Л.М.Михалева 1, Т.Г.Бархина 1, В.Е.Голованова 1, Н.Н.Щеголева 1, Е.В.Иванова 2, А.В.Быканова 1

Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести

- 1 УРАМН "НИИ морфологии человека РАМН": 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3;
- 2 ГОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздравсоцразвития России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

L.M.Mikhaleva, T.G.Barkhina, V.E.Golovanova, N.N.Shchegoleva, E.V.Ivanova, A.V.Bykanova

Morphofunctional assessment of the gastric mucosa in patients with bronchial asthma

Summary

Morphological characteristics of gastric mucosa in patients with asthma of different severity with regard to corticosteroid therapy were described in this article. The aim of this study was to substantiate optimized standards of asthma treatment. Clinical and morphological investigations were conducted at the city clinical hospital № 31. We investigated all structural components of the gastric mucosa in biopsy specimens with light binocular microscopy and performed morphometric study of inflammatory infiltrates. As a result, several signs of protective effect of inhaled corticosteroids on gastric mucosa were found. We did not obtain any results that could confirm the key role of glucocorticosteroids in occurrence of gastrointestinal erosions in asthma patients. Therefore, prevention of erosive gastritis and other inflammatory gastrointestinal diseases in asthma patients should consider other risk factors besides glucocorticosteroid therapy and cover all stages of asthma.

Key words: bronchial asthma, corticosteroid therapy, gastric mucosa.

Резюме

Статья посвящена оценке и анализу морфологических характеристик слизистой оболочки желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести в зависимости от вида проводимой глюкокортикостероидной терапии с целью выявления научных обоснований для оптимизации стандартов ведения этой категории пациентов. Клинико-морфологическое исследование было проведено на базе Городской клинической больницы № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы. Морфологически и морфометрически изучена слизистая оболочка желудка. В результате выявлены признаки гастропротективного эффекта от применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Мнение о ключевой роли глюкокортикостероидов в развитии эрозивных процессов желудочно-кишечного тракта при бронхиальной астме не было подтверждено. Профилактика эрозивного гастрита и других воспалительных заболеваний желудка при бронхиальной астме должна ассоциироваться не только с приемом глюкокортикостероидов, ее следует учитывать на всех стадиях бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, глюкокортикостероидная терапия, слизистая оболочка желудка.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительно усугубляют течение бронхиальной астмы (БА), провоцируя обострения, затрудняя лечение и профилактику. Распространенность воспалительных заболеваний органов пищеварения по данным литературы составляет от 50 до 70 % среди пациентов с БА [1-3]. В 30 % наблюдений гастроэнтерологическая симптоматика предшествовала развитию БА, у 40 % пациентов респираторные и эзофагогастродуоденальные клинические признаки появились одновременно, у 30 % пациентов симптомы поражения пищеварительной системы возникли уже на фоне БА [4–6]. Как правило, сочетанное течение патологии органов дыхания и ЖКТ носит взаимоотягощающий характер, при этом со стороны патологии органов пищеварения отмечается малосимптомное течение [7, 8]. Известно, что чаще других заболеваний ключевую роль в обострениях БА играет гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, симптоматическому лечению и профилактике которой уделяется внимание при ведении пациентов с БА. В многочисленных научных исследованиях выявлено влияние

дисбиоза кишечника на течение БА, разработаны методики его диагностики и коррекции, доказан положительный эффект последней на течение основного заболевания. Однако морфологические особенности состояния слизистых оболочек ЖКТ на разных этапах прогрессирования БА изучены недостаточно. В результате на настоящий момент имеются лишь разрозненные практические выводы и рекомендации по диагностике ожидаемых сопутствующих заболеваний желудка и их профилактике и лечению для предупреждения эффекта взаимного отягощения [5, 7, 9]. Публикации по этой теме малочисленны, и в них нет единого мнения по поводу влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), применяемых при БА, на состояние слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ, в частности желудка. Также, по данным литературы, четко не определены реакции слизистых оболочек органов пищеварения на применение низких и высоких доз системных глюкокортикостероидов (сГКС), а результаты немногих исследований иногда противоречивы [10-13].

94 Пульмонология 6'2011

Настоящее исследование было проведено с целью оценки и анализа морфологической характеристики слизистой оболочки желудка у больных с БА разной степени тяжести в зависимости от вида ГКС-терапии.

Материалы и методы

Клинико-морфологическое исследование было проведено на базе Городской клинической больницы № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы. Были обследованы 23 пациента с контролируемой БА разной степени тяжести в возрасте от 17 до 74 лет. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести заболевания и проводимого лечения согласно положениям Глобальной инициативы по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA) пересмотра 2009 г. [14]. В 1-ю группу вошли 8 больных с персистирующей БА легкой степени тяжести, принимающие только ингаляционные бронхолитики, во 2-ю группу — 8 пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести, принимающие ингаляционные бронхолитики и иГКС. В 3-ю группу были включены 7 больных персистирующей БА тяжелой степени, лечение которых включало в себя, помимо ингаляционных препаратов, прием сГКС в течение 4-6 лет в дозе > 15 мг в сутки в пересчете на преднизолон. У всех пациентов по медицинским показаниям в период стойкой ремиссии БА проводилась диагностическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. В группе сравнения были обследованы 10 больных с хроническим гастритом без БА.

Для гистологического исследования биоптат был получен из антрального отдела желудка на всю глубину эпителия с захватом собственной пластинки слизистой оболочки. Полученный материал фиксировали в 10%-ном формалине. Далее после гистологической проводки кусочки заливали в парафин, срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, проводили окраску по Маллори, комбинированную окраску по Ван-Гизону, по Романовскому—Гимзе и проводили ШИК-реакцию (окрашивание шифф-йодной кислотой) в сочетании с альциановым синим. После окрашивания срезы были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (*Leica*, Германия).

В группах наблюдений была детально изучена слизистая оболочка желудка с последующим морфометрическим исследованием состава клеток воспалительного инфильтрата (расчеты производились на 300 клеток).

Результаты обрабатывались стандартными статистическими методами с использованием программы *Statistica 7.0.* Достоверность полученных результатов определялась на основании обработки данных по t-критерию Стьюдента. Количественные параметры, характеризующиеся нормальным распределением, представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p \le 0.05$. Использовался метод дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты и обсуждение

При оценке полученных данных в 1-й группе (пациенты с БА легкой степени, принимающие только ингаляционные бронхолитики) были обнаружены признаки хронического эрозивного гастрита в 90 % случаев. Патогистологические изменения желудка характеризовались отечностью и умеренной атрофией слизистой оболочки, гиперпродукцией слизи, образованием эрозий и микроэрозий, местами с наложением фибрина, умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы с примесью эозинофильных лейкоцитов (рис. 1). У $^{1}/_{2}$ пациентов обнаружена выраженная инфильтрация слизистой оболочки эозинофильными лейкоцитами (до 38 на 300 клеток инфильтрата). С помощью окраски по Маллори и комбинированной окраски по Ван-Гизону у 4 пациентов были выявлены умеренные признаки фиброза собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 2), а у 3 больных выявлены подэпителиальные кровоизлияния. У 1/2 больных была диагностирована хеликобактерная инфекция разной степени выраженности.

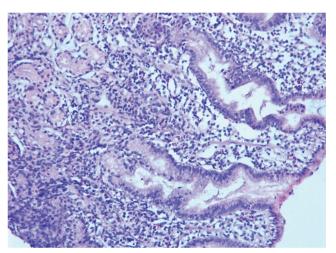


Рис. 1. Гастробиоптат пациента 1-й группы: хронический гастрит (в клеточном составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты с примесью эозинофильных лейкоцитов) с очаговой атрофией желез слизистой оболочки, микроэрозиями, гиперпродукцией слизи. Окраска гематоксилином и эозином; × 180

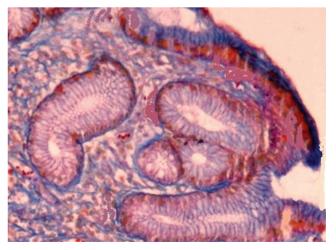


Рис. 2. Гастробиоптат пациента 1-й группы: умеренный подэпителиальный фиброз и фиброз стромы. Окраска по Маллори; \times 260

http://www.pulmonology.ru

Из 8 пациентов 2-й группы (БА средней степени тяжести, прием ингаляционных бронхолитиков и иГКС) у 5 человек имелись типичные признаки атрофического гастрита с гиперпродукцией слизи. Обнаружена лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки посредством плазматических клеток и эозинофильных лейкоцитов от 3 до 20 в поле зрения. В биоптатах желудка обращала на себя внимание значительно меньшая распространенность и выраженность эрозивного процесса и признаков фиброза, по сравнению с 1-й группой (рис. 3). Единичные микроэрозии, подэпителиальные кровоизлияния и незначительный фиброз обнаружены лишь у 3 пациентов. У 1/2 больных выявлена хеликобактерная инфекция, связь которой с выраженностью структурных изменений не прослеживалась.

В биоптатах желудка пациентов 3-й группы (с БА тяжелой степени, лечение которых предполагало использование ингаляционных препаратов и СГКС) у всех 7 человек обнаруживались наиболее выраженные атрофические и эрозивные процессы (рис. 4). Наблюдались отечность и резкая атрофия слизистой оболочки, значительное снижение продукции слизи, микроэрозии, выраженный фиброз стромы (рис. 5), кишечная метаплазия, умеренная лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток и единичных эозинофильных лейкоцитов. У 3 пациентов были обнаружены подэпителиальные кровоизлияния. У 4 больных выявлена хеликобактерная инфекция разной степени выраженности.

В гистологическом материале группы сравнения морфологические изменения желудка по типу хронического гастрита были обнаружены в 100 % наблюдений. В слизистой оболочке присутствовали умеренные признаки отека и атрофии слизистой оболочки с гиперпродукцией слизи, выраженная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофильными лейкоцитами с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов (рис. 6). В 3 случаях на фоне воспалительного процесса обна-

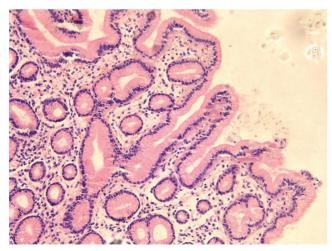


Рис. 3. Гастробиоптат пациента 2-й группы: хронический гастрит с гиперпродукцией слизи (в клеточном составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты с примесью значительного количества эозинофильных лейкоцитов). Окраска гематоксилином и эозином; \times 260

ружены микроэрозии и мелкие очаги склероза. Хеликобактерная инфекция разной степени выраженности была диагнострована у 6 пациентов группы

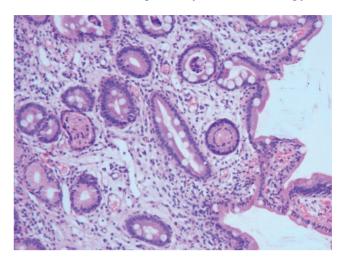


Рис. 4. Гастробиоптат пациента 3-й группы: хронический эрозивный гастрит с выраженной атрофией слизистой оболочки, микроэрозиями, выраженным фиброзом стромы, кишечной метаплазией. Окраска гематоксилином и эозином; × 180

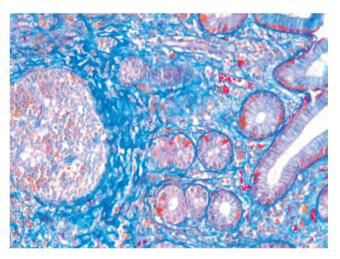


Рис. 5. Гастробиоптат пациента 3-й группы: выраженный фиброз стромы и подэпителиальный фиброз. Окраска по Маллори; × 260

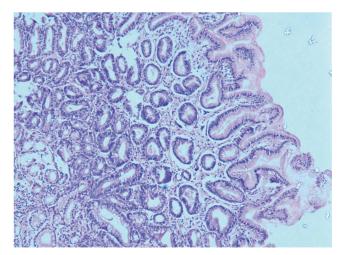


Рис. 6. Гастробиоптат пациента группы сравнения: хронический гастрит с гиперпродукцией слизи (в клеточном составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты с примесью плазматических клеток и нейтрофильных лейкоцитов). Окраска гематоксилином и эозином; × 180

96 Пульмонология 6'2011

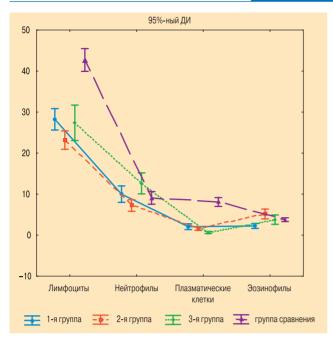


Рис. 7. Результаты статистической обработки данных морфометрического исследования воспалительного инфильтрата в группах исследуемых пациентов в интерпретации дисперсионного анализа ANOVA

сравнения. Результаты морфометрической оценки клеточного состава воспалительного инфильтрата в гастробиоптатах пациентов исследуемых групп приведены в таблице и на рис. 2.

При статистической обработке результатов морфометрии выявлены статистически значимые различия между 3-й группой и группой сравнения по количеству лимфоцитов и плазматических клеток, между 1-й группой и группой сравнения — по количеству нейтрофильных лейкоцитов.

Изменения в слизистой оболочке желудка, с одной стороны, могут быть не связаны с БА и / или предшествовать этому заболеванию, а с другой — могут быть ассоциированы как с системными проявлениями основного заболевания, так и с влиянием проводимой при БА терапии. По литературным данным, ~ 1/2 случаев воспалительных заболеваний желудка являются вторичными [1-3, 10]. Из ряда публикаций следует, что при гастродуоденальной патологии у больных БА развивается местный дефицит секреторного иммуноглобулина А с высоким содержанием иммуноглобулинов G (IgG) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в желудочной слизи, что провоцирует эрозивный процесс. Это значит, что расстройства местного иммунитета желудка у пациентов с негормонозависимой БА имеют общие проявления с местным иммунитетом дыхательных путей при БА, подтверждая участие "общей иммунной системы слизистых оболочек" в патогенезе данного заболевания. При изучении этого аспекта при гормонозависимой БА особого внимания заслуживает влияние ГКС-терапии на слизистую оболочку желудка в зависимости от дозировки и способа введения препарата. Однозначного мнения в этом вопросе до сих пор не существует, остается до конца невыясненным и механизм действия ГКС на молекулярном уровне. Так, в одних клинических исследованиях констатируются ульцерогенный эффект при длительном использовании иГКС, который нивелируется применением спейсеров и повышенный риск язвообразования при системной терапии этими препаратами. В других клинико-иммунологических работах описано, что физиологические дозы пероральных ГКС уменьшают концентрацию IgG и ЦИК в желудочной слизи, в результате чего ослабевают иммунокомплексные реакции в слизистой оболочке желудка и снижается скорость развития гастродуоденальной эрозии. Лечение супрафизиологическими дозами ГКС нарушает защиту слизистой оболочки желудка и связано с более частым возникновением эрозии.

Результаты наших исследований демонстрируют принципиально разные морфологические характеристики обследованных пациентов. Так, в группе сравнения отмечены признаки активного иммунного воспаления с выраженными компенсаторными реакциями со стороны слизистой оболочки. Эти же явления присутствовали и в 1-й группе пациентов БА, но они сопровождались более выраженным гиперергическим компонентом воспалительного процесса, более активным эрозивным и умеренным склерозирующим процессами. Гистологическое исследование во 2-й выявило признаки гастропротективного действия в результате применения иГКС, которое проявилось в уменьшении выраженности и распространенности эрозивного процесса и признаков фиброза, с сохранной адекватной компенсаторной реакцией на воспаление и атрофию в виде гиперпродукции слизи. По клеточному составу воспалительного инфильтрата эта группа характеризовалась минимальным числом лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, плазматических клеток и максимальным числом эозинофильных лейкоцитов, что свидетельствует о специфическом влиянии иГКС на местный иммунитет желудка, описанный в литературе [11–13]. В гастробиоптатах 3-й группы были обнаружены признаки срыва защитных и компенсаторных

Таблица Морфометрическая оценка клеточного состава воспалительного инфильтрата

| | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | Группа сравнения |
|-------------------------|---------------|--------------|-------------------|-------------------|
| Лимфоциты | 28,23 ± 5,69 | 23,17 ± 7,99 | 24,38 ± 2,96* | 42,70 ± 4,17 |
| Плазматические клетки | 2,06 ± 1,80 | 1,57 ± 0,51 | $0,645 \pm 0,180$ | $8,07 \pm 0,44^*$ |
| Эозинофильные лейкоциты | 2,24 ± 0,44 | 5,16 ± 1,42 | 3,79 ± 0,34* | 3,72 ± 1,06 |
| Нейтрофильные лейкоциты | 10,00 ± 1,03* | 7,24 ± 2,51 | 12,62 ± 0,76* | 9,08 ± 1,31 |

Примечание: * – $p \le 0.05$.

http://www.pulmonology.ru 97

механизмов: резкая атрофия и выраженная эрозия слизистой оболочки со снижением слизеобразования, активный фиброз. За исключением минимального числа эозинофильных лейкоцитов, степень воспалительноклеточной инфильтрации у этих пациентов была чуть выше, чем во 2-й группе, но не соответствовала выраженности структурных нарушений. Это подтверждает общепринятую концепцию об иммунодепрессивном и ульцерогенном эффектах высоких доз сГКС. Обнаруженные во многих гастробиоптатах всех групп кровоизлияния, в т. ч. подэпителиальные, можно связать с последствиями забора материала.

Заключение

- 1. При контролируемой БА легкой степени тяжести выявлена активизация эрозивного процесса и гиперергического компонента иммунного воспаления, по сравнению с неспецифическим хроническим гастритом.
- Показано, что при применении иГКС у пациентов 2-й группы имеет место гастропротективный эффект.
- 3. Лечение супрафизиологическими дозами сГКС так же, как у больных 1-й группы, сопровождалось активизацией эрозивного процесса и фиброза, что не подтверждает мнения о ключевой роли ГКС в развитии эрозивных процессов ЖКТ при БА.
- 4. Частое сочетание эрозии и язвы желудка с БА определяется длительным гиперергическим воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка в рамках концепции об "общей иммунной системе слизистых оболочек", что стимулирует реализацию предрасположенности к воспалительным и эрозивным заболеваниям ЖКТ.
- Своевременная диагностика и профилактика эрозивного гастрита и других воспалительных заболеваний желудка при БА не должны зависеть только от приема ГКС, соответствующие меры следует принимать при лечении БА на всех стадиях.

Литература

- 1. Козлова И.В., Чумак Е.П. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2008; 6 (18): 75–80.
- 2. Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И и др. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой. Фундаментальные исследования 2010; 1: 36—40.

- Charles W.D, Rothenberg M.E. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID). Curr. Opin. Immunol. 2008; 20 (6): 703–708.
- 4. *Непомнящих Д.Л., Лапий Г.А., Айдагулова С.В. и др.* Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов. М.: Изд-во РАМН; 2010.
- 5. *Кириллов С.М.* Особенности патологии пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2008.
- Shirai T., Komiyama A., Hayakawa H. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses. Intern. Med. 2009; 48 (15): 1315–1321.
- Кириллов С.М., Кириллов М.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ. Пульмонология 2010; 5: 85—89.
- 8. Tzanakis N.E., Tsiligianni I.G., Siafakas N.M. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2010; 16 (3): 299–305.
- 9. *Пыцкий В.И.* Вопросы патогенеза и основные принципы лечения больных различными формами бронхиальной астмы. Аллергол. иммунол. 2008; 4 (9): 480–482.
- 10. Чернявская Г. М., Плешко Р.И., Белобородова Э.И. Особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с сопутствующей бронхиальной астмой (клинические и патоморфологические аспекты). Тер. арх. 2004; 76 (1): 58–62.
- Чернявская Г.М., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. и др. Бронхиальная астма: поражения гастродуоденальной системы (клинические, функциональные и патоморфологические аспекты). Томск: Печатная мануфактура; 2004.
- Hansen R.A., Tu W., Wang J. et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids. Pharmacotherapy 2008; 28 (11): 1325–1334.
- 13. *Nair P., Ochkur S.I., Protheroe C. et al.* The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2011; 7 (1): 4.
- 14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Report. Updat. 2009. http://www.ginasthma.org

Информация об авторах

Михалева Людмила Михайловна – д. м. н., проф., руководитель лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека PAMH; тел.: 8-903-621-44-57; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Бархина Татьяна Григорьевна – д. м. н., проф., руководитель группы клеточных взаимодействий НИИ морфологии человека РАМН; тел.: 8-905-703-50-35; e-mail: tbarkhina@mail.ru

Голованова Валентина Евгеньевна – научный сотрудник группы клеточных взаимодействий НИИ морфологии человека РАМН; тел.: 8-916-228-03-42; e-mail: golovanova-v-e@yandex.ru

Щеголева Наталья Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека РАМН; тел.: (499) 128-58-78; mikhalevalm@yandex.ru

Иванова Екатерина Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник ПНИЛ гастроэнтерологии ГОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова"; тел.: (495) 431-67-41; e-mail: katendo@yandex.ru

Быканова Анастасия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека PAMH; тел.: (499) 128-58-78; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Поступила 10.11.11 © Коллектив авторов, 2011 УДК 616.248-07:616.33-018.25-091

98 Пульмонология 6'2011