата тучных клеток.

В слизистой оболочке дистальных отделов толстой кишки у всех наблюдавшихся пациентов выявлялась картина хронического катарального поверхностного колита без атрофии желез (рис.7). При этом на поверхностных экзокриноцитах слизистой оболочки у большинства больных выявлялись кишечные кампилобактерии. В собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки тканевая эозинофилия выявлялась больше в глубоких ее слоях и сопровождалась дегрануляцией тучных клеток с достоверным снижением числа последних в воспалительном инфильтрате.

Как видно из вышеизложенного, наиболее выраженные изменения обнаруживались нами в пилорическом отделе желудка и минимальные — в слизистой оболочке дистальных сегментов толстой кишки. Наличие хронической патологии в слизистой оболочке разных отделов желудочно-кишечного тракта, очевидно, поддерживается персистенцией в ней пилорических геликобактерий и кишечных кампилобактерий. Поражение слизистой оболочки разных отделов

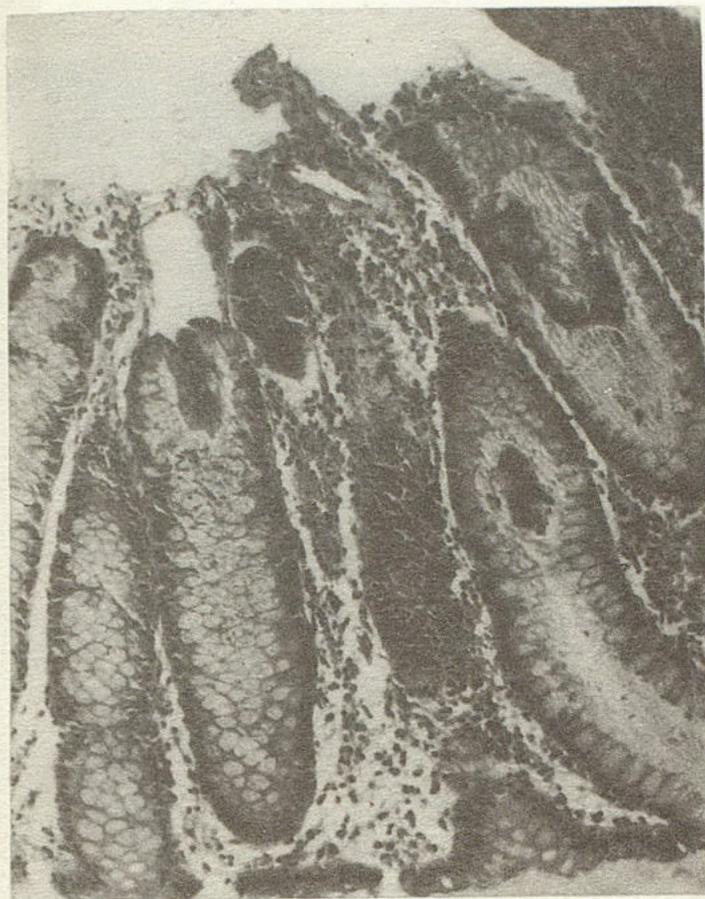


Рис. 7. Слизистая оболочка сигмовидной кишки больного Т., 18 лет, с дерматореспираторным синдромом. Хронический катаральный поверхностный колит без атрофии кишечных желез. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

желудочно-кишечного тракта у обследуемых пациентов сопровождалось тканевой эозинофилией собственной пластинки и исчезновением из последней тучных клеток.

Для сравнения состояния слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта проводилась бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем у пациентов с атопическим синдромом. При этом у 7 пациентов выявлен 2-сторонний катаральный бронхит I ст., из них у 2 — с отеком слизистой оболочки; у 3 больных — 2-сторонний слизисто-гнойный эндобронхит I и II ст. с отеком слизистой оболочки.

Необходимо подчеркнуть, что при поступлении клинически превалировали кожные проявления обострения атопического синдрома и отсутствовали жалобы на респираторные проявления атопии. При анализе данных бронхоальвеолярного лаважа обращают на себя внимание признаки эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки бронхов, степень выраженности которых различна.

Изучение состояния микробного пейзажа кишечника выявило значительные сдвиги микрофлоры у 95,5 % обследованных пациентов, проявляющиеся угнетением

роста аутохтонной микрофлоры и возрастанием количества условно-патогенных микроорганизмов. Отмечена высокая частота изменений, связанных с кишечной палочкой (снижение общего количества, повышение процентного содержания слабо ферментативных, лактозонегативных и гемолизирующих эшерихий), кроме того, выявлено значительное угнетение роста бифидо- и лактофлоры. Возрастало количество кокковой флоры (стафилококк в разведении  $10^{-6}$  и более, высокое процентное содержание энтерококка).

С учетом данных литературы и наших собственных исследований можно предположить, что у обследуемых пациентов слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта может служить местом проникновения различных антигенов в собственную пластинку. В пользу этого предположения свидетельствуют некоторые выявленные нами морфологические феномены в слизистой оболочке разных отделов желудочно-кишечного тракта (наличие нейтрофильных гранулоцитов в поверхностном эпителии и строме преимущественно антрального отдела желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки; эозинофильной инфильтрации собственной пластинки указанных отделов пищеварительной трубки, с дегрануляцией тучных клеток ее стромы, гиперсекрецией серотонинсодержащих желудочно-кишечных эндокриноцитов, полнокровием сосудов микроциркулярного русла и утолщением их стенок).

## В ы в о д ы

1. Клиническая картина заболевания у наблюдавшихся больных характеризуется полиорганностью поражений, хроническим течением патологического процесса, наличием эозинофильной, а порой и нейтрофильной инфильтрации в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и бронхов.

2. Существенные изменения в слизистой оболочке бронхов и желудочно-кишечного тракта отмечаются у наблюдавшихся больных с атопическим синдромом, несмотря на отсутствие активных жалоб.

3. У большинства наблюдавшихся больных аллергические поражения дыхательных путей и кожи развиваются параллельно с хронической патологией в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки.

4. У 50% больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта активность патологического процесса, вероятно, поддерживается длительной персистенцией в ней геликобактерий и пилобактерий, по-видимому, связанной со стойкими значительными нарушениями микробной экологии желудочно-кишечного тракта.

5. Недостаточная эффективность лечения в вышеупомянутых группах пациентов, очевидно, связана с применением преимущественно симптоматического, а не патогенетического лечения без учета сочетанного поражения слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арцин Л.И., Балаболкин И.И., Гершман Г.Б., Субботина О.А., Щербаков П.Л., Софонов А.Б. Слизистая оболочка тощей кишки при аллергии к белку злаковых // Арх. пат.— 1992.— № 6.— С.20—25.
2. Галанкин В.Н., Жиц М.З., Федотов В.К. Изменения гастродуоденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких // Там же.— 1985.— № 11.— С.84—89.
3. Кононов А.В., Зиновьев А.С. Структура и патогенетическая оценка дефекта местного иммунитета слизистых оболочек при хроническом воспалении // Всесоюзный съезд патологоанатомов, 8-й: Материалы.— Тбилиси, 1989.— С.210—211.

Поступила 13.07.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-092:612.017.1

Ю.К.Новиков, Н.В.Базилевич

### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИММУННОГО ОТВЕТА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

SOME FEATURES OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF BETHA-ADRENERGIC LYMPHOCYTAL  
RECEPRORS IN VARIOUS CASES OF THE IMMUNE REACTION.

Y.K.Novikov, N.V.Basilevich

#### Summary

Using the model of the infectional process during donor immunization with the staphylococcus anatoxine betha-2-adrenergic receptors of lymphocytes were studies with the increase of intrapulmonary c-AMP as a result of the adrenaline stimulation. The first group contained 33 donors without specific antitoxic antibodies in serum, the second one contained 5 donors with the initially increased level of the latter. During the immunization process, there was the increase of the antibodies level to  $5.8 \pm 0.85$  MU in the first group and the hyperergic response with the antibodies level increase to  $12.0 \pm 3.5$  MU in the second one. After 21 days, the additional incubation of lymphocytes with anatoxine (*in vitro*) did not influence on the adrenergic response level in the first group, and there was the sharp decrease of betha-2-adrenergic receptor function to 18.8% in the second one versus 54.9% in intact lymphocytes. Probably, the adrenergic blockage in conditions of bacterial hypersensibilization is similar, by its character, to the adrenergic receptors blockage during bronchial asthma.

#### Резюме

Изучалось состояние бета-2-адренергических рецепторов (по приросту внутрилегочного цАМФ на стимуляцию адреналином) лимфоцитов на модели инфекционного процесса при иммунизации доноров стафилококковым анатоксином. В 1-ю группу вошли лица (33 донора) с отсутствием у них в плазме специфических анитоксических антител, во 2-ю (5) — с исходно повышенным титром. В процессе иммунизации в 1-й группе наблюдался их рост до уровня  $5,8 \pm 0,85$  МЕ, во 2-й — гиперергический ответ с ростом антител до  $12,0 \pm 3,5$  МЕ. На 21-е сутки в 1-й группе дополнительная инкубация лимфоцитов с анатоксином (*in vitro*) не влияла на уровень адренергического ответа, во 2-й отмечено резкое падение функции бета-2-адренорецепторов до 18,8% (против 54,9% в интактных лимфоцитах). Вероятно, что адренергическая блокада в условиях бактериальной гиперсенсibilизации сходна по своему характеру с блокадой адренергических рецепторов при бронхиальной астме.

Разделение бета-адренергических структур на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы [8] вызвало всплеск исследовательских работ, результатом чего явилась теория бета-адренергической абнормальности [11], в основе которой лежит попытка объяснить молекулярные механизмы возникновения атопических заболеваний.

Ключевым моментом теории является показанное на модели гипериммунного состояния относительное ослабление функциональной активности  $\beta$ -рецепторов клеточной мембраны (лимфоциты), определяющее, как было предположено, механизмы развития атопии. Это дало ключ к осмыслению ее природы и отдельных