УДК 616.368-089.85-091

Структурные изменения капилляров слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме

Л.М. МИХАЛЕВА, Т.Г. БАРХИНА, Н.Н. ЩЕГОЛЕВА, Н.А. ГРАЧЕВА, В.Е. ГОЛОВАНОВА

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, Москва

Structural changes in the gastric and duodenal mucosal capillaries in asthma

L.M. MIKHALEVA, T.G. BARKHINA, N.N. SHCHEGOLEVA, N.A. GRACHEVA, V.E. GOLOVANOVA

Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Проведено морфологическое исследование сосудов микроциркуляторного русла в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с бронхиальной астмой. В гастродуоденальной зоне обнаружены признаки дисфункции капилляров и сосудистый компонент ремоделирования слизистой оболочки, подобно ремоделированию стенок бронхов при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки, сосуды микроциркуляторного русла.

Morphological examination of microcirculatory bed vessels in the gastric and duodenal mucous membranes was performed in asthmatic patients. The gastroduodenal area showed signs of capillary dysfunction and a vascular component of mucosal remodeling, like bronchial wall remodeling in asthma.

Key words: asthma, gastric and duodenal mucous membranes, microcirculatory bed vessels.

В структуре современной заболеваемости аллергические болезни занимают одно из первых мест и прослеживается тенденция к увеличению обращений за медицинской помощью по поводу этих заболеваний. Среди них бронхиальная астма (БА) представляет собой особую медико-социальную проблему из-за высокой стоимости и малой эффективности лечения. Изучение рядом авторов гастродуоденальной зоны при БА выявляет высокую частоту сочетанного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [1—3]. Современные данные о единстве патогенетических механизмов формирования атопии и сведения о стереотипной реакции всех слизистых оболочек на аллерген обосновывают актуальность продолжения исследования ассоциативно развивающихся изменений дыхательной и пищеварительной систем при БА [4—6].

Полиморфизм как основного заболевания, так и сопутствующей патологии при БА обусловлен особенностями структурных нарушений слизистых оболочек вовлеченных в процесс органов, а также морфологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Поражение капилляров слизистых оболочек начинается с эндотелиальной дисфункции, которая впоследствии вызывает гемоциркуляторные расстройства, гипоксию и структурную перестройку тканей. Эндотелиальная дисфункция и микроангиопатия являются одними из компонентов ремоделирования бронхов при БА [1, 7]. Морфологические признаки аналогичных поражений сосудов МЦР наряду с десквамацией эпителия, расслоением и утолщением базальной мембраны, подэпителиальным и периваскулярным фиброзом были выявлены нами ранее при исследовании биоптатов слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных БА разной степени тяжести [8, 9]. Несмотря на растущий интерес к структурным нарушениям различных пограничных тканей при БА, остается малоизученной морфологическая основа сосудистых расстройств в слизистых оболочках, в частности в гастродуоденальной зоне.

Цель настоящего исследования — установить морфологические признаки эндотелиальной дисфункции сосудов слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с контролируемой БА легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы

Использованные в работе биоптаты желудка и двенадцатиперстной кишки были отобраны после ретроспективного анализа историй болезни из материалов диагностических эзофагогастродуоденоскопий в рамках стандартов стационарной помощи, проведенных по протоколу ведения инвазивных диагностических процедур. Выполнено сравнительное исследование гастробиоптатов пациентов обоего пола с контролируемой БА легкой (n=19) — 1-я группа и средней степени тяжести (n=15) — 2-я группа в соответствии с классификацией GINA-2009 [10] и длительностью заболевания более 7 лет. В контроль-

© Коллектив авторов, 2014

Михалева Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической морфологии; 117418 Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

ную группу вошли пациенты без БА и других аллергических заболеваний с хроническим атрофическим гастритом (n=15) — 3-я группа и хроническим дуоденитом (n=11) — 4-я группа. Биоптаты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки кусочки заливали в парафин. Срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори. Для изучения слизистых оболочек на полутонких и ультратонких срезах биопсийный материал фиксировали в смеси 2,5% раствора глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере. После отбраковки материал дофиксировали в 1% растворе четырехокиси осмия, контрастировали 2% уранилацетатом на 70° этаноле, обезвоживали по общепринятой схеме и проводили заливку в вестопал W по стандартной методике. Полутонкие срезы готовили на ультратоме Ultratome LKB-III, окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100 и Libra 120 («Karl Zeiss»).

Морфометрический анализ проводили с помощью метода точечного счета Г.Г. Автандилова, цифрового анализатора изображения Leica Quin и морфометрической программы ImageJ3. Была рассчитана плотность капилляров, удельная доля соединительной ткани в собственной пластинке слизистой оболочки (СПСО), плотность сосудов с явлениями стаза и тромбоза (в мм^2/мм^2), удельная плотность микропиноцитозных везикул (МПВ) (в мкм^2/мкм^2), ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) [11]. Полученные результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0. Использован непараметрический критерий Манна—Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартильного интервала ($Q_{0,25}$—$Q_{0,75}$) [12].

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов 1-й группы были выявлены признаки хронического эрозивного гастрита в 14 наблюдениях из 19 и признаки хронического атрофического дуоденита в 12 наблюдениях из 15: атрофия слизистой оболочки, уменьшение высоты и десквамация эпителия, эрозии слизистой оболочки, фиброз и воспалительная инфильтрация СПСО. Отмечены признаки склерозирования СПСО желудка в 9 наблюдениях из 19, превышающие морфометрические показатели в 3-й и 4-й группах сравнения **(см. таблицу)**. В отличие от группы сравнения в биоптатах 1-й группы выявлены расширение сосудов МЦР в эпителиальном слое и СПСО **(рис. 1, а)**, разволокнение коллагеновых волокон, периваскулярный отек **(см. рис. 1, б)**, в том числе на полутонких срезах **(см. рис. 1, в, г)**, что подтверждено данными морфометрии **(см. таблицу)**.

При трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) в эндотелиоцитах капилляров в 1-й группе отмечены признаки внутриклеточного отека с набуханием митохондрий, расширением цистерн эндоплазматического ретикулума **(см. рис. 1, д)**, набухание эндотелиоцитов капилляров сопровождалось увеличением в них ЯЦО **(см. таблицу)**. Ядра эндотелиоцитов этой группы отличались множеством выростов нуклеолеммы, маргинальной компактизацией хроматина **(см. рис. 1, е)**. Удельный объем и диаметр светлых МПВ были выше аналогичных показателей в других группах **(см. таблицу)**. Капилляры в 1-й группе в большинстве своем не содержали форменных элементов крови.

При гистологическом исследовании биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов 2-й группы отличительными признаками были: уменьшение просвета капилляров, стаз форменных элементов, сладж и тромбозы в сосудах МЦР **(рис. 2, а)**, периваскулярный фиброз с уплотнением коллагеновых волокон **(см. рис. 2, б)**. Уменьшение отека СПСО вызвало, по данным морфометрии, некоторое уменьшение объемной плотности соединительной ткани **(см. таблицу)**.

На полутонких срезах вокруг капилляров отмечен фиброз, в просвете кровеносных сосудов — сладж эритроцитов и тромбы **(см. рис. 2, в, г)**, при ТЭМ мембраны эндотелиоцитов истончены и повреждены **(см. рис. 2, д)**, объемная плотность и размеры МПВ в цитоплазме значительно меньше по сравнению с 1-й группой **(см. таблицу)**, ядра отличались неровными контурами, конденсированный хроматин располагался в виде глыбок по периферии ядра

Морфометрическая характеристика капилляров СПСО желудка и двенадцатиперстной кишки у групп пациентов с БА и групп сравнения

Параметр исследования	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=15)	4-я группа (n=11)
Удельная плотность капилляров, мм^2/мм^2	0,46 (0,38—0,56)	0,39 (0,35—0,42)	0,22 (0,19—0,31)	0,25 (0,22—0,30)
Плотность капилляров с периваскулярным отеком, мм^2/мм^2	0,38 (0,30—0,41)	0,14 (0,11—0,17)	0	0, 03 (0,01—0,04)
Удельная плотность пустующих капилляров СПСО, мм^2/мм^2	0,29 (0,27—0,33)	0,08 (0,06—0,11)	0	0
Плотность капилляров с периваскулярным фиброзом, мм^2/мм^2	0,04 (0,02—0,07)	0,24 (0,19—0,27)	0,13 (0,11—0,16)	0,05 (0,03—0,07)
Удельная доля капилляров СПСО со стазом и тромбозом, мм^2/мм^2	0,07 (0,06—0,09)	0,22 (0,19—0,26)	0,11 (0,09—0,14)	0,07 (0,05—0,11)
Относительная плотность фиброза СПСО, мм^2/мм^2	0,34 (0,29—0,37)	0,48 (0,45—0,52)	0,23 (0,19—0,25)	0,14 (0,12—0,15)
Относительное число эндотелиоцитов с клазматозом, %	27,49 (22,16—29,08)	19,42 (18,02—23,76)	5,83 (4,06—8,20)	8,03 (5,41—11,30)
Относительная плотность МПВ, мкм^2/мкм^2	0,37 (0,35—0,39)	0,13 (0,11—0,16)	0,18 (0,16—0,21)	0,27 (0,25—0,31)
ЯЦО	0,67 (0,59—0,70)	0,58 (0,55—0,62)	0,28 (0,26—0,31)	0,32 (0,29—0,34)

Примечание. Me — медиана, $Q_{0,25}$—$Q_{0,75}$ — квартильный интервал.

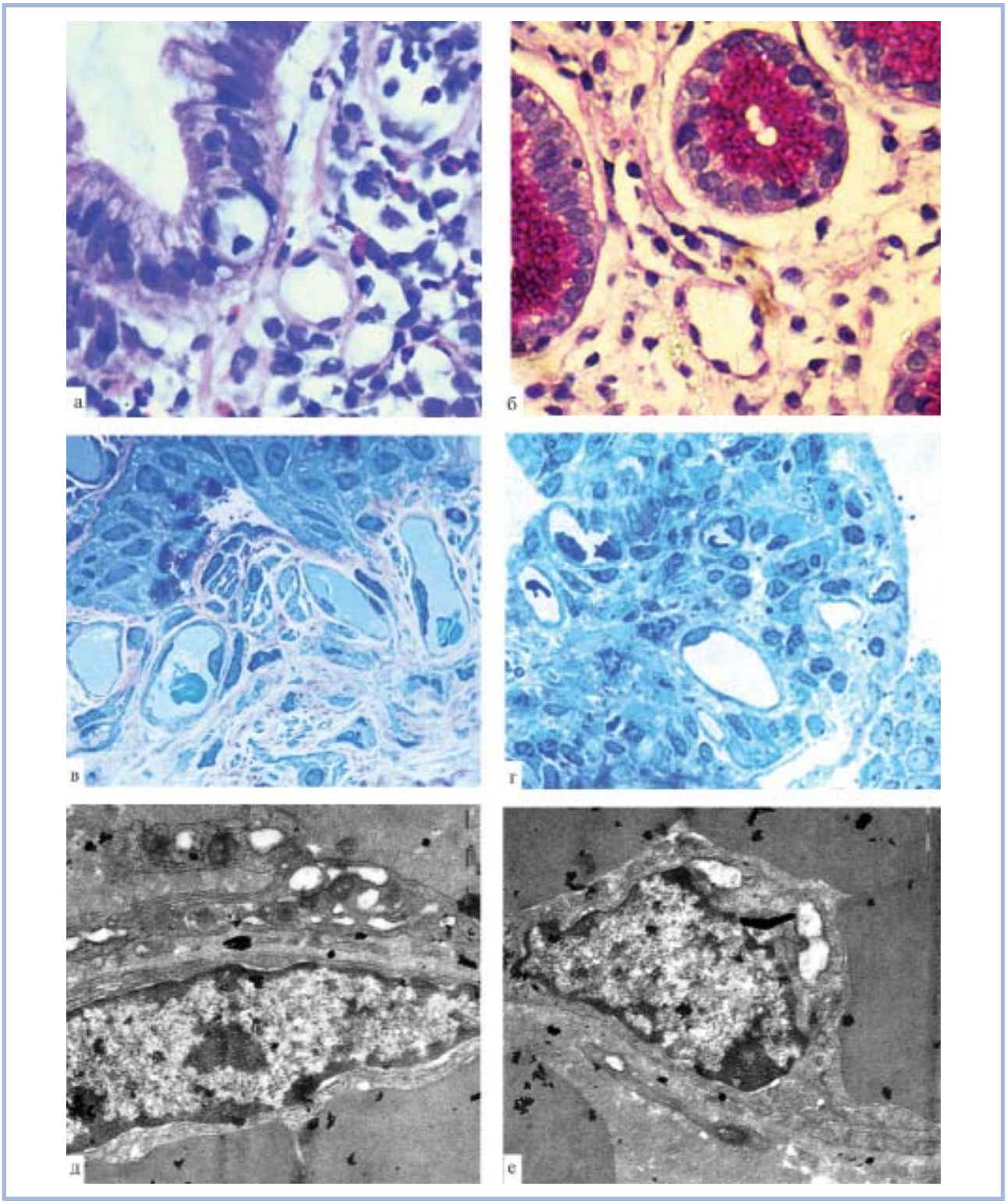


Рис. 1. **Морфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов 1-й группы.**

а — расширенные капилляры эпителиального слоя слизистой оболочки желудка и СПСО, не содержащие форменных элементов крови. Окраска гематоксилином и эозином. ×360; б — периваскулярный отек и истончение стенок сосудов МЦР, отсутствие форменных элементов в просвете капилляров. Окраска гематоксилином и эозином. ×360; в — истончение стенок капилляров, дистрофия эндотелиоцитов, расширение просвета сосудов СПСО, периваскулярный отек. Полутонкий срез. ×480; г — расширение просвета сосудов эпителиального слоя двенадцатиперстной кишки, отек слизистой оболочки. Полутонкий срез. ×480; д — внутриклеточный отек, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, просветление ядра, компактизация хроматина в эндотелиоците слизистой оболочки желудка. ТЭМ. ×6000; е — набухание эндотелиоцита слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, выросты нуклеолеммы, маргинальная компактизация хроматина. ТЭМ. ×6000.

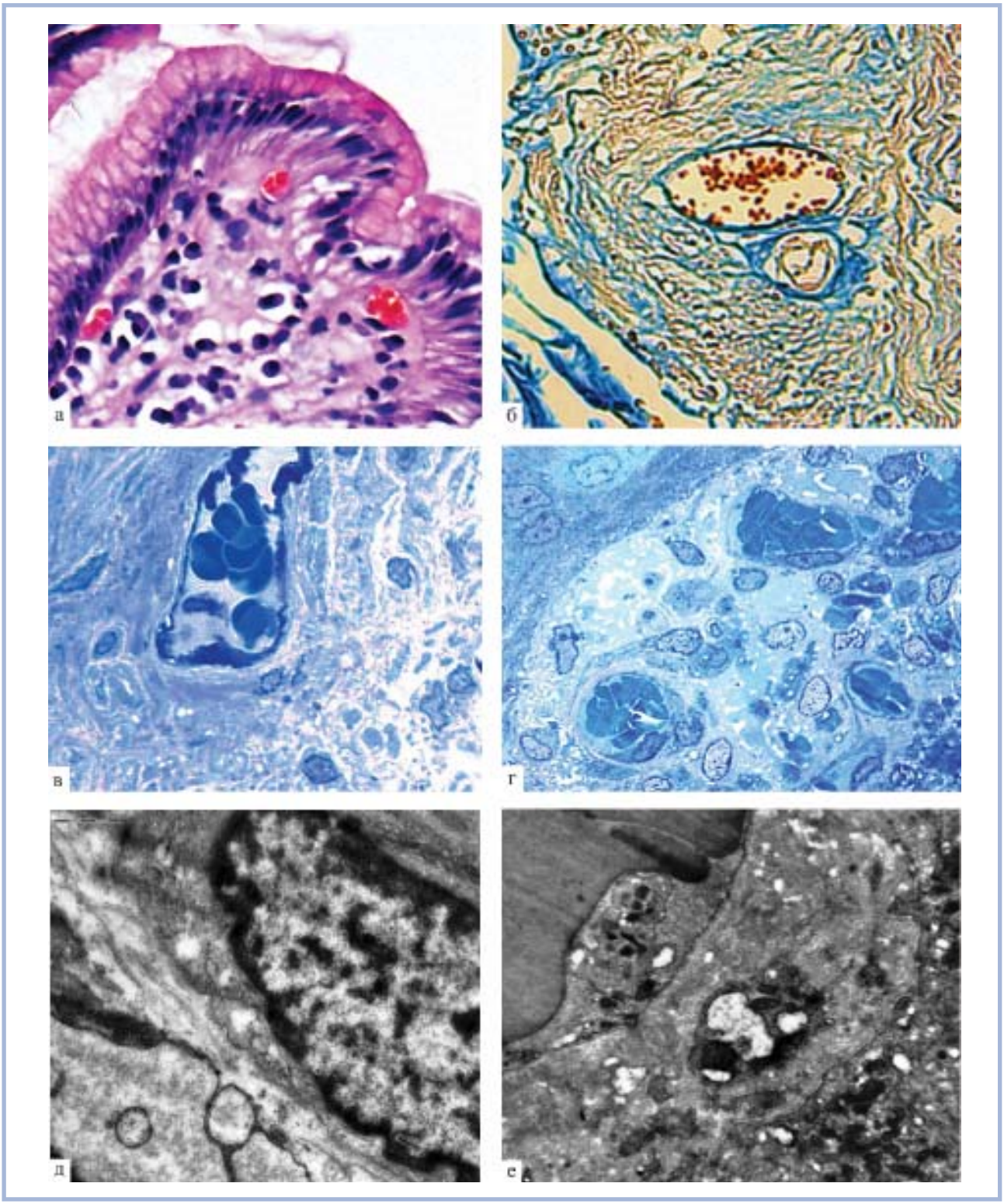


Рис. 2. **Структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов 2-й группы.**

а — уменьшение просвета капилляров слизистой оболочки желудка, стаз форменных элементов крови. Окраска гематоксилином и эозином. ×360; б — периваскулярный фиброз и уплотнение стенок сосудов МЦР слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, фиброз СПСО. Окраска гематоксилином и эозином. ×360; в — утолщение и признаки гиалиноза мембран эндотелиоцитов, сладж эритроцитов в просвете сосудов, фиброз СПСО. Полутонкий срез. ×480; г — сладж эритроцитов и тромбозы в сосудах МЦР слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Полутонкий срез. ×480; д — истончение и повреждение мембран эндотелиоцита слизистой оболочки желудка, неровные контуры ядра, конденсация хроматина по периферии, периваскулярный фиброз. ТЭМ. ×10 000; е — повреждение мембран и ядра эндотелиоцита слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, внутрисосудистый тромбоз, сладж эритроцитов. ТЭМ. ×10 000.

(см. рис. 2, е), ЯЦО было несколько меньше, чем в 1-й группе, но значительно превышало эти показатели групп сравнения.

В группах сравнения СПСО желудка и двенадцатиперстной кишки была представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством капилляров, удельная плотность которых была значительно меньше, чем в 1-й и 2-й группах **(см. таблицу)**. Периваскулярный отек и фиброз практически не наблюдались, капилляры выстланы эндотелиоцитами типичного строения с единичными МПВ и секреторными гранулами, ЯЦО в эндотелиоцитах составляло в среднем 0,28—0,32, что значительно ниже, чем в 1-й и 2-й группах **(см. таблицу)**.

Современная концепция ремоделирования стенок бронхов при БА может быть применена и к другим органам, вовлеченным в процесс аллергического воспаления. В слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки нами выявлены характерные изменения капилляров, что согласуется с данными литературы, в соответствии с которыми описывается сосудистый компонент ремоделирования бронхов при БА [13, 14]. Первичное повреждение сосудов МЦР при аллергическом воспалении запускает процесс компенсаторного неоангиогенеза, который считается одним из начальных признаков ремоделирования, однако прогрессирование аллергической альтерации приводит к необратимым вазорегуляторным расстройствам и в конечном итоге — к редукции капилляров [7, 13]. Округление эндотелиоцитов в 1-й группе сопровождалось увеличением ЯЦО, что бывает связано с повышением тонуса капилляров и транскапиллярного обмена и, вероятно, носит приспособительный характер. Увеличение удельной плотности МПВ в 1-й группе, по мнению ряда авторов, отражает рост микровезикулярного транспорта в эндотелиоцитах, регулирующего сосудистую проницаемость и реологические свойства крови и приводящего к периваскулярному и внутриклеточному отеку эндотелиоцитов [4, 7, 13]. Отмеченное нарушение целостности стенок сосудов МЦР во 2-й группе активирует свертывающую систему крови, что приводит к гемодинамическим расстройствам (стаз, тромбоз), снижению транскапиллярного обмена и дистрофическим изменениям эндотелиальных клеток капилляров [1, 13]. Так, во 2-й группе уменьшение объемной плотности МПВ может отражать капилляротрофическую недостаточность, которая приводит к фиброзу СПСО, редукции истинных капилляров, периваскулярному фиброзу [7, 13, 14].

Таким образом, в исследовании установлены морфологические признаки эндотелиальной дисфункции сосудов слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, которые являются сосудистым компонентом ремоделирования, у пациентов с контролируемой БА легкой и средней степени тяжести. 1-я группа отличалась активацией транскапиллярного обмена, усилением секреторных процессов, периваскулярным отеком. Морфологической основой вазорегуляторных расстройств во 2-й группе было повреждение стенок эндотелиоцитов, их дистрофия, периваскулярный фиброз и редукция истинных капилляров.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И.* Ультраструктурные характеристики капилляров слизистой оболочки бронхов при различных клинических фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. Бюллетень СО РАМН. 2010; 6: 105—9.
2. *Кириллов С.М., Кириллов М.М.* Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ. Пульмонология. 2010; 5: 85—9.
3. *Parameswaran Nair, Ochkur S.I., Protheroe C., Simms E.* The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2011; 7 (1): 4.
4. *Непомнящих Д.Л., Лапий Г.А., Айдагулова С.В. и др.* Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов. Непомнящих Г.И., ред. М.: «Издательство РАМН»; 2010. 382 с.
5. *Charles W.D., Rothenberg M.E.* Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). Curr. Opin. Immunol. 2008; 20 (6): 703—8.
6. *Vighi G., Marcucci F., Sensi L.* Allergy and the gastrointestinal system. Clin. Exp. Immunol. 2008; 153 (Suppl. 1): 3—6.
7. *Wilson J., Hii S.* The impotence of microvasculature in asthma. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2006; 38 (4): 51—5.
8. *Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Щеголева Н.Н., Иванова Е.В., Быканова А.В.* Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести. Пульмонология. 2011; 6: 94—9.
9. *Голованова В.Е., Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Щеголева Н.Н., Грачева Н.А., Иванова Е.В.* Патоморфологическая характеристика гастродуоденальной зоны при персистирующей бронхиальной астме легкой степени тяжести. Фундаментальные исследования. 2012; 4 (1): 42—6.
10. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2009. http://www.ginasthma.org/
11. *Автандилов Г.Г.* Диагностическая медицинская плоидометрия. М.: Медицина; 2006. 192 с.
12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с.
13. *Фисенко В.Л.* Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств. Врач. 2007; 1: 17—9.
14. *Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Щеголева Н.Н., Грачева Н.А., Голованова В.Е.* Патологическая морфология слизистой оболочки желудка у пациентов с бронхиальной астмой при ингаляционной глюкокортикостероидной терапии. Архив патологии. 2013; 2: 9—15.

Поступила 08.07.2013