

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2012

УДК 612.6:546.815/.819?577.161.32:612-092

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В.Е. Голованова¹, Л.М. Михалева¹, Т.Г. Бархина¹, Н.Н. Щеголева¹, Е.В. Иванова²

¹НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва

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

Проанализировано морфофункциональное состояние слизистой оболочки пищевода у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести в зависимости от вида проводимой противовоспалительной терапии. Выявлена высокая частота сочетанного течения бронхиальной астмы и эозинофильного эзофагита, а также сочетание бронхиальной астмы с неспецифическим хроническим эзофагитом, усугубляющимся по мере прогрессирования астмы. В работе научно обоснована необходимость дифференцированной тактики и ведения больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией пищевода, и особо обращено внимание на проблему гиподиагностики эозинофильного эзофагита при бронхиальной астме.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, эозинофильный эзофагит, глюкокортико-стероидная терапия.*

Распространенность аллергических заболеваний в последние годы приобретает угрожающий характер. Многочисленные причины подобной «эпидемии» широко известны, однако, из-за невозможности их устранить особую актуальность приобретает современное изучение патогенеза аллергических процессов с целью научного обоснования новых методов их диагностики, лечения и профилактики. В частности, бронхиальная астма (БА) за последние годы из сугубо медицинской проблемы превратилась в социальную и экономическую [15]. Несмотря на множество работ, посвященных проблемам БА, недостаточное внимание уделяется морфологическим особенностям системного поражения и гиперреактивности всех слизистых оболочек при этом заболевании. Считается, что единство повреждения барьерных органов проявляется стереотипностью морфологических изменений, и это является основой современной «концепции реакций пограничных тканей

в современных экологических условиях» [4, 5], поскольку клетки слизистых оболочек и иммунокомпетентные клетки дыхательной и пищеварительной систем, выполняя барьерные и защитные функции, сталкиваются с одними и теми же аллергенами и раздражителями.

В клинической практике часто можно наблюдать сочетание БА с патологией желудочно-кишечного тракта, которая в своих проявлениях может быть чрезвычайно многообразной [1, 2, 3, 12]. Как правило, сочетанное течение патологии органов дыхания и пищеварения носит взаимоотношающийся характер, а заболевания желудка и пищевода придается большое значение в возникновении обострений БА [2, 8]. Особого внимания заслуживает изучение эозинофильного эзофагита, так как недостаточная осведомленность клиницистов об этой патологии препятствует ее полноценной диагностике и эффективному лечению.

Согласно последним соглашениям, принятым в 2010 году междисциплинарной

группой экспертов из специалистов Американского Колледжа Гастроэнтерологии, Американской Академии Аллергии, Астмы и Иммунологии, а также Общества Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания, эозинофильный эзофагит – это хроническое, иммунное, антиген-опосредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией и клинически проявляющееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, сходными с гастроэзофагеально-рефлюксной болезнью (ГЭРБ), но не отвечающими на антирефлюксную и антацидную терапию [14].

Эозинофильный эзофагит является самостоятельной нозологией, так как характерный воспалительный процесс не распространяется на другие отделы пищеварительной системы [24,25]. Эпидемиология этого заболевания находится в стадии изучения. По литературным данным, распространенность БА и экземы у больных с эозинофильным эзофагитом оценивается в диапазоне от 40 до 75%. По некоторым наблюдениям, при БА эозинофильный эзофагит встречается довольно часто, примерно в 40% наблюдений, и у 30% больных эозинофильным эзофагитом обнаруживается БА [21,23].

Эозинофильный эзофагит не имеет четких критериев эндоскопической диагностики, однако существует ряд признаков, позволяющих заподозрить эту патологию: множественные борозды, кольца, белесые наложения в проксимальном отделе пищевода, высокая травматичность слизистой оболочки [7, 11, 13, 21]. У 25-50% этих пациентов эндоскопическая картина соответствует норме [17]. Учитывая недостоверность макроскопических признаков эозинофильного эзофагита, без биопсии говорить даже о начальной диагностике эозинофильного эзофагита не представляется возможным. Морфологически эта патология проявляется интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки с формированием эозинофильных микроабсцессов, с дегрануляцией эозинофилов, сопровож-

дающейся отеком, атрофией, подэпителиальным фиброзом. Большинство авторов соглашается, что количество эозинофилов более 20 в поле зрения является диагностическим критерием данного заболевания [13, 21, 22].

Актуальность использования глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения эозинофильного эзофагита подтверждается многими исследованиями среди взрослых и среди детей, как в качестве первичной, так и в качестве поддерживающей терапии [9, 10, 26]. Однако, все используемые методы лечения эозинофильного эзофагита требуют оптимизации и дальнейшего усовершенствования. Положительный эффект от приема физиологических доз ГКС (менее 15 мг/сут в пересчете на преднизолон) подтверждается некоторыми исследователями на основании изучения иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в желудочном секрете при БА [7, 16, 18].

Проводимое в нашем исследовании изучение структурных и иммунных особенностей слизистой оболочки пищевода, при БА разной степени тяжести, актуально как в теоретическом, так и в практическом отношении. Понимание особенностей реагирования пограничных тканей дыхательной и пищеварительной систем может внести ясность в сложные механизмы взаимного отягощения БА и воспалительных изменений эзофагогастродуоденальной зоны, а также в причинно-следственные взаимоотношения между этими патологическими процессами.

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния слизистой оболочки пищевода у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести в зависимости от вида проводимой противовоспалительной терапии и научное обоснование пересмотра тактики ведения подобных пациентов.

Материалы и методы

Комплексное клинико-морфологическое исследование проведено на базе Городской клинической больницы № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Было обследовано 23 пациента с БА разной степени тяжести в возрасте от 17 до 74 лет, которым была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки пищевода. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести БА и проводимой терапии. В первую группу вошли 9 больных с контролируемой персистирующей БА легкой степени тяжести, принимающих только ингаляционные бронхолитики, во вторую группу включены 7 пациентов с контролируемой персистирующей БА средней

степени тяжести, принимающие ингаляционные бронхолитики и ингаляционные ГКС, третью группу составили 7 пациентов, страдающих контролируемой персистирующей БА тяжелой степени тяжести, лечение которых включает в себя помимо ингаляционных препаратов прием системных ГКС в дозе выше 15 мг/сутки в пересчете на преднизолон. В качестве группы сравнения было обследовано 15 больных терапевтического отделения с хроническим эзофагитом без БА (табл.1).

Таблица 1

Группы пациентов, включенных в исследование

группа	кол-во	диагноз	лечение
1 группа	9	Контролируемая персистирующая БА легкой степени тяжести	ингаляционные бронхолитики
2 группа	7	Контролируемая персистирующая БА средней степени тяжести	ингаляционные бронхолитики+ ингаляционные ГКС
3 группа	7	Контролируемая персистирующая БА тяжелой степени тяжести	ингаляционные бронхолитики + ингаляционные ГКС + системные ГКС в супрафизиологических дозах
группа сравнения	15	Хронический эзофагит	антациды + ингибиторы протонного насоса

Всем пациентам в период стойкой ремиссии по медицинским показаниям проведена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Для гистологического исследования биоптат брали из проксимального и дистального отделов пищевода на всю глубину эпителия с захватом собственной пластинки слизистой оболочки. Полученный материал фиксировали в 10% растворе формалина. Далее после гистологической проводки кусочки заливали в парафин, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, проводили окраску по Маллори, по ванГизону и 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 наблюдения было проанализировано состояние всех структурных компонентов слизистой оболочки. Морфометрическому исследованию подверглись клетки воспалительного инфильтрата. Полученные результаты обра-

батывались стандартными статистическими методами с использованием программы Statistica 6.0. Достоверность полученных результатов определялась на основании обработки данных по критерию Манна-Уитни. Количественные параметры, характеризующиеся нормальным распределением, представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа данных световой микроскопии в 1 группе пациентов были обнаружены признаки хронического неспецифического эзофагита в проксимальном отделе в 50% случаев. Патологический процесс характеризовался отеком клеток и межклеточных промежутков, атрофией эпителиальных клеток с образованием микроэрозий и снижением секреции нейтральных гликопротеинов, акантозом, папилломатозом многослойного плоского эпителия, умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы с примесью

эозинофильных лейкоцитов от 1 до 4 в поле зрения на 100 мкм. Окраска по Маллори и ванГизону выявила незначительные признаки грануляционного процесса.

Среди семи пациентов 2 группы оказались трое с типичными признаками эозинофильного эзофагита. В биопсийном материале из проксимального отдела пищевода этих больных обратило на себя внимание преобладание в воспалительном

инfiltrате внутриэпителиальных эозинофильных лейкоцитов от 18 до 67 в поле зрения на 100 мкм (рис.1), с наличием отдельных так называемых эозинофильных абсцессов (рис.2). Характерным признаком эозинофильного эзофагита явилось наличие подэпителиального склероза (рис.3,4). Кроме того, отмечалась резкая атрофия и отечность эпителия, акантоз многослойного плоского эпителия.

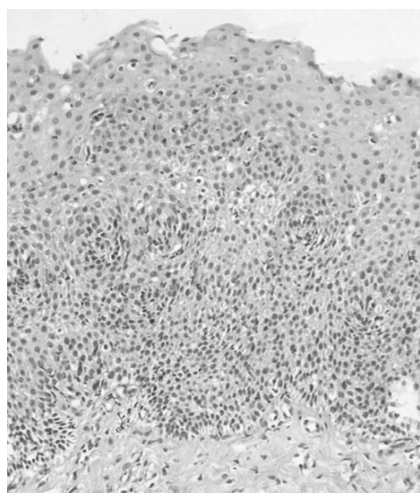


Рис. 1. Биоптат слизистой оболочки пищевода. В многослойном плоском неороговевающем эпителии определяются многочисленные эозинофильные лейкоциты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 240

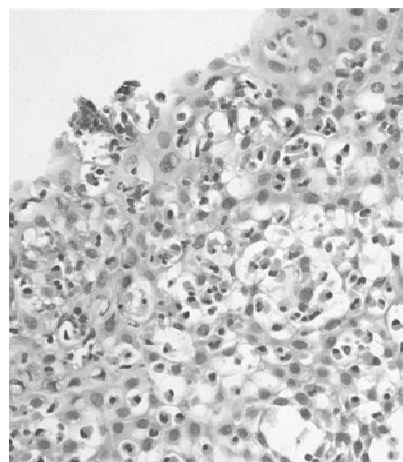


Рис. 2. Биоптат слизистой оболочки пищевода. Массивная инфильтрация эозинофильными лейкоцитами многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 320

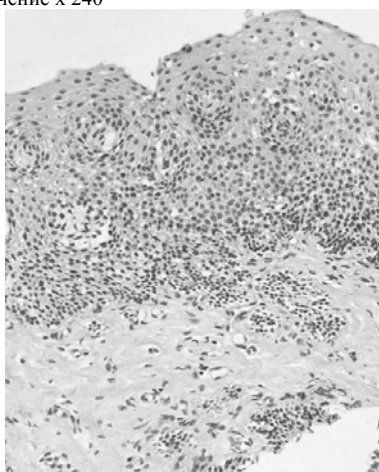


Рис. 3. Биоптат слизистой оболочки пищевода. Обширный подэпителиальный склероз, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 240

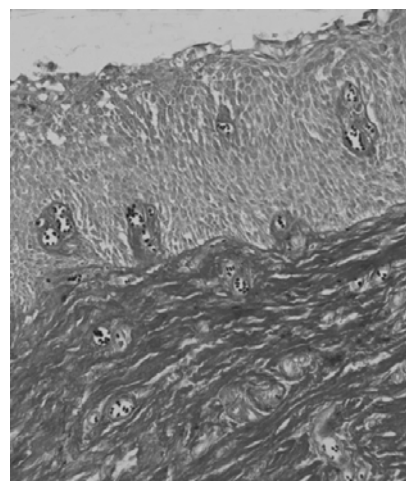


Рис. 4. Биоптат слизистой оболочки пищевода. Обширный подэпителиальный склероз, окраска по Маллори, увеличение x 240

У других четырех пациентов второй группы обнаружены признаки хронического эзофагита, сходные с таковыми в первой группе, но с преобладанием нейтрофилов и примесью эозинофильных лейкоцитов.

В биоптатах слизистой оболочки пациентов 3 группы характерным признаком явилось преобладание склеротических и атрофических процессов над воспалительными на фоне длительного приема супрафизиологических доз системных глюкокортикостероидов. Во всех биоптатах морфологически отмечалась отечность и атрофия эпителия, выраженный

подэпителиальный фиброз, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов.

В группе сравнения морфологические изменения были обнаружены в 90% случаев и только в слизистой оболочке дистального отдела пищевода. В тканях отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток, небольшой отек и атрофия эпителия, без признаков фиброза.

Результаты морфометрического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Морфометрические показатели клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки пищевода

	1 группа	2 группа	3 группа	Группа сравнения
Лимфоциты	13,9±1,02*	15,1±3,12	10,3±1,01*	29,4±4,75
Плазматические клетки	0,07±0,001*	2,1±0,04*	8,7±2,3	2,9±0,06
Эозинофильные лейкоциты	2,1±0,07	34,0±18,29	1,7±0,09	2,2±0,04
Нейтрофильные лейкоциты	0,04±0,002*	8,3±0,52*	1,9±1,16	3,7±0,05

*Примечание: значимость различий между количественными показателями клеток инфильтрата по группам: * – $p \leq 0,05$.*

Морфометрические параметры клеточного состава инфильтрата имеют достоверные различия между группами. Максимальные показатели лимфоцитарной инфильтрации отмечаются в группе сравнения, преобладание эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов отмечено во второй группе, инфильтрация плазматическими клетками преобладает в третьей группе.

Мы получили данные, которые подтверждают и дополняют выводы работ других авторов по изучению патологии эзофагогастроудоденальной зоны при бронхиальной астме, которые демонстрируют системный характер этого заболевания и подтверждают представления о единстве структурных и иммунных нарушений слизистых оболочек [4, 14]. Как

известно, система местной защиты дыхательной и пищеварительной систем служит первым барьером на пути любого агента, проникающего в организм [19, 24]. Нарушение отдельных механизмов этой защиты может привести к увеличению проницаемости слизистых оболочек и способствовать развитию сенсibilизации организма и возникновению новых аллергических заболеваний [7], каким в нашем случае явился эозинофильный эзофагит [12, 14, 19].

Выраженные признаки склерозирования собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы у больных 2 группы являются причиной клинических проявлений и осложнений и результатом отсутствия адекватной терапии эозинофильного эзофагита [14, 23].

Преобладание склеротических и атрофических процессов над воспалительными свидетельствует о срыве иммунных механизмов на тканевом уровне в результате длительного приема супрафизиологических доз системных глюкокортикостероидов [7, 9].

Обнаружение воспалительных изменений в биоптатах пищевода пациентов группы сравнения только в дистальном его отделе, вероятно, связано с нарушением моторики и повышением кислотности желудочного секрета, характерными для этой категории больных. Соответствующие морфологические изменения слизистой оболочки дистальных отделов пищевода в группе сравнения можно расценивать как реактивные или вторичные.

Выводы

1. Эозинофильный эзофагит обнаружен в 43% случаев при БА средней степени тяжести на фоне лечения ингаляционными глюкокортикостероидами, что составляет 17% от общего числа обследованных пациентов с БА. Полученные результаты коррелируют с данными литературы.

2. Хронический неспецифический эзофагит с локализацией в проксимальном отделе обнаружен у 50% больных 1 группы, у 58% обследуемых 2 группы и у 100% пациентов 3 группы, что составляет 69% от общего числа обследованных.

3. В группе сравнения признаки хронического эзофагита обнаружены в 90% случаев, но с локализацией процесса в дистальном отделе пищевода.

4. Учитывая высокую распространенность воспалительных поражений пищевода при БА диагностику эзофагита следует проводить у всех пациентов с неуточненными или торпидными к лечению дисфагическими и диспептическими расстройствами.

5. Влияние глюкокортикостероидной терапии на тканевый иммунитет зависит от дозы препарата и способа его введения.

Литература

1. Галимова Е.С. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной

астмой / Е.С. Галимова, Г.М. Нуртдинова, О.И. Кучер // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 1. – С. 36-40.

2. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ / С.М. Кириллов, М.М. Кириллов // *Пульмонология*. – 2010. – №5. – С. 85-89.

3. Корабельников Д. Н. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения / Д.Н. Корабельников, А.Г. Чучалин // *Пульмонология*. – 2002. – №5. – С. 87-92.

4. Непомнящих Д.Л. Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов / Д.Л. Непомнящих, Г.А. Лапий, С.В. Айдагулова; под ред. Г.И. Непомнящих. – М.: Изд-во РАМН, 2010. – 363 с.

5. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма / Г.Б.Федосеев, В.И. Трофимов. – СПб., 2006. – 327 с.

6. Филаретова Л.П. Роль эндогенных глюкокортикостероидов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка / Л.П. Филаретова, Т.Р. Багаева // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. – 1995. – №11. – С. 1548-1558.

7. Чернявская Г.М. Бронхиальная астма: поражения гастродуоденальной системы (клинические, функциональные и патоморфологические аспекты) / Г.М. Чернявская, Г.И. Непомнящих, В.И. Айдагулова. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 154 с.

8. Шматок М.И. Интегральная оценка развития риска патологии гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой / М.И. Шматок // *Информатика и системы управления*. – 2008. – № 2(16). – С. 184-185.

9. Abu-Sultaneh S.M. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis / S.M. Abu-Sultaneh, P. Durst, V. Maynard // *Dig Dis Sci*. – 2011. – №56. – P. 97-102.

10. Aceves S. S. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical

- corticosteroids / S.S. Aceves, R.O. Newbury, D. Chen // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, №1. – P. 109-116.
11. Ahmed A.. A novel endoscopic appearance of idiopathic eosinophilic esophagitis / A.Ahmed, A.Matsui // *Endoscopy*. – 2000. – № 32. – P. 233.
12. Charles W.D. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID) / W.D Charles, M.E. Rothenberg // *Curr Opin Immunol*. – 2008. – Vol. 20, №6. – P. 703-708.
13. Dellon E.S. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review / E.S. Dellon, A. Aderoju, J.T. Woosley // *Am J Gastroenterol*. – 2007. – № 102. – P. 2300-2313.
14. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults / Chris A. Liacouras[et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol*. – 2011. – №128. – P. 3-20.
15. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009. – URL: <http://www.ginasthma.org/>
16. Hansen R.A. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids / R.A. Hansen., W. Tu, J. Wang // *Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 28, №11. – P. 1325-1334.
17. Katska D.A. Eosinophilic esophagitis / D.A.Katska // *Curr Treat Options Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 6, №1. – P. 49-54.
18. Kukkonen K. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases / K. Kukkonen, M. Kuitunen, T. Haahtela // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2010. – Vol. 21, №1 (Pt 1). – P. 67-73.
19. Moawad F.J. Correlation between eosinophilicoesophagitis and aeroallergens / F.J. Moawad, G.R. Veerappan, J.M. Lake // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2010. – №31. – P. 509-515.
20. Parameswaran N. The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma / N. Parameswaran, I. Ochkur, Ch. Protheroe // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 7, №1. – P. 4.
21. Pasha S.F. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature / S.F. Pasha, J.K. DiBaise, J. Kim // *Dis Esophagus*. – 2007. – №20. – P. 311-319.
22. Protheroe C. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis / C. Protheroe, S.A. Woodruff, G. de Petris // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2009. – № 7. – P. 749-755.
23. Rothenberg M.E. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis / M.E. Rothenberg // *Gastroenterology*. – 2009. – №137. – P. 1238-49.
24. Spergel J.M. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis / J.M. Spergel, T.F. Brown-Whitehorn, J.L. Beausoleil // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2009. – №48. – P. 30-36.
25. Straumann A. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? / A. Straumann, H.U. Simon // *J. Allergy. Clin. Immunol*. – 2005. – № 115. – P. 418-419.
26. Straumann A. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis / A. Straumann, S. Conus, L. Degen // *Gastroenterology*. – 2010. – №139. – P. 1526-1537.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE OESOPHAGUS IN THE CASES OF BRONCHIAL ASTHMA OF VARYING SEVERITY

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

Studying morphofunctional conditions of a mucous membrane of oesophagus of patients with a bronchial asthma of different severity became the research objective. We confirmed the combination of a bronchial asthma with eosinophilic esophagitis and nonspecific chronic esophagitis, aggravated in process of asthma progressing. In the work the necessity of differentiated tactics and conducting of the patients with bronchial asthma in the cases of accompanying pathology of oesophagus is scientifically grounded. We notice a problem of insufficient diagnostics and ineffective treatment of eosinophilic esophagitis in the cases of bronchial asthma.

Key words: *a bronchial asthma, eosinophilic esophagitis, glucocorticosteroid therapy.*

Голованова Валентина Евгеньевна – науч. сотрудник группы клеточных взаимодействий НИИ морфологии человека РАМН.

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Тел.: 89162280342.

E-mail: golovanova-v-e@yandex.ru.

Михалева Людмила Михайловна – д.м.н., проф., руководитель лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека РАМН.

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Тел.: 89036214457.

E-mail: mikhalevalm@yandex.ru.

Бархина Татьяна Григорьевна – д.м.н., проф., руководитель группы клеточных взаимодействий НИИ морфологии человека РАМН.

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Тел.: 89057035035.

E-mail: tbarkhina@mail.ru.

Щеголева Наталья Николаевна – к.м.н., ст. науч. сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека РАМН.

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

Тел.: 84991285878.

Иванова Екатерина Викторовна – к.м.н., ст. научный сотрудник ПНИЛ гастроэнтерологии ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

117418, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.