

УДК 616-008.927.3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

¹Михалева Л.М., ¹Бархина Т.Г., ¹Голованова В.Е., ¹Щеголева Н.Н.,

²Иванова Е.В., ¹Быканова А.В.

¹УРАМН НИИ морфологии человека РАМН, Москва, e-mail: morfolhum@mail.ru;

²ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Целью исследования стало изучение морфологических особенностей эпителия желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести в зависимости от проводимой ингаляционной или системной глюкокортикостероидной терапии. Для исследования срезы гастробиоптатов были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (Leica). Во всех группах наблюдений было проанализировано состояние всех структурных компонентов слизистой оболочки желудка. Подтверждено сочетанное течение бронхиальной астмы и атрофического либо эрозивного, либо эозинофильного гастрита, закономерно связанное с тяжестью заболевания и видом лечения. В работе обосновывается необходимость специфичной диагностики и лечения больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией желудка для предотвращения эффекта взаимного отягощения и прогрессирования обоих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастрит, слизистая оболочка, глюкокортикостероидная терапия

MORPHOLOGICAL FEATURES OF GASTRIC EPITHELIUM IN BRONCHIAL ASTHMA OF VARYING SEVERITY

¹Mikhaleva L.M., ¹Barkhina T.G., ¹Golovanova V.E., ¹Schegoleva N.N.,

²Ivanova E.V., ¹Bikanova A.V.

¹Scientific research institute of human morphology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, e-mail: morfolhum@mail.ru;

²Russian national research medical university, Moscow

Aim of this study was to research morphological features of gastric epithelium of patients with asthma of varying severity depending on the type of ongoing anti-inflammatory therapy. In the study the sections were examined by a light binocular microscope DLMB with a digital camera and image analyzer (Leica). In all groups of observation the condition of all structural components of the gastric mucosa were analyzed. We confirmed that a combined course of asthma and atrophic or erosive or eosinophilic gastritis is naturally associated with a severity of asthma and a type of treatment. In this study we justify the need for the specific diagnosis and treatment of bronchial asthma patients with concomitant diseases of stomach in order to prevent the mutual effect of burdening and progression of both diseases.

Keywords: asthma, gastritis, mucosa, glucocorticosteroid therapy

За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и ее более тяжелому течению, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики [4]. Распространенность этой патологии среди взрослого населения в разных странах составляет не менее 5–10% [4, 6]. Многочисленные сопутствующие заболевания и побочные явления стандартной терапии активно влияют на течение БА, создавая замкнутый круг взаимоотношения патологических процессов [1, 2]. В то время как гастроэзофагеальный рефлюкс и дисбиоз кишечника достаточно хорошо изучены у пациентов с БА [3, 9], в литературе недостаточно освещены вопросы сочетания других патологий желудочно-кишечного тракта и БА в аспекте морфологического нарушения

и изменения местного иммунного статуса в ответ на ингаляционную или системную глюкокортикостероидную терапию [5, 7, 8]. Недостаточно изучено влияние глюкокортикостероидной терапии на тканевой иммунитет разных органов в зависимости от дозы препарата и способа его введения. Не выработано единого мнения как по поводу ulcerогенных свойств различных дозировок глюкокортикостероидных препаратов для местной и системной терапии, так и по поводу их влияния на тканевой иммунитет.

Цель исследования: изучить морфологические особенности слизистой оболочки желудка у больных БА разной степени тяжести и сопоставить их с использованием различных видов противовоспалительной, в том числе глюкокортикостероидной, терапии, в результате чего обосновать необходимость специфического ведения таких

пациентов для предотвращения прогрессирования БА и патологии желудка.

Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-морфологическое исследование проведено на базе Городской клинической больницы № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы. Было обследовано 22 пациента с БА разной степени тяжести в возрасте от 17 до 74 лет, которые были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии. В первую группу вошли 8 больных с БА легкой степени тяжести, принимающие только ингаляционные бронхолитики, во вторую группу включены 8 пациентов с БА средней степени тяжести, принимающие ингаляционные бронхолитики и ингаляционные глюкокортикостероиды, третью группу составили 6 пациентов, страдающих БА тяжелой степени тяжести, лечение которых включает в себя, помимо ингаляционных препаратов, прием системных глюкокортикостероидов в дозе выше 15 мг/сут в пересчете на преднизолон. Всем пациентам по медицинским показаниям в период стойкой ремиссии БА проведена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. В качестве группы сравнения было обследовано 5 больных с хроническим гастритом без БА.

Для гистологического исследования биоптат брали из антрального отдела желудка на всю глубину эпителия с захватом собственной пластинки слизистой оболочки. Полученный материал фиксировали в 10%-м 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 в сочетании с альциановым синим. После окрашивания срезы были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (Leica). Во всех группах наблюдений было проанализировано состояние всех структурных компонентов слизистой оболочки.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа данных световой микроскопии в первой группе пациентов (БА легкой степени тяжести, принимающие только ингаляционные бронхолитики) были обнаружены признаки хронического эрозивного гастрита в 90% случаев. Патологический процесс характеризовался отеком эпителиальных клеток и межклеточных промежутков, умеренной атрофией слизистой оболочки, образованием эрозий и микроэрозий, местами с наложением фибрина, гиперпродукцией слизи, умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы. У четырех пациентов (50%) отмечена выраженная инфильтрация слизистой оболочки эозинофильными лейкоцитами (до 50 в поле зрения). Окраска по Маллори и комбинированная окраска по ван Гизону выявила умеренные признаки грануляционного процесса у 4 па-

циентов (50%), а у 3 пациентов (38%) наблюдались подэпителиальные кровоизлияния. У половины больных выявлена хеликобактерная инфекция разной степени выраженности.

Среди восьми пациентов второй группы (с БА средней степени тяжести, принимающие ингаляционные бронхолитики и ингаляционные глюкокортикостероиды) оказалось пятеро (62%) с типичными признаками атрофического гастрита с гиперпродукцией слизи и умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки с примесью плазматических клеток и эозинофильных лейкоцитов от 3 до 20 в поле зрения. В биопсийном материале обращала на себя внимание значительно меньшая распространенность и выраженность эрозивного и грануляционного процессов по сравнению с первой группой. Единичные микроэрозии, подэпителиальные кровоизлияния и умеренный фиброз отмечены лишь у 3 пациентов (38%). У половины больных выявлена хеликобактерная инфекция, степень которой не была связана с выраженностью структурных изменений.

В материалах пациентов третьей группы (с БА тяжелой степени тяжести, лечение которых включает в себя, помимо ингаляционных препаратов, прием системных глюкокортикостероидов) характерным признаком являлись выраженные атрофические и эрозивные процессы, выявленные во всех пяти наблюдениях. Во всех биоптатах из желудка отмечалась отеком и резкая атрофия слизистой оболочки, микроэрозии, выраженный фиброз стромы, значительное снижение продукции слизи, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов. В 2 случаях (40%) обнаружены подэпителиальные кровоизлияния. У 3 больных (60%) выявлена хеликобактерная инфекция разной степени выраженности.

В группе сравнения морфологические изменения желудка по типу хронического гастрита были обнаружены в 100% случаев. В слизистой оболочке отмечалась инфильтрация лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами разной степени выраженности с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток, небольшой отек и атрофия слизистой оболочки с гиперпродукцией слизи. В 2 наблюдениях (40%) на фоне воспалительного процесса обнаружены микроэрозии и мелкие очаги склероза. Хеликобактерная инфекция разной степени выраженности выявлена у 3 пациентов группы сравнения.

Наиболее характерные и значимые результаты нашего исследования приведены на рис. 1.

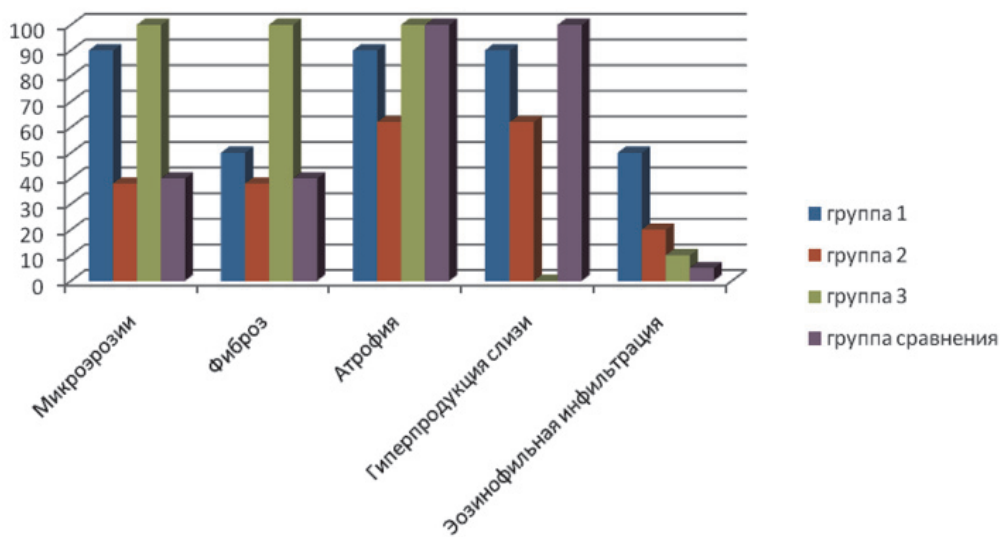


Рис. 1. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка в исследуемых группах пациентов

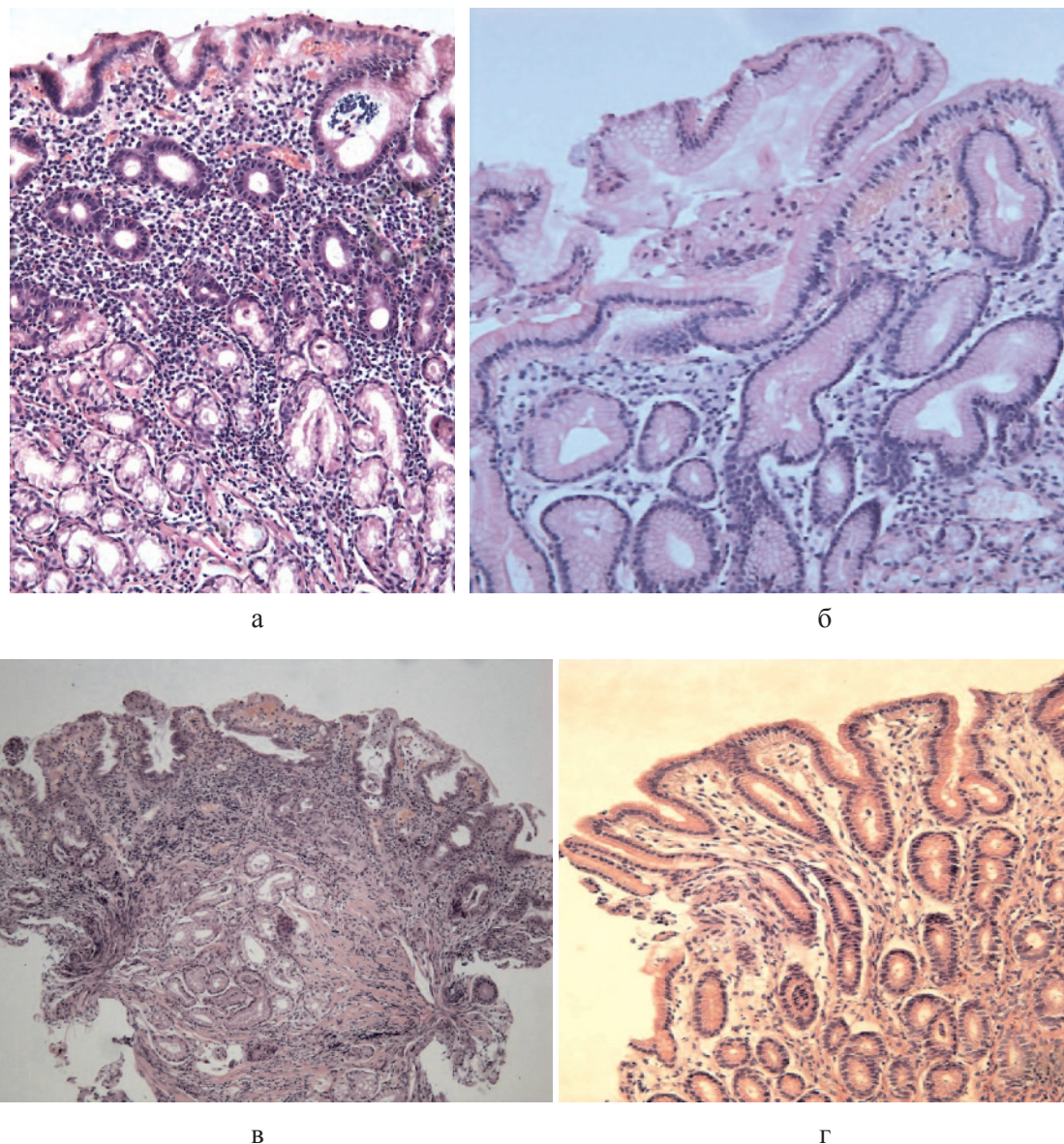
На рис. 1 наглядно продемонстрированы принципиальные различия между исследуемыми группами. Так, преобладание микроэрозий отмечено в 1-й и 3-й группах, фиброз наиболее выражен в 3 группе, атрофические процессы выявлены во всех группах, кроме 2-й, гиперпродукция слизи отсутствует в 3-й группе и максимальна в группе сравнения, эозинофильная инфильтрация, преобладающая в 1-й группе, снижается во 2-й и 3-й группах и минимальна в группе сравнения (рис. 2).

На первый взгляд, полученные результаты не отражают общепринятую концепцию об эффектах глюкокортикостероидов, так как во 2-й группе исследуемых пациентов отмечается явная гастропротективная и иммуномодулирующая тенденция, а в 3-й группе можно констатировать срыв компенсаторных механизмов при переходе с низких на супрафизиологические дозы глюкокортикостероидных препаратов. Однако, по данным литературы, механизм действия глюкокортикостероидов на молекулярном уровне до конца не выяснен. Широко используются в терапии противовоспалительные, антипролиферативные, противоаллергические и иммуносупрессивные эффекты этих лекарственных средств. В то же время ряд авторов считают, что влияние глюкокортикостероидной терапии на тканевой иммунитет зависит от дозы препарата и способа его введения [7]. Эффекты глюкокортикостероидов на иммунную систему неоднозначны. Проявление иммуностимулирующего или иммуносупрессивного эффекта зависит от концентрации глюкокортикостероидного гормо-

на в крови [10]. Положительный эффект от приема физиологических доз глюкокортикостероидов (менее 15 мг/сут в пересчете на преднизолон) подтверждается некоторыми исследователями и на основании изучения иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в желудочном секрете при БА [5, 7, 8]. Предполагают, что одним из механизмов противоэрозивного и гастропротективного эффектов физиологических доз глюкокортикостероидов является их способность уменьшать иммунокомплексные реакции, роль которых в формировании гастродуоденальной патологии увеличивается с утяжелением БА [2, 5].

Заключение

Анализ результатов клинико-морфологического исследования выявил некоторые закономерности сочетанного течения БА и патологии желудка. Так, при БА легкой степени тяжести без противовоспалительной терапии характерными являются эрозивные, атрофические, пролиферативные и воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка с сохраненными компенсаторными реакциями. Отличием от группы сравнения являются только преобладание микроэрозий и выраженная эозинофильная инфильтрация. При БА средней степени тяжести с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов прослеживается явная гастропротективная, противовоспалительная и антипролиферативная реакция слизистой оболочки желудка с выраженными компенсаторными процессами. С утяжелением БА и необходимостью использова-



*Рис. 2. Биоптаты слизистой оболочки желудка пациентов с БА разной степени тяжести, окраска гематоксилином и эозином:
 а, г – х240; б – х320; в – х 180; а – гастробиоптат пациента первой группы. Хронический гастрит (в клеточном составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты с примесью эозинофильных лейкоцитов) с очаговой атрофией желез слизистой оболочки;
 б – гастробиоптат пациента второй группы. Хронический гастрит с гиперпродукцией слизи;
 в – гастробиоптат пациента третьей группы. Хронический гастрит с выраженной атрофией слизистой оболочки, микроэрозией, выраженным фиброзом стромы;
 г – гастробиоптат пациента группы сравнения. Хронический гастрит с гиперпродукцией слизи*

ния супрафизиологических доз стероидных противовоспалительных средств выявлены признаки истощения компенсаторных защитных реакций эпителия, что приводит к преобладанию эрозивных и грануляционных процессов в слизистой оболочке желудка. Выявленные особенности течения воспалительных процессов желудка при БА

указывают на необходимость включения в схему лечения противовоспалительных, гастропротективных, а также при необходимости иммуномодулирующих лекарственных средств в зависимости от стадии БА и назначенной терапии. Это позволит замедлить прогрессирование как основного, так и сопутствующего заболеваний.

Список литературы

1. Корабельников Д. Н., Чучалин А. Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения // Пульмонология. – 2002. – №5. – С. 87–92.
2. Немцов В.И., Александрова Р. А., Магидов М.Я. Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны // Аллергология. – 2009. – №4. – С. 18–21.
3. Непомнящих Д.Л., Лапий Г.А., Айдагулова С.В. Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов / под ред. Г.И. Непомнящих. – М.: «Изд-во РАМН», 2010. – С. 197–233.
4. Федосеев Г. Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб., 2006. – 327 с.
5. Клинико-иммунологические сопоставления при изучении эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой / Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, Т.В. Перевозчикова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №1. – С. 45–47.
6. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2005. – 96 с.
7. Hansen R.A., Tu W., Wang J. et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids// Pharmacotherapy. –2008. – Nov. 28(11). – P. 1325–34.

8. Parameswaran Nair, Sergei I. Ochkur, Cheryl Protheroe, Elizabeth Simms. The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma//AllergyAsthmaClinImmunol. – 2011. – №7(1). – P. 4.

9. Rothe T., Buhl T., Gillissen A. et al. Clinical significance of gastroesophageal reflux in asthma // Pneumology. – 2006. – Vol. 60. – P. 672–678.

10. Shirai T., Komiyama A., Hayakawa H. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses // Intern Med. – 2009. – №48(15). – P. 1315–21.

Рецензенты:

Милованов А.П., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии женской репродуктивной системы НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва;

Щеголев А.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 25.10.2011.