

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ГЭРБ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

И. В. Козлова, А. Л. Пахомова, И. М. Кветной*

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России,

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

ASTHMA AND GERD WITH REFLUX ESOPHAGITIS: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL SPECIALTIES OF COMORBIDITY

I. V. Kozlova, A. L. Pakhomova, I. M. Kvetnoy

Public budgetary educational institution of higher education "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky" of the Ministry of Healthcare of the Russia

*Federal state budgetary institution "Obstetrics and gynecology research institute of D. O. Ott Northwest office of academy medical sciences of the Russian Federation

Козлова И. В., ГБОУ ВПО "Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского" МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор.

Пахомова А. Л., ГБОУ ВПО "Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского" МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, ассистент, канд. мед. наук.

*Кветной И. М. *, ФГБУ "Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта" СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург, руководитель отдела патоморфологии, заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор.*

I. V. Kozlova — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department Therapy chair of Pediatric and Stomatological, Professor, Doctor of Medical sciences;

A. L. Pakhomova — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, assistant, Candidate of Medical sciences;

I. M. Kvetnoy — Federal state budgetary institution "Obstetrics and gynecology research institute of D. O. Ott" Northwest office of academy medical sciences of the Russian Federation, head of department of Pathomorphology, Honored Worker of Science, Doctor of Medical sciences. Professor.*

Пахомова

Анна Леонидовна

A. L. Pakhomova

E-mail:

panna1974@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определить частоту встречаемости, клиническое значение патологического гастроэзофагеального рефлюкса и структурных изменений пищевода у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. Исследование включало два этапа. На первом этапе проанкетировали 400 пациентов с БА с помощью разработанного нами опросника. При обнаружении симптомов ГЭРБ выполнялся тест с ИПП и ЭГДС. На втором этапе обследованы 150 человек: 60 больных с сочетанием БА и ГЭРБ; 30 больных с изолированной БА и 30 — с изолированной ГЭРБ, контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Результаты. Клиника рефлюксного синдрома при анкетировании выявлена у 232 больных БА из 400 опрошенных (58%). Рефлюкс-эзофагит обнаружен у 107 (48,6%) из 220 больных БА, имевших проявления типичного рефлюксного синдрома. У пациентов с сочетанием ГЭРБ и БА определялось достоверное увеличение количественной плотности эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и снижение количества апудоцитов пищевода и желудка, синтезирующих кальретицин и мелатонин, по сравнению со здоровыми лицами и соответствующими показателями в группах изолированно протекающих БА и ГЭРБ.

Заключение. Обнаруженные нами регуляторные сдвиги могут быть одним из путей формирования синдрома взаимного отягощения БА и ГЭРБ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, NO-синтаза, эндотелин-1, кальретицин, мелатонин.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 106 (6):33-37

Summary

Aim of study. To determine the frequency of occurrence, the value of pathological gastroesophageal reflux and structural changes of the esophagus and stomach in patients with asthma, to conduct immunohistochemical and morphometric analysis of esophageal epithelial cells immunopositive for calretinin, NO-synthase, endothelin-1 and gastric epithelial cells immunopositive for melatonin.

Materials and methods. The study included two stages. At the first stage we interviewed 400 patients with asthma using a questionnaire created by us. For patients with GERD symptoms omeprazole test and endoscopy was performed. In the second stage we examined 150 people: 60 patients with a combination of asthma and GERD, 30 patients with asthma and 30 patients with GERD, the control group included 30 healthy individuals.

Results. 232 of 400 respondents with asthma had reflux syndrome (58%). Reflux esophagitis was detected in 107 (48.6%) of 220 patients with asthma and reflux syndrome. In group with GERD and asthma combination we discovered a significant increase of the amount of esophagus epithelial cells, immunopositive for NO-synthase and endothelin-1, and decrease of the amount of esophagus and stomach epithelial cells, immunopositive for calretinin and melatonin, comparing to healthy individuals and groups of patients with asthma and patients with GERD.

Conclusion: Our results indicated that patients with asthma and GERD have regulatory changes. It might be one of the reasons of mutual burdening syndrome.

Keywords: asthma, GERD, NO-synthase, endothelin-1, calretinin, melatonin.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 106 (6):33-37

Введение

Эпидемиологические исследования указывают на связь между ГЭРБ и бронхиальной астмой (БА) [1,2]. Респираторные нарушения, такие как бронхиальная астма и хронический кашель, чаще развиваются у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), чем у здоровых людей [3]. Встречаемость патологического гастроэзофагеального рефлюкса при БА колеблется в широких пределах — от 31% до 90%. [4,5,6]. При сочетанной патологии формируется синдром взаимного отягощения, обуславливающий недостаточную эффективность традиционной терапии [7].

Компоненты диффузной эндокринной системы пищевода и желудка обладают широким спектром

биологических эффектов, как в отношении верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так и бронхиального дерева, однако их изменения при сочетанной патологии исследованы недостаточно. Практически не изучены механизмы легочно-пищеводных взаимодействий с позиций нарушенного регуляторного влияния. Недостаточно разработаны диагностически значимые критерии течения сочетанной патологии.

Цель исследования — определить частоту встречаемости, клинико-диагностическое значение патологического гастроэзофагеального рефлюкса и структурных изменений пищевода у пациентов с бронхиальной астмой.

Материал и методы исследования

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе проведено анкетирование 400 пациентов с БА с использованием разработанного нами опросника для выявления симптомов ГЭРБ, при обнаружении которых выполнялся тест с ИПП и ЭГДС (на этапе стихания обострения БА). На втором этапе проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование 150 человек: в основную группу вошли 60 пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ (средний возраст $33,7 \pm 1,8$); в группы сравнения — 30 пациентов с изолированной БА (средний возраст $34,6 \pm 1,9$ года) и 30 — с изолированной ГЭРБ (средний возраст $33,8 \pm 1,8$ лет), в контрольную — 30

практически здоровых лиц (средний возраст $33,5 \pm 1,9$ лет).

БА диагностировалась в соответствии с Международным Консенсусом (GINA, 2011); диагноз ГЭРБ ставился в соответствии с Монреальским консенсусом [8], использована классификация Savary-Miller в модификации Carisson и соавт., (1996).

Проведены клинические, лабораторные исследования, анализ функций внешнего дыхания (на аппарате КСП-1), 24-часовая интрапищеводная рН-метрия «Гастроскан-24» («Исток-Система», г. Фрязино), эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические и морфометрические исследования.

Критериями кислотного гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) служили значение индекса DeMeester более 14,72 и процент общего времени с внутрипищеводной рН менее 4 более 4,45%. Отклонение от нормы хотя бы одного из показателей рассматривали как признак патологического кислотного ГЭР. Эзофагогастроскопия (ЭГДС), проведенная в периоде стихания симптомов астмы и после получения информированного согласия включала прицельную биопсию слизистой оболочки нижней трети пищевода и антрального отдела желудка.

Иммуногистохимическое и морфометрическое исследования выполнены в отделе патоморфологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН (г. Санкт-Петербург), при консультации руководителя отдела заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора И. М. Кветного. Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные

мышинные антитела фирмы Novocastra против NO-синтазы (титр 1:1000), эндотелина-1 (титр 1:500), кальретицина (титр 1:500) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы CIDResearch Inc. (титр 1:250). Иммуногистохимическое выявление на гистологических срезах проводилось иммунопероксидазным методом. При морфометрическом анализе иммунореактивных эпителиоцитов использовалась система компьютерной обработки микроскопических изображений Nikon и пакет прикладных морфометрических программ Videotest.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятой методике, использовались средние значения, ошибка, доверительный интервал.

При статистической обработке использовался пакет программ STATISTICA 6.0. Исследования одобрены комитетом по этике ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ.

Результаты исследования

Клиника типичного рефлюксного синдрома при анкетировании присутствовала у 232 больных БА (58%), при этом самым частым симптомом стала изжога. Изжогу один или несколько раз в неделю в течение последних 12 месяцев отмечали 184 пациента (46%), ежедневную изжогу — 48 (12%). Отрыжка кислым, срыгивание, затруднение и боль за грудиной при глотании обнаружены у 70 (17,5%), 34 (8,5%) и 19 (4,8%) пациентов соответственно. С диагностической целью в группе больных БА с признаками типичного рефлюксного синдрома выполнялся тест с ИПП (прием омепразола в дозе 20 мг в сутки). На фоне приема омепразола в первые 72 часа у 198 (90%) пациентов купировались симптомы ГЭРБ, 160 (68,9%) больных отметили уменьшение симптомов БА.

При анкетировании был проведен хронологический ретроспективный анализ возникновения симптомов БА и ГЭРБ. В 43,3% случаев БА предшествовала развитию ГЭРБ, в 40% случаев отмечалась обратная картина, в 16,7% случаев оба заболевания возникали одновременно.

При анализе симптоматики БА обращала внимание большая частота ночных и, в меньшей степени, дневных симптомов БА, у пациентов с сочетанной патологией, чем при изолированной БА. При сочетанной патологии найдена корреляция между частотой возникновения изжоги и степенью тяжести течения БА ($R=0,53$ при $p<0,05$). У больных сочетанной патологией количество госпитализаций по поводу БА за год было достоверно больше ($2,2\pm 0,2$), чем при изолированной БА $1,7\pm 0,2$ ($p<0,05$).

ЭГДС выполнена 220 больным БА, имеющим проявления типичного рефлюксного синдрома, у 107 (48,6%) из них обнаружен рефлюкс-эзофагит: у 37 (34,6%) отмечен катаральный эзофагит, у 47 (43,9%) — эрозивный эзофагит I степени, у 21 (19,6%) — II степени. Отмечена прямая корреляция между степенью рефлюкс-эзофагита и тяжестью течения ($R=0,85$ при $p<0,05$), а также частотой приступов БА ($R=0,85$ при $p<0,05$). Таким образом, формирование эрозивного рефлюкс-эзофагита

характерно для более тяжелого течения БА. Статистически значимых различий по выраженности рефлюкс-эзофагита между группами с сочетанной патологией и изолированной ГЭРБ не получено. Эндоскопические признаки хронического гастрита у пациентов с сочетанной патологией отмечались чаще, чем у здоровых лиц, достоверных различий по сравнению с пациентами с изолированной протекающими БА и ГЭРБ не обнаружено.

При сочетанной патологии отмечено статистически значимое снижение FEV_1 , $FEV_{25\%}$, $FEV_{50\%}$, $FEV_{75\%}$ по сравнению с изолированной БА. Между частотой возникновения изжоги и показателями функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ найдена прямая корреляция: FEV_1 $R=-0,71$; $FEV_{25\%}$ $R=-0,61$; $FEV_{50\%}$ $R=-0,62$; $FEV_{75\%}$ $R=-0,57$; FVC $R=-0,49$ (для всех показателей $p<0,01$).

Патологический гастроэзофагеальный кислотный рефлюкс при интрапищеводном рН-мониторинге при сочетании БА и ГЭРБ выявлен у 41 пациента (68,3%) и у 18 (60%) при изолированной ГЭРБ. У пациентов с изолированной БА и в контрольной группе патологический ГЭР не обнаружен. Тяжелое течение БА среди пациентов с сочетанной патологией и наличием патологического ГЭР встречалось достоверно чаще, чем в его отсутствие ($p<0,05$).

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки дистальной части пищевода представлены в таблице 1. Иммуногистохимическое и морфометрическое исследования показали, что для пациентов с сочетанной патологией и изолированными БА и ГЭРБ характерно достоверное увеличение количественной плотности эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу, эндотелин-1 и снижение количества кальретицин- и мелатонинсинтезирующих апудоцитов пищевода и желудка в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы здоровых лиц ($p<0,05$) (табл. 2). Необходимо отметить, что данные показатели при сочетанной патологии были достоверно выше, чем у пациентов с изолированно протекающими БА и ГЭРБ.

Таблица 1.

Гистологическая картина слизистой оболочки дистальной части пищевода при сочетании БА и ГЭРБ и их изолированном течении

Примечание:

* Достоверные различия с практически здоровыми лицами (p<0,05)

** Достоверные различия с больными бронхиальной астмой (p<0,05)

*** Достоверные различия с больными ГЭРБ (p<0,05)

Признак	БА и ГЭРБ (n=60)		БА (n=30)		ГЭРБ (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Характер эпителия:								
Плоский	24**	40	28	93,3	14	46,7	28	93,4
Цилиндрический	26**	43,3	0	0	11	36,7	1	3,3
Промежуточный	10	16,7	2	6,7	5	16,7	1	3,3
Отек	54***	90	4	13,3	22	73,3	0	0
Полнокровие	46***	76,6	2	6,7	17	56,7	0	0
Клеточная инфильтрация:								
Лейкоцитарная	22***	36,6	0	0	5	16,7	0	0
Лимфоцитарная	50**	83,3	0	0	22	73,3	1	3,3
Плазмоцитарная	44***	73,3	0	0	16	53,3	0	0
Эозинофильная	8	13,3	0	0	2	6,7	0	0
Пролиферация клеток базального слоя	16**	26,7	1	3,3	7	23,3	0	0

Таблица 2.

Количественная плотность эпителиоцитов пищевода и желудка, иммунопозитивных к компонентом ДЭС, при сочетании БА и ГЭРБ и их изолированном течении (на 0,1 мм² слизистой оболочки)

Примечание:

* значимые различия с практически здоровыми лицами (p<0,05)

** значимые различия с изолированными БА и ГЭРБ (p<0,05)

Показатель	БА и ГЭРБ (n=60)	БА (n=30)	ГЭРБ (n=30)	Практически здоровые лица (n=30)
Мелатонин (желудок)	3,2±0,1**	11,7±0,4	6,0±0,1*	12,3±0,2
НО-синтаза (пищевод)	56,1±0,4**	48,9±0,6*	48,5±0,3*	42,3±0,4
Эндотелин-1 (пищевод)	52,2±0,3**	43,8±0,7*	43,1±0,3*	34,5±0,2
Кальретицин (пищевод)	29,5±0,5**	42,4±0,6*	41,4±0,4*	53,6±0,4

Обнаружена прямая корреляция между количественной плотностью NO-синтазапродуцирующих клеток пищевода и частотой приступов БА (R=0,78 при p<0,01), а также выраженностью рефлюкс-эзофагита (R=0,79 при p<0,05). Выявлены прямые корреляции между количественной плотностью эндотелин-1 иммунореактивных эпителиоцитов и тяжестью течения БА (R=0,76 при p<0,01), выраженностью рефлюкс-эзофагита при БА (R=0,77 при p<0,01). Отмечена обратная корреляция между количественной плотностью эпителиоцитов

пищевода, вырабатывающих кальретицин, и тяжестью течения БА (R= -0,71 при p<0,05), а также выраженностью рефлюкс-эзофагита (R= -0,75 при p<0,05). Обнаружены обратные корреляции между количественной плотностью мелатонинпродуцирующих апудоцитов желудка и тяжестью течения БА (R= -0,59 при p<0,01); количественной плотностью апудоцитов антрального отдела желудка, вырабатывающих мелатонин, и выраженностью рефлюкс-эзофагита (R= -0,61 при p<0,01).

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты свидетельствуют, что кислотный рефлюкс при сочетании БА и ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом во многом определяет характер течения БА. Зависимость клинической картины и возможности контроля БА от наличия ГЭР отмечена и другими исследователями [9, 10, 11].

Обнаруженные нами регуляторные сдвиги, а именно увеличение количества эндокринных клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, снижение количества эндокринных клеток пищевода и желудка, синтезирующих кальретицин и мелатонин при сочетанной патологии, вероятно, становятся факторами, способными вызывать и поддерживать патологический ГЭР и формирование рефлюкс-эзофагита при БА.

Развитие рефлюкс-эзофагита ассоциировано с повышением синтеза оксида азота, в литературе описано повышение концентрации конститутивной синтазы оксида азота в слизистой оболочке дистального отдела пищевода при ГЭРБ [12, 13]. Мелатонин оказывает протективное действие на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта, установлено снижение ночной секреции сывороточного мелатонина у больных ГЭРБ с эрозивным эзофагитом [14]. Обращает внимание однонаправленность регуляторных сдвигов при БА и ГЭРБ и их большая выраженность при сочетанной патологии, позволяющая предположить, что они становятся одним из путей формирования синдрома взаимного отягощения при сочетании БА и ГЭРБ.

Литература

1. *Nordenstedt H., Nilsson M., Johansson S. et al.* The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a populationbased study: the Nord-Trøndelag health survey // *Chest*. — 2006. — 129. — 1051-6
2. *Gislason T., Janson C., Vermeire P. et al.* Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries // *Chest*. — 2002. — 121 (1). — 158-63.
3. *Vaezi M. F.* Atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease // *MedGenMed*. — 2005. — 7 (4). — 25
4. *Vincent D., Cohen-Jonathan A. M., Lepout J. et al.* Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma // *Eur Respir J*. — 1997. — 10. — 2255-9,
5. *Рощина Т. В.* Супраэзофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — 1. — 27-30.
6. *D. Lakmali Amarasiri, Arunasalam Pathmeswaran, Anuradha S. Dassanayake et al.* Esophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics // *BMC Gastroenterol*. — 2012. — 12. — 140.
7. *Sontag S. J., O'Connell S., Khandelwal S. et al.* Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies // *Am J Gastroenterol*. — 2003. — 98. — 987-99
8. *Vakil N., van Zanden S. V., Kahrilas P. et al.* The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am J Gastroenterol* 2006. — 101. — 1900-20
9. *Liang B., Yi Q., Feng Y.* Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control // *Dis Esophagus*. — 2013. — Nov-Dec. — 26 (8). — 794-8.
10. *DiMango E., Holbrook J. T., Simpson E., et al.* Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2009. — 180. — 809-16.
11. *Акопов А. Л., Зарембо И. А., Филиппов Д. И., Старостин Б. Д., Пузань М. В., Каменева М. Ю.* «Преимущества комбинированной терапии гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой: результаты рандомизированного исследования» // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2008. — № 2. — С. 103-105 12.
12. *Бордин Д. С., Колбасников С. В.* Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение // Вестник семейной медицины. 2013. № 1. С. 30-34.
13. *Lazebnik L. B., Bordin D. S., Drozdov V. N. et al.* Heterogeneity Of Nitric Oxide Synthase In Distal Esophagus Of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol.5. — Suppl.1. — P. S-558.
14. *Klupińska G., Wiśniewska-Jarosińska M., Harasiuk A., Chojnacki C., Stec-Michalska K., Błasiak J., Reiter R. J., Chojnacki J.* Nocturnal secretion of melatonin in patients with upper digestive tract disorders // *J Physiol Pharmacol*. — 2006. — Nov. 57 — Suppl 5. — 41-50.