

ЛЕГКИЕ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Трубицына И.Е., Михайлова З.Ф., Воробьева Н.Н., Карагодина Ю.Я., Баринов В.В., Парфенов А.И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Трубицына Ирина Евгеньевна
 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 E-mail: gastroenter@rambler.ru

Среди внекишечных проявлений ЯК и БК наиболее известны поражения суставов, кожи, глаз, печени и желчевыводящих путей [1; 2]. Значительно меньше исследована бронхолегочная система [3; 4], хотя первые сообщения о бронхолегочной патологии (БЛП) при ВЗК появились более 30 лет назад [5].

Известно, что БЛП может быть связана с ВЗК как определенными патогенетическими механизмами [6–8], так и с лекарственно обусловленными повреждениями легких [9–12].

С целью уточнения состояния бронхолегочной системы при ВЗК мы обследовали 220 больных ЯК и БК, находившихся на лечении в отделении патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии с 2008 по 2010 год. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких выполнили по показаниям на 4-спиральном компьютерном томографе *Aquilion (Toshiba, Япония)*, с толщиной первичного среза 0,5 мм, на базе городской поликлиники № 210. Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали по стандартной методике с помощью пневмотахометра «Этон-1» (Россия) методом регистрации спирографической кривой и петли поток–объем форсированного выдоха.

В результате проведенной работы установлено, что частота респираторных жалоб у обследованных больных ВЗК достигает 33%, физикальные признаки БЛП наблюдаются примерно у 9%, то есть бронхолегочная патология при ВЗК чаще протекает бессимптомно.

Характерной особенностью бронхолегочных поражений при ЯК и БК является вовлечение в патологический процесс мелких бронхов с формированием умеренно выраженной дистальной обструкции, которая ассоциировалась со структурными изменениями нижних дыхательных путей по данным МСКТ. КТ-картина в большинстве наблюдений имела типичные признаки деформирующего поражения нижних дыхательных путей

(НДП) — хронического бронхита — в виде утолщения и уплотнения стенки бронхов (у 63,3% больных), расширения бронхов со склонностью к формированию БЭ (у 10,0% больных). Такие рентгенологические признаки бронхоиолита, как центрилобулярные очаги, центрилобулярная эмфизема, феномен «мозаичной пневматизации», выявлены у 36,7% больных; интерстициальные изменения в виде усиления и деформации легочного рисунка отмечены у половины больных, плевропульмональные уплотнения и плевральные наслоения — у 26,7% больных. Однотипность выявленных при МСКТ изменений НДП, исключение такого важного фактора риска развития патологии респираторного тракта, как табакокурение, дают возможность предполагать патогенетическую связь указанных структурных изменений дыхательных путей с ВЗК.

Возможная связь поражения бронхолегочной системы с ВЗК была изучена нами на экспериментальной модели язвенного колита.

Экспериментальные исследования были выполнены в лаборатории патофизиологии ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения Москвы (заведующая лабораторией — д.м.н. И.Е. Трубицына).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнение эксперимента по изучению повреждений легких при остром и хроническом поражении кишечника осуществлялось на 45 белых крысах линии Вистар обоего пола весом 180–220,0 г. За 18 часов до операции у животных отнимали еду, оставляя свободным доступ к воде. Под эфирным наркозом по белой линии живота вскрывали переднюю брюшную стенку. Для воспроизведения экспериментального повреждения слизистой оболочки нисходящего отдела толстой кишки под



серозную оболочку толстой кишки вводили 0,2 мл 4%-ного раствора уксусной кислоты. Использовали три группы животных. Первой группе животных ($n = 20$) вводили раствор уксусной кислоты. Второй группе животных ($n = 20$) на 2 мм ниже инъекции уксусной кислоты вводили 0,1 мл гомогената слизистой оболочки толстой кишки больного язвенным колитом (5 мг в 1 мл физиологического раствора, биопсия взята из края язвенного дефекта). Третьей группе животных (контроль, $n = 5$) под серозную оболочку кишки вводили 0,2 мл физиологического раствора.

Аутопсия животных — через 48, 72 часа, 5 и 10 суток. После вскрытия брюшной стенки осуществляли ревизию органов брюшной полости, после торакотомии — ревизию органов грудной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая серия исследований (4 группы по 5 животных — развитие язвенного дефекта в динамике — через 48 и 72 часа, 5 и 10 суток): субсерозное введение 4%-ного раствора уксусной кислоты. Через 48 часов у всех 5 животных толстая кишка в месте инъекции припаяна к петлям тонкой и толстой кишки. Петли кишечника разделяются легко. Серозная оболочка гиперемирована (рис. 1 А см. на цветной вклейке).

Слизистая оболочка толстой кишки в месте введения уксусной кислоты повреждена. Отмечается резкое полнокровие всех слоев стенки желудка, тромбы в сосудах подслизистого и субсерозного слоев, значительное истончение собственной мышечной оболочки с явлениями коагуляционного некроза, отек подслизистого слоя. На фоне коагуляционного некроза мышечных слоев, отека подслизистого слоя, полнокровия и тромбоза сосудов обнаружены некротические процессы в слизистой оболочке. Слизистая и подлежащие слои полностью некротизированы, аргирофильная строма разрушена, сохранены лишь обрывки волокон (рис. 1 Б см. на цветной вклейке).

Через 72 часа слизистая оболочка толстой кишки в месте введения уксусной кислоты повреждена. Отмечаются резкое полнокровие всех слоев стенки желудка, тромбы в сосудах подслизистого и субсерозного слоев, значительное истончение собственной мышечной оболочки с явлениями коагуляционного некроза, отек подслизистого слоя. На фоне коагуляционного некроза мышечных слоев, отека подслизистого слоя, полнокровия и тромбоза сосудов обнаружены некротические процессы в слизистой оболочке. Слизистая и подлежащие слои полностью некротизированы, аргирофильная строма разрушена, сохранены лишь обрывки волокон.

Через 5 дней — межкишечные спайки, гиперемии нет, толстая кишка припаяна к окружающим органам (рис. 2 см. на цветной вклейке).

Через 10 дней — смещение кишечных петель, тонкий кишечник раздут, проходимость кишки не нарушена.

В легких: в острый период повреждений слизистой оболочки толстой кишки (48, 72 часа) ткань легких гиперемирована, отечна, с кровоизлияниями (рис. 3 см. на цветной вклейке).

В более поздние сроки (5, 10 суток) изменения в ткани легких не визуализировались.

Вторая серия исследований — дополнительно к инъекции уксусной кислоты введен экстракт слизистой толстой кишки, взятой у больных язвенным колитом из края язвенного дефекта (биопсийный материал).

Через 48, 72 часа — межкишечные абсцессы. В месте инъекции повреждены все слои стенки кишечника, перфорации (рис. 4 А, Б см. на цветной вклейке).

Через 5 суток. Кишка припаяна и «закутана» жировой тканью, спайки плотные (рис. 5 А см. на цветной вклейке). Попытка разделить приводит к разрыву кишки (рис. 5 Б см. на цветной вклейке), на месте введения растворов — свищ (рис. 5 В см. на цветной вклейке).

10-е сутки — сохраняется гиперемия и отек серозной оболочки, кишечник раздут, петли тонкой и толстой кишки «перепутаны», спаяны. Слизистая отечна, гиперемирована (рис. 6 см. на цветной вклейке).

В легких через 5 суток — гиперемия, отек, усиление сосудистого рисунка, кровоизлияния (рис. 7 А, Б см. на цветной вклейке). В случае межкишечных абсцессов — абсцессы в легких.

Через 10 суток — деформация ткани легкого, уплотнения в месте абсцессов (рис. 8 см. на цветной вклейке).

В группе контрольных животных на всех стадиях эксперимента изменений в слизистой оболочке толстой кишки и ткани легких не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные данные, можно отметить, что повреждения слизистой оболочки толстой кишки у интактных животных сочетаются с воспалительной реакцией в ткани легких. Глубина повреждений находилась в прямой зависимости от выраженности изменений в слизистой оболочке толстой кишки.

Выявленное сочетание повреждений слизистой оболочки толстой кишки и ткани легких у всех животных с индуцированным колитом доказывает их патогенетическую связь. Наличие значительных повреждений слизистой оболочки толстой кишки способствует развитию более выраженных воспалительных изменений в легких.

Таким образом, с помощью проведенного эксперимента нам удалось доказать взаимосвязь между изменениями в кишке и легких при экспериментальном язвенном колите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. — М., 2005. — 118 с.
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2007. — 182 с.
3. Storch I., Katz D. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2003. — Vol. 9, № 2. — P. 104–115.
4. Black H., Mendoza M., Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease // *Chest.* — 2007. — Vol. 131, № 2. — P. 524–532.
5. Kraft S.C., Earle R.H., Roesler M. et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease // *Ann. Intern. Med.* — 1976. — Vol. 136. — P. 454–459.
6. Charfi M.R., Dougui M.H., Bazar N. Bronchiectasis in a patient with ulcerative colitis // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 15, № 1. — P. 209–212.
7. Tagle M., Barriga J., Piceiro A. Crohn's disease associated with focal pulmonare lesion // *Rev. Gastroenterol. Peru.* — 2003. — Vol. 23, № 4. — P. 293–296.
8. Ceyhan B. Inflammatory bowel disease and lung // *Tuberc. Thoraks.* — 2006. — Vol. 54, № 3. — P. 292–298.
9. Haralambou G., Teirstein A.S., Gil J., Present D.H. Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine // *MT Sinai J. Med.* — 2001. — Vol. 68, № 6. — P. 384–388.
10. Casey M.B., Tazelaar H.D., Myers J.L. et al. Noninfectious lung pathology in patients with Crohn's disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27920. — P. 213–219.
11. Brechmann T., Heyer C., Schmiegel W. Methotrexate-induced pneumonitis in a woman with Crohn's disease // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2007. — Vol. 132, № 34–35. — P. 1759–1762.
12. Ananthkrishnan A.N., Otterson M.F. et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41, № 7. — P. 682–688.



ЛЕГКИЕ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Рис. 1. 48 часов: А — петли кишечника переплетены и спаяны; Б — слизистая отечна, складки утолщены, кровоточат



Рис. 2. Петли тонкой и толстой кишки через 5 дней после введения уксусной кислоты

Рис. 3. Макропрепарат легких: гиперемия, полнокровие, ограниченные кровоизлияния через 48, 72 часа после начала эксперимента

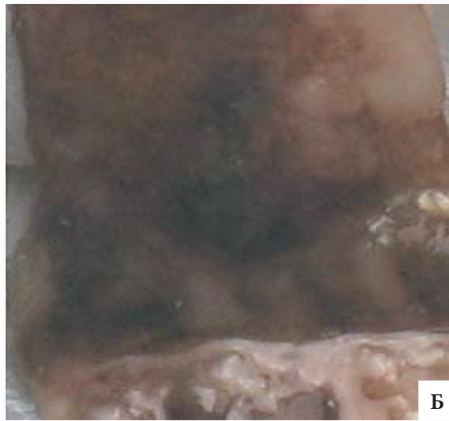
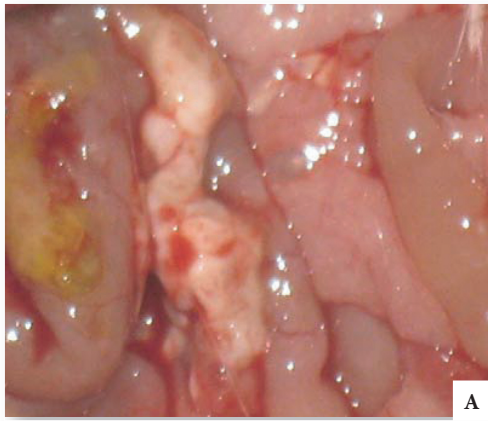


Рис. 4. А — межкишечные абсцессы; Б — слизистая оболочка толстой кишки в месте введения раствора уксусной кислоты и гомогената кишки через 48–72 часа от начала эксперимента

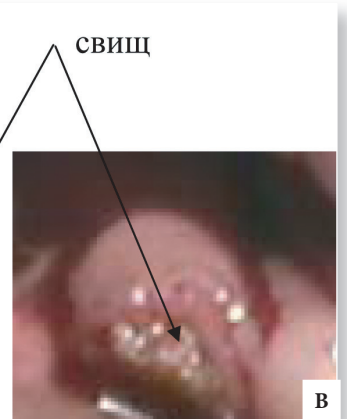


Рис. 5. Через 5 суток после введения раствора: А — конгломерат, покрытый жировой тканью; Б — разделенные петли кишки; В — на месте введения растворов — свищи



Рис. 6. Через 10 суток после введения раствора: толстая кишка раздута, гиперемирована, сосудистый рисунок усилен

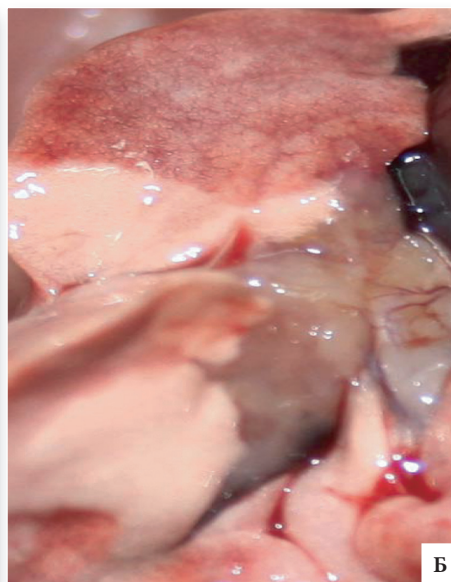


Рис. 7. А, Б — макропрепараты легких: 5-е сутки после введения растворов, абсцессы в легких (А)

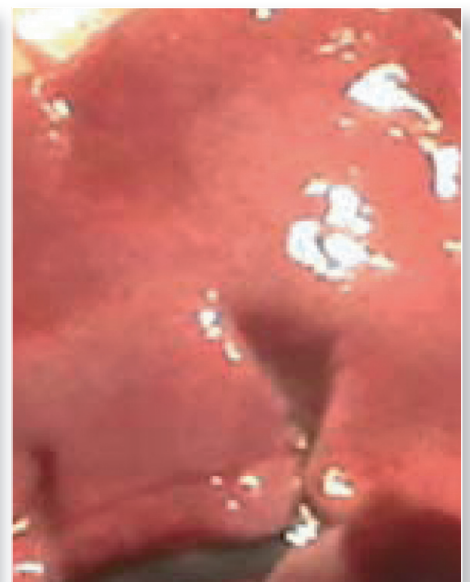


Рис. 8. Макропрепарат легких: 10-е сутки после введения растворов — деформация легких, уплотнения на месте абсцессов