

На правах рукописи

ПЛЕШКО

Раиса Ивановна

**КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ В СЛИЗИСТЫХ
ОБОЛОЧКАХ ДЫХАТЕЛЬНОГО И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО
КАНАЛОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Томск - 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО
Сибирский государственный медицинский университет

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Суходоло Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор
Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Пуликов Анатолий Степанович

доктор медицинских наук
Черногорюк Георгий Эдинович

доктор биологических наук, профессор
Бгатова Наталья Петровна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирская государственная
медицинская академия

Защита состоится " ____ " _____ 2005 года в ____ часов.

на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском
государственном медицинском университете по адресу:
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск,
пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан " ____ " _____ 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Выявление механизмов клеточных и тканевых реакций в органах при патологических состояниях служит фундаментом для понимания закономерностей адаптации, цито- и гистогенеза в постоянно изменяющихся условиях среды. Структурно-функциональные нарушения, возникающие при этом, являются отражением компенсаторно-приспособительных или дизадаптивных изменений и лежат в основе клинических проявлений [Данилов Р.К., 1986, 2000; Саркисов Д.С., 2000; Крыжановский Г.Н., 2001; Новиков В.Д., 2002; Карпин В.А., 2004]. Такие повреждения чаще приобретают распространенный, диффузный характер, выходя за пределы первичной локализации. С этих позиций особый интерес представляет анализ взаимоотношений клеток и тканевых элементов в территориально отдаленных и функционально различных системах при их сочетанном вовлечении в патологический процесс.

Существует множество болезней, реализующихся в комплексном повреждении различных органов. В их число, в частности, входит группа атопических заболеваний, при которых поражаются дыхательная, пищеварительная, выделительная и другие функциональные системы [Калинина Е.П., 1996; Балкарова Е.О и соавт., 1998; Денисов М.Ю. и соавт., 1999; Кириллов М.М. и соавт., 2000; Корабельников Д.И., 2002 и др.]. Наиболее выраженной сопряженностью отличаются нарушения в респираторном и желудочно-кишечном трактах (ЖКТ) [Климанская Е.В. и соавт., 1997; Гембицкий Е.В. и соавт., 2000; Кириллов М.М., 2000; Эрдес С.И., 2002 и др.]. Механизмы такого сочетания до конца не ясны. Существует версия о ведущем значении единого эмбрионального происхождения этих каналов, что предопределяет не только достаточно высокую гомологичность их структурной организации, но и однотипность развивающихся патологических процессов [Хаитов Р.М. и соавт., 1998; Денисов М.Ю. и соавт., 2001; Чернявская Г.М., 2004].

Данное исследование сфокусировано на анализе высокой сопряженности (60-98%) поражения слизистой оболочки (СО) бронхов и желудка при одном из самых распространенных (от 5 до 8% общей популяции) и активно изучаемых заболеваний бронхолегочной системы - бронхиальной астме (БА) [Irwin R.S., 1993; Чучалин А.Г., 2001-2003; Stirling R.G, 2001; Огородова Л.М. и соавт., 2002; Radu J.R., 2002; Шапорова Н.Л. и соавт., 2003; Harding S.M., 2003; и др.].

Многочисленными исследованиями показано, что в основе морфофункциональных нарушений при БА находится хроническое персистирующее воспаление в стенке бронхов, характеризующееся инфильтрацией слизистой оболочки и бронхиального дерева эозинофилами (Эф), тучными клетками, Т-лимфоцитами и макрофагами, взаимодействие которых в процессе воспаления приводит ко всем патоморфологическим и патофизиологическим проявлениям заболевания [Denburg J.A., 1988; Bousquet et al, 1990; Kraft M. et al, 1996; Чучалин А.Г., 1997-2003; Hart P. C., 2001; Tiddens H., 2001 и др.]. Среди морфологических особенностей, регистрирующихся в СО гастродуоденальной зоны у больных БА, также особо выделяется факт эозинофильно-

тучноклеточной инфильтрации, что трактуется как свидетельство вовлечения ЖКТ в аллергический процесс [Балкарова Е.О. и соавт., 1998; Денисов М.Ю. и соавт., 1999; Кириллов М.М. и соавт., 2000; Чамсутдинов Н.У., 2000].

Сообщается о широкой распространенности *Helicobacter pylori* (*Hp*)-инфекции среди пациентов, страдающих БА (84-98%) [Калинина Е.П. и соавт., 1994; Эрдес С.И., 2002; Федорова Т.А. и соавт., 2003]. Однако, нет сведений о роли этих микроорганизмов в структурно-функциональных нарушениях СО желудка (СОЖ), о характере *Hp*-индуцированных клеточных реакций при атопических состояниях. Несомненный интерес представляет оценка гастропротективных свойств СО (состояния слизеобразующего аппарата желудка, состава желудочной слизи и ее антирадикальной активности) при хеликобактериозе.

Отсутствуют данные об особенностях межклеточных и межтканевых взаимодействий в СОЖ при тяжелой бронхиальной астме, хотя имеются отдельные сообщения об увеличении язвенных поражений ЖКТ по мере утяжеления заболевания [Бейтуганова И.М. и соавт., 1997]. Актуальным является исследование структурной организации СО желудка и бронхов при сочетании БА с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), отягощающим ее течение [Vincent D., 1997; Бейтуганова И.М. и соавт., 1998; Field S.K., 2002; Барламов П.Н., 2003; Harding S.M., 2003; Арутюнов и соавт., 2004 и др.]. Определение роли хеликобактериоза и воспалительных изменений в СО желудка в формировании недостаточности кардиального сфинктера, а также выявление цитоморфологических маркеров ГЭР в СО бронхов может стать ключом к пониманию системности поражения слизистых оболочек при бронхиальной астме.

Цель исследования: установить морфофункциональные аспекты сопряженности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмы.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности морфофункциональных изменений слизистой оболочки желудка у больных, страдающих бронхиальной астмой, в отличие от лиц без признаков атопии, а также в зависимости от степени тяжести заболевания и наличия гастроэзофагеального рефлюкса.
2. Оценить роль *Helicobacter pylori* - инфекции в формировании морфологических изменений в слизистой оболочке желудка и в развитии недостаточности кардиального сфинктера при бронхиальной астме.
3. Оценить участие клеточных и тканевых реакций, возникающих в процессе хеликобактерного инфицирования и гастроэзофагеального рефлюкса, в формировании тяжелой бронхиальной астмы.
4. Исследовать биохимический состав желудочной слизи и морфофункциональное состояние слизеобразующего аппарата желудка у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия хеликобактериоза и гастроэзофагеального рефлюкса.

5. Выявить морфологические и биохимические маркеры, определяющие высокую распространенность деструктивно-воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой.
6. Определить цитоморфологические и биохимические маркеры гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме и механизм его участия в развитии приступов удушья.
7. Выявить взаимосвязи клеточных и тканевых реакций, развивающихся в слизистой оболочке желудка и слизистой оболочке бронхов при бронхиальной астме.
8. Установить наличие и характер взаимного влияния бронхиальной астмы и патологии желудка при их сочетанном течении.

Научная новизна

Получены новые данные о сопряженности клеточных и тканевых реакций, регистрирующихся в слизистой оболочке желудка и бронхов при бронхиальной астме. Показано, что плотность воспалительного инфильтрата в СО фундального отдела желудка прямо ассоциирована с числом эозинофилов и плотностью их дегранулированных форм в слизистых оболочках верхнего отдела ЖКТ и бронхов. Толщина базальной мембраны бронхиального и желудочного эпителия характеризуется отрицательной взаимосвязью.

Показано, что цитоморфологические изменения, возникающие в СОЖ при БА определяются степенью ее инфицированности *Helicobacter pylori*. Распространение хеликобактериоза на фундальную часть и кардию желудка с развитием воспалительных и атрофических изменений в них способствует формированию недостаточности кардиального сфинктера и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что утяжеляет течение БА.

Впервые установлено, что для больных нетяжелой астмой определяющее значение в развитии гастроэзофагеального рефлюкса имеют последствия хронического персистирующего хеликобактерного воспаления, в то время как для пациентов с тяжелой формой астмы - использование системных кортикостероидов, которые увеличивают шанс возникновения недостаточности кардии в 2,4 раза. Показано, что наличие желудочно-пищеводного заброса значительно увеличивает шанс перехода легкой и среднетяжелой астмы в тяжелую форму.

Посредством комплексной биохимической, гистохимической и морфометрической оценки впервые показано, что утяжеление астмы сопровождается увеличением агрессивных воздействий на СОЖ (хеликобактерной инфицированности, нейтрофильной и плазмацитарной инфильтрации) и снижением ее протективных свойств (угнетением слизепroduцирующей функции эпителиоцитов желудка, уменьшением гель-образующих свойств и антирадикальной активности желудочной слизи).

Впервые показано, что формирование у больных БА гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сопровождается гиперпродукцией бронхиального секрета (увеличением плотности бронхиальных желез и бокаловидноклеточной гиперплазией в СО бронхов), а также сгущением слизи, что может стать причиной бронхообструкции и ночных эпизодов удушья и кашля.

Установлено, что применение больными тяжелой бронхиальной астмой системных кортикостероидов (в дозе не более 15 мг/сут в расчете на преднизолон) приводит к незначительному снижению плотности воспалительного инфильтрата в СОЖ, но не изменяет величины эозинофильной инфильтрации в антральном отделе, что может стать причиной эрозивно-язвенных повреждений.

Установлено, что высокая частота гастродуоденальной патологии при бронхиальной астме обусловлена взаимно отягощающим влиянием этих заболеваний друг на друга. Бронхиальная астма определяет гиперреактивное состояние слизистой оболочки желудка, проявляющееся в усиленной воспалительной реакции на *Helicobacter pylori*, в повышенной продукции пепсина и активации MALT-системы, что приводит к деструктивным повреждениям. В свою очередь, снижение протективных свойств СОЖ, возникающее в процессе хеликобактерного воспаления, усиление поступления антигенного материала во внутреннюю среду, а также формирование недостаточности кардиального сфинктера способствуют более тяжелому течению бронхиальной астмы.

Практическая значимость

Показана необходимость систематического обследования желудочно-кишечного тракта и морфологического исследования гастробиоптатов у больных бронхиальной астмой ввиду значимости морфофункциональных изменений, фиксирующихся в слизистой оболочке желудка, для контроля над астмой.

Обоснована важность бактериологического исследования СОЖ у больных БА с целью выявления *Helicobacter pylori*, а также использования современных высокоэффективных схем эрадикационной терапии, т.к. хеликобактерная инфицированность при астме является прогностически неблагоприятным признаком в плане тяжелого течения основного заболевания, в том числе, в связи с риском формирования гастроэзофагеального рефлюкса.

Показано, что воспалительная реакция на хеликобактерную инвазию у пациентов, страдающих БА, носит гиперергический характер, в связи с чем снижение барьерных свойств СОЖ носит ускоренный характер и увеличивает вероятность развития в ней эрозивно-язвенных процессов.

Полученные результаты обращают внимание на осторожное применение системных глюкокортикоидов в базисных схемах лечения БА, т.к. обладая незначительным местным противовоспалительным эффектом, они не изменяют уровня эозинофильной инфильтрации в СО антрального отдела желудка, что является способствующим деструкции фактором, а также, вызывая атонические изменения кардиального сфинктера, могут приводить к развитию гастроэзофагеального рефлюкса.

Показано, что механизм индуцирования ночных приступов удушья и кашля у больных БА, осложненной гастроэзофагеальным рефлюксом, связан с гиперпродукцией густой бронхиальной слизи, что диктует необходимость коррекции этого состояния в лечебных программах.

Сформулированы основные принципы взаимного отягощения бронхиальной астмы и гастродуоденальной патологии, что требует их своевременного выявления с целью предупреждения прогрессирования.

По результатам исследования получен патент на изобретение "Способ диагностики хеликобактериоза" (RU №2154821 С2, Бюлл. №23 от 20.08.2000).

Положения, выносимые на защиту:

1. Клеточные и тканевые реакции, регистрирующиеся в СОЖ при астме, связаны с инфицированием *Helicobacter pylori*, но характеризуются большей выраженностью, чем при Нр-ассоциированных гастритах без атопии. Хеликобактерная инвазия на фоне астмы провоцирует усиленное по своей интенсивности иммунное воспаление, инфильтрацию СОЖ гранулоцитами и плазмацитами, нарушение слизеобразующей функции желудка (синтеза кислых и нейтральных мукоидных веществ, снижение гелеобразующих свойств желудочной слизи). Цитоморфологические параметры бронхов и желудка взаимосвязаны; выраженность морфофункциональных нарушений в СОЖ возрастает по мере увеличения тяжести бронхиальной астмы.
2. Высокая сопряженность патологии верхних отделов ЖКТ и бронхиальной астмы связана с взаимным отягощением. Гиперреактивный характер изменений, возникающих в СОЖ при астме, повышает вероятность деструктивных поражений в желудке. В свою очередь, воспалительные и атрофические процессы в СО фундального отдела желудка способствуют формированию недостаточности кардиального сфинктера и гастроэзофагеального рефлюкса, усугубляют нарушение барьерных свойств слизистой оболочки желудка, что отягощает течение бронхиальной астмы.
3. Гастроэзофагеальный рефлюкс является фактором риска тяжелой бронхиальной астмы. Формирование у больных бронхиальной астмой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сопровождается гиперпродукцией бронхиального секрета (увеличением плотности бронхиальных желез и бокаловидноклеточной гиперплазией в слизистой оболочке бронхов) и сгущением слизи (увеличением концентрации моносахаров), что может стать причиной бронхообструкции и ночных приступов удушья и кашля.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и представлены на Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (1998, 1999, Россия, г. Москва), Европейском респираторном конгрессе (1999, Испания, г. Мадрид; 2000, Италия, г. Флоренция; 2002, Швеция, г. Стокгольм; 2003, Австрия, г. Вена), Межрегиональной научной конференции Сибири и Дальнего Востока (1999, г. Томск), Всероссийской конференции "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии" (2002, г. Томск), Всероссийской конференции "Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии" (2002, г. Смоленск), Межрегиональной конференции, посвященной 100-летию С.П. Карпова (2003, г. Томск), Всероссийской конференции "Фундаментальные и прикладные проблемы гистоло-

гии, гистогенез и регенерация тканей" (2004, г. Санкт-Петербург), межрегиональной конференции "Клинико-морфологические аспекты общепатологических процессов при социально значимых заболеваниях" (2004, г. Новосибирск), III Байкальском экономическом форуме (2004, г. Иркутск), V Общероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов (2004, г. Казань), 10-й Российской конференции "Гепатология сегодня" (2005, г. Москва), заседании экспертной комиссии Сибирского государственного медицинского университета (2005, г. Томск).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах морфологии и общей патологии и гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета, а также на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Красноярской государственной медицинской академии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 42 печатные работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 231 странице машинописного текста, иллюстрирована 51 рисунком (микрофотографии, диаграммы, графики, схемы) и 24 таблицами и содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Список использованной литературы содержит 321 наименование, из них 140 - отечественных и 181 иностранных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 250 больных бронхиальной астмой (143 женщины и 107 мужчин) в возрасте от 17 до 56 лет, находившихся на лечении в пульмонологическом и аллергологическом отделениях областной клинической больницы и пульмонологическом отделении городской больницы №3 города Томска. Диагноз БА и степень тяжести болезни (легкая, среднетяжелая, тяжелая) верифицировались на основании анамнестических данных и результатов аллергологических и инструментальных методов исследования в соответствии с критериями проекта GINA (2002) и положениями Международной классификации болезней (МКБ-10). Длительность заболевания составляла от 2 до 28 лет (в среднем, $10,9 \pm 0,8$). В группу обследуемых не включали лиц с тяжелой сопутствующей соматической патологией, в том числе, другими бронхолегочными заболеваниями.

В соответствии с задачами исследования и на основании наличия или отсутствия эндоскопических признаков гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) выделялись группы ГЭР-"позитивных" и ГЭР-"негативных" больных.

В группу сравнения вошли 52 пациента с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*-инфекцией, в возрасте от 24 до 48 лет, находящиеся на амбулаторном или стационарном обследовании в областной

клинической больнице г. Томска и НИИ онкологии ТНЦ АМН РФ. Контрольную группу составили 25 практически здоровых доноров-добровольцев обоего пола в возрасте 20-25 лет. Критерием подбора в группы сравнения послужило отсутствие аллергического анамнеза и хронических заболеваний внутренних органов.

Дизайн исследования: нерандомизированное, одномоментное, с анализом связи изучаемых параметров с вариантом течения болезни.

Объектами исследования стали биоптаты слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка (всего 269) и образцы желудочной слизи, полученные в ходе эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (34); бронхобиоптаты, взятые в процессе бронхоскопии (40); бронхиальная слизь, полученная в процессе индуцированного мокротоотделения (180); гепаринизированная венозная кровь (42).

Структурно-функциональное исследование гастро- и бронхобиоптатов проводилось с использованием гистологических, гистохимических и морфометрических методов. Образцы биоптатов (по 2-4 фрагмента) фиксировали в 10%-ом нейтральном формалине, обезживали по стандартной методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы, толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии и морфометрического исследования, пикрофуксином по Ван-Гизону - для выявления коллагеновых волокон соединительной ткани [Лилли Р., 1969].

Функциональная морфология тканевых базофилов и эозинофилов собственной пластинки СО желудка и бронхов оценивалась с помощью сочетанной окраски гистологических препаратов основным коричневым и прочным зеленым [Голофеевский В.Ю., Щербак С.Г, 1987]. В популяции тучных клеток определяли количество лаброцитов с низкой, умеренной и высокой степенью дегрануляции, подсчитывался средний цитохимический коэффициент, характеризующий усредненную степень гранулированности, а значит, уровня их активности. Среди эозинофилов выделяли низкогранулированные (дегранулированные) и высокогранулированные (недегранулированные) формы, подсчитывали среднее количество гранул, содержащих катионные белки (на 30-50 клеток в каждом препарате).

Для оценки слизиобразующей функции СОЖ проводили определение содержания кислых (по методу Стидмена альциановым синим, при рН 2,5 и 1,0) и нейтральных (ШИК-реакция по Мак-Манусу) гликозаминогликанов и гликопротеинов в покровно-ямочном эпителии. Исследования проводили в стандартных условиях, на совмещенных с контролем срезах. Интенсивность окраски определялась в 50 эпителиоцитах с помощью люминесцентного микроскопа "Люмам И-3" с фотометрической насадкой ФМЭЛ-2 при длине волны монохроматического света 548 нм.

Морфологические изменения СОЖ (активность воспаления, атрофию, кишечную метаплазию), а также обсемененность СОЖ *Helicobacter pylori* оценивали по визуально-аналоговой шкале (0-3), согласно модифицированной Сиднейской Системы классификации гастритов [Аруин Л.И. и соавт, 1998]. Гистологическая диагностика *Helicobacter pylori* проводилась на

срезах, окрашенных по Паппенгейму с использованием азура-II и эозина [Лилли Р., 1969].

Подсчет морфометрических параметров производился с использованием графического редактора Adobe Photo-Shop 5.5. На окрашенных гематоксилином и эозином срезах гастробиоптатов и бронхобиоптатов проводилась количественная оценка суммарной плотности воспалительного инфильтрата (на 1 мм^2) и отдельных, составляющих его, клеточных форм (лимфоцитов, плазматиков, гистиомакрофагальных элементов, полинуклеарных лейкоцитов), а также числа межэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов. Для оценки эпителиально-стромальных взаимоотношений определялось содержание на 1 мм^2 клеток стромы, к которым относили фибробласты, фиброциты и макрофаги.

На препаратах, окрашенных пикрофуксином по ван Гизону, методом точечного счета с использованием сетки Автандилова оценивался относительный объем желез ($V_{\text{жел}}, \%$) и соединительной ткани, стромы ($V_{\text{стр}}, \%$) [Автандилов Г.Г., 1990], а также производилось измерение толщины базальной мембраны ($H_{\text{бм}}, \text{мм}$) покровно-ямочного эпителия желудка и покровного эпителия бронхов (40-50 измерений в каждом образце).

При морфометрии СО бронхов также подсчитывалась объемная плотность всего покровного эпителия ($V_v, \text{мм}^2/\text{мм}^2$), реснитчатых ($V_{\text{рз}}, \text{мм}^2/\text{мм}^2$), бокаловидных ($V_{\text{бз}}, \text{мм}^2/\text{мм}^2$) и базальных эпителиоцитов ($V_{\text{бэ}}, \text{мм}^2/\text{мм}^2$), измерялась высота эпителиального пласта ($H_{\text{э}}, \text{мм}$).

Цитологическому и биохимическому исследованию подвергалась мокрота, полученная методом индуцированного мокротоотделения после ингаляции пациентами 3-5% раствора NaCl через небулайзер в течение 3-10 мин. Для цитологического анализа полученный материал диспергировался и очищался от слизи, после чего проводился подсчет абсолютного числа клеток в расчете на 1 мл и готовились 3-5 цитологических препарата. На окрашенных азуром-II и эозином мазках мокроты определялось процентное содержание альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматиков, бронхиальных эпителиоцитов и клеток плоского эпителия, с последующим пересчетом на абсолютное значение.

Биохимическое исследование индуцированной мокроты и желудочной слизи, полученной в процессе ЭГДС, проводили на базе лаборатории физиологии пищеварения НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета совместно с д.б.н. Н.А. Кривовой. Образцы биологических жидкостей подвергались центрифугированию для разделения на слизистую фракцию, представляющую смесь структурных и неструктурных гликопротеинов (Гп), и супернатант. В гелеобразном осадке определяли концентрации составных частей Гп - белка и отдельных моносахаров (гексозаминов, галактозы, фукозы, сиаловых кислот), а в надосадочной жидкости - содержание нуклеиновых кислот (в желудочной слизи - активность пепсина).

Для определения состава углеводной части проводили ступенчатый кислотный гидролиз по методу А. Нойберга, Р. Маршала [1969], позволяющий выделить моносахара из олигосахаридных цепочек. В полученном гид-

ролизате определяли концентрацию гексозаминов по методу Elson-Morgan [1948], галактозы - по методу D. Handel, W. Kittlak [1963], фукозы - по методу Z. Dishe, L. Shettles [1948], N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты - по методу L. Warren [1959]. Концентрацию белковой части Гп определяли с помощью осаждения белков амидо-черным [Бузун Г.А., 1982]. Определение нуклеиновых кислот проводили по методу Г.А. Критского, С.П. Александрова [1980]. Активность пепсина и его содержание оценивали на основании протеолитических свойств желудочной слизи по методу А.М. Уголева [1969].

Оценка неферментативной антирадикальной активности (АРА) и антиоксидантной активности (АОА) желудочной слизи, индуцированной мокроты и плазмы крови проводилась с участием д.б.н. Н.А. Кривовой и старшего научного сотрудника О.Б. Заевой, с использованием хемилюминометрического метода E. Lessi [1992] в модификации Н.А. Кривовой. Метод основан на ингибировании люминолзависимой хемилюминесценции неферментативными носителями АОА и/или АРА биологических жидкостей. АОА определяли посредством внесения в изучаемые среды DPPH (дифенилпикрилгидразила) - донора супероксиданиона. АРА измеряли при использовании фитонцидной фракции в качестве источника суммы свободных радикалов.

Математические расчеты проводились с помощью программ "Statistica 7.0", "Statgraph" v. 2.6, SAS v.8, SPSS v.11.5. Вычислялись среднее арифметическое значение (M), ошибка средней (m) и медиана (Me) исследуемых показателей. В связи с тем, что распределение полученных цифровых данных не соответствовало нормальному, сравнительный анализ между группами проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису. Различия считались значимыми при достоверности $p < 0,05$.

Для определения вида зависимости между признаками использовался нелинейный логистический метод регрессионного анализа. Сопряженность между полученными данными определялась посредством оценки коэффициентов корреляции рангов Спирмена и Кендалла, критерия X^2 и точного критерия Фишера [Реброва О.Ю., 2002].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты подтвердили высокую встречаемость гастроинтестинальных поражений у больных БА. По данным эндоскопического обследования лишь у 2-х больных БА (1,9%) не определялось никаких визуальных изменений со стороны гастродуоденальной зоны, однако, у всех выявлялись морфологические признаки хронического диффузного гастрита: гиперемия, отек, дистрофические и деструктивные изменения покровно-ямочного эпителия, воспалительная инфильтрация в собственной пластинке (рис. 1,2).

В связи с тем, что, по современным данным, подавляющее большинство деструктивно-воспалительных изменений в СОЖ вызваны персистенцией

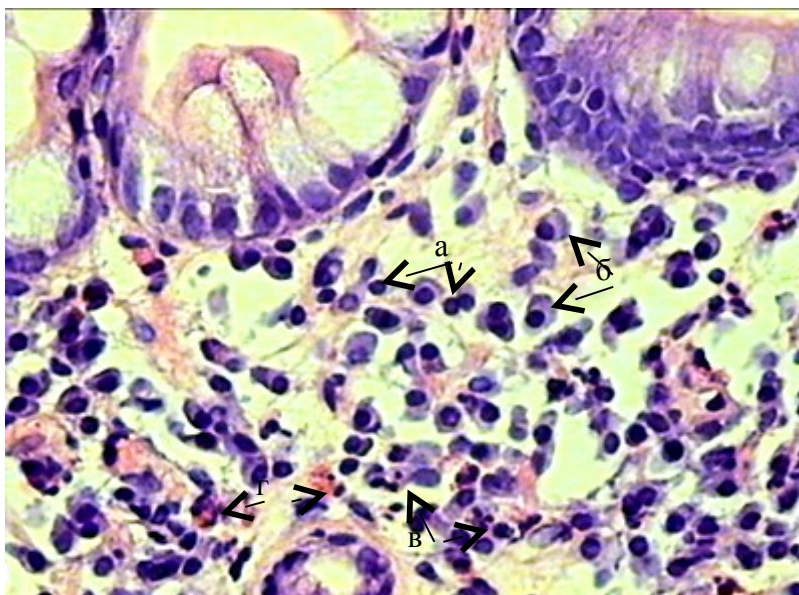


Рис. 1. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-ой Н., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом: смешанноклеточная инфильтрация - а) – лимфоциты, б) – плазматические клетки, в) – нейтрофилы, г) – эозинофилы. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 370.

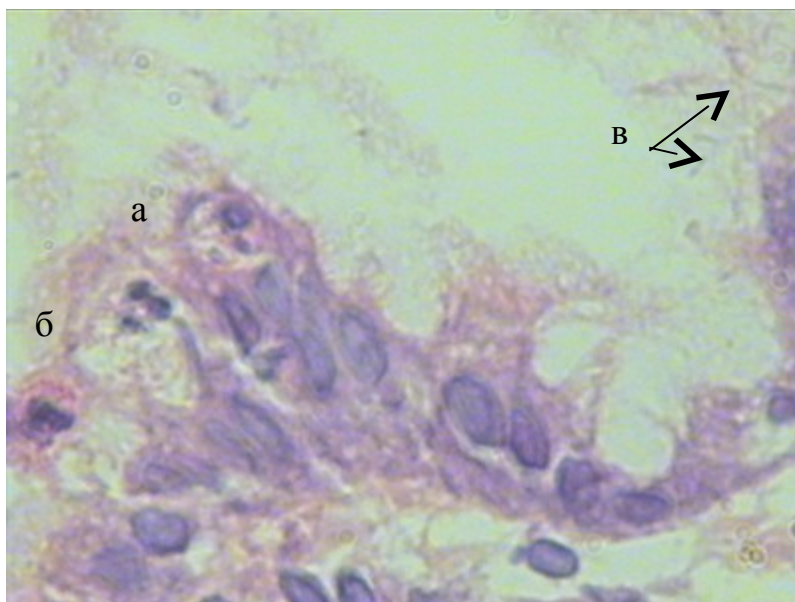


Рис. 2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-ого Б., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом: деструкция покровного эпителия; внутриэпителиальная инфильтрация нейтрофилами (а) и эозинофилами (б); *Helicobacter pylori* в пристеночной слизи (в). Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 700.

Helicobacter pylori, были изучены особенности клеточных и тканевых реакций в СОЖ в зависимости от наличия и степени хеликобактерной инфицированности, а также проведен сравнительный анализ между показателями *Hp*-позитивных больных БА и пациентов с *H. pylori*-ассоциированной гастроэнтерологической патологией без атопии.

Показано, что хеликобактерное инфицирование было характерно для большинства больных, страдающих БА: в СО антрального отдела оно определялось у 93,8% пациентов, а диффузное распространение хеликобактериоза с вовлечением тела желудка отмечалось у 66,7% обследованных. Тканевые и клеточные изменения, которые сопровождали бактериальную колонизацию, напрямую зависели от степени инфицирования слизистой оболочки желудка.

Плотность клеточного инфильтрата в СО желудка у больных БА при наличии *H. pylori* значимо превышала как значения *Hp*-"негативных" пациентов, так и лиц с *Hp*-ассоциированными гастритами без атопии. При этом у больных БА отмечалось увеличение воспалительной инфильтрации по мере усиления *Hp*-инфицированности от "слабой" степени (1) до "сильной" (3), более рельефное - в антральном отделе (рис. 3). Прогрессивно возрастало в СО антрума содержание полинуклеарных лейкоцитов (рис. 4), которые, по данным большинства исследователей, являются маркерами хеликобактерного воспаления [Аруин Л.И., 1995-2002; Зайцева К.К., 1991].

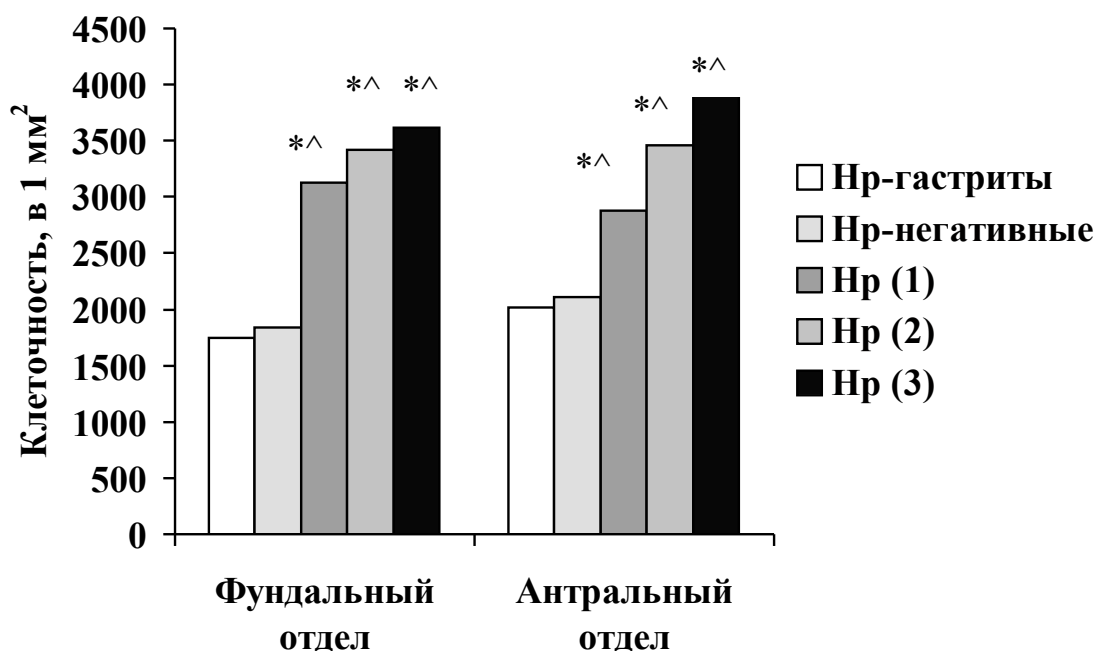


Рис. 3. Плотность воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка у больных БА без *Hp*-инфицированности (*Hp*-негативные), со "слабой" (1), "умеренной" (2), "сильной" (3) степенью *Hp*-колонизации (*^ - знак статистической значимости различия по сравнению с *Hp*-гастритами и *Hp*-негативными больными БА, соответственно; $p < 0,05$).

В нашем исследовании это подтвердили прямые корреляционные связи степени инфицированности *Helicobacter pylori* в СО антрума с суммарной плотностью клеточного инфильтрата ($r=0,339$; $p=0,03$) и числом полинуклеарных гранулоцитов в нем ($r=0,478$; $p=0,003$).

Величина плотности воспалительного инфильтрата в СО тела желудка у *Hp*-положительных больных БА была существенно выше, чем у пациентов с отрицательной реакцией на хеликобактериоз, и слегка увеличивалась по мере роста степени *Hp*-инфицированности (рис. 3). Усиление *Hp*-колонизации в СО фундального отдела желудка сопровождалось нарастанием числа плазматиков и лимфоцитов при стабильно высоких, существенно превышающих значения *Hp*-"негативных" больных, величинах полиморфноядерной инфильтрации (рис. 4).

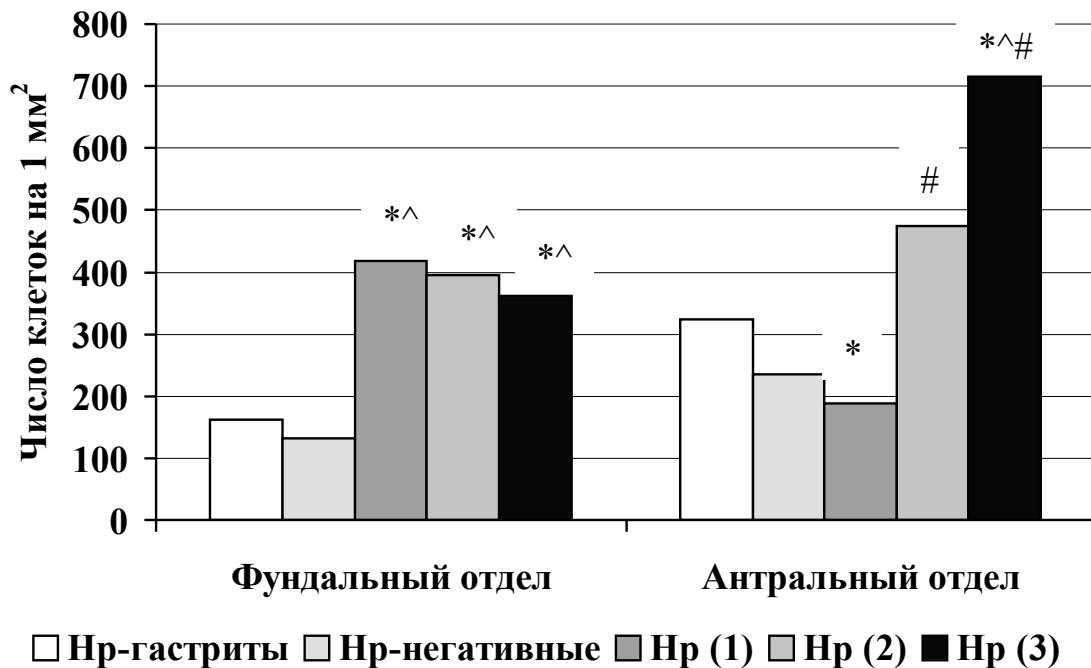


Рис. 4. Плотность распределения полинуклеарных лейкоцитов в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени *Hp*-инфицированности (* - значимость различий по сравнению с *Hp*-гастритами; ^ - различия между показателями *Hp*-положительных и *Hp*-негативных больных БА; # - статистическая значимость различий по сравнению с показателями больных со слабой (1) *Hp*-колонизацией; $p<0,05$).

Лимфоплазматитарная инфильтрация оказалась характерным свидетельством активации у больных БА местной иммунной системы, в том числе, ее гуморального звена. При этом содержание Ig-продуцирующих клеток в СОЖ при астме было значимо выше, чем у пациентов с *Hp*-ассоциированными га-

стритами без признаков атопии, а число плазматиков у *Hp*-негативных больных БА не отличалось или превышало значения в группе сравнения.

Такая усиленная плазматизация лимфоцитов на фоне увеличения лимфоидной популяции может свидетельствовать о функциональной напряженности лимфоидной ткани в СО желудка у больных БА, об изначально существующей активации местного иммунной системы (MALT-системы) при астме. Вероятно, *Helicobacter pylori*-инфекция, выступая провоцирующим фактором, лишь усиливает уже имеющиеся у данной категории больных клеточные и гуморальные реакции, что выражается в гиперергических проявлениях.

В литературе широко обсуждается возможность аллергического характера поражения СОЖ при астме, доказательством чему приводят факт эозинофильно-тучноклеточной инфильтрации и высокое содержание низкогранулированных форм этих клеток [Денисов М.Ю., 1999, 2001; Эрдес С.И., 2002 и др.]. Результаты наших исследований подтвердили обратный характер распределения эозинофильных гранулоцитов и тучных клеток в собственной пластинке СОЖ при БА: низкое содержание лаброцитов сочеталось с тканевой эозинофилией и наоборот ($r=-0,480$; $p=0,007$), а число дегранулированных ТК было обратно пропорционально количеству высокогранулированных эозинофилов ($r=-0,462$; $p=0,002$). Такие соотношения предполагают функциональные взаимосвязи между данными клеточными популяциями. В частности, атопический механизм развития воспаления в бронхиальных путях, характерный для БА, полностью соответствует подобным взаимоотношениям, т.к. обусловлен первичной активацией тучных клеток и секрецией ими депонированных в гранулах медиаторов, что стимулирует хемотаксис эозинофилов.

Зависимость между хеликобактериозом и инфильтрацией собственной пластинки эозинофилами четко проявилась в антральном отделе желудка, откуда, как известно, происходит расселение хеликобактерий: содержание эозинофилов в СО у *Hp*-позитивных больных БА было существенно выше, чем у *Hp*-негативных пациентов (рис.5).

В литературе практически не анализируются механизмы эозинофильной миграции при хеликобактерном инфицировании, хотя описывается факт тканевой эозинофилии, длительно сохраняющейся после эрадикационной терапии [Berstad K., 1992; Ashorn M., 1994]. Вероятно, не последнюю роль в этом могут играть цитокины и хемоаттрактанты (IL-6, IL-8, TNF, INF), которые образуются в эпителиоцитах при адгезии микроорганизмов. Помимо этого известно, что *H. pylori*-инфекция сопровождается пролиферацией и активацией Th-2 лимфоцитов [Tommaso A., 1995; Аруин Л.И., 1998], которые ответственны за развитие классической реакции гиперчувствительности и отличаются выработкой цитокинов с эотаксическим эффектом (IL-4, IL-5), вызывающих, в том числе, и переключение В-лимфоцитов на синтез IgE [Огородова Л.М., 2002; Nagano J., 2002].

Если в антральном отделе степень эозинофильной инфильтрации определялась в основном выраженностью хеликобактериоза и практически

не зависела от наличия атопического синдрома, то в СО тела желудка у больных астмой эозинофилы определялись и при *Hp*-негативных состояниях, превышая даже значения лиц с гастроэнтерологической патологией (рис. 5). Статистически значимые различия, по сравнению с группой сравнения, касались как общей плотности эозинофильных гранулоцитов в СОЖ, так и содержания их низкогранулированных форм.

Известно, что эозинофильные гранулоциты представляют собой гетерогенную в морфофункциональном плане популяцию [Фассахов Р.С., 1992; Чучалин А.Г., 2003]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что низкогранулированные эозинофилы относятся к группе низкоплотностных клеток (ЭНиП), и их количество у больных БА резко увеличено как в крови, так и в индуцированной мокроте. Характеризуясь морфологически меньшим числом и величиной гранул, в функциональном плане ЭНиП отличаются повышенной способностью к синтезу лейкотриенов, более высокой плотностью CD-4-антигенов и рецепторов к IgG и IgE, усиленной цитотоксичностью по отношению к гельминтам [Фассахов Р.С., 1992; Hermanovich-Salamon J. Et al, 1997; Conesa T. et al, 2002].

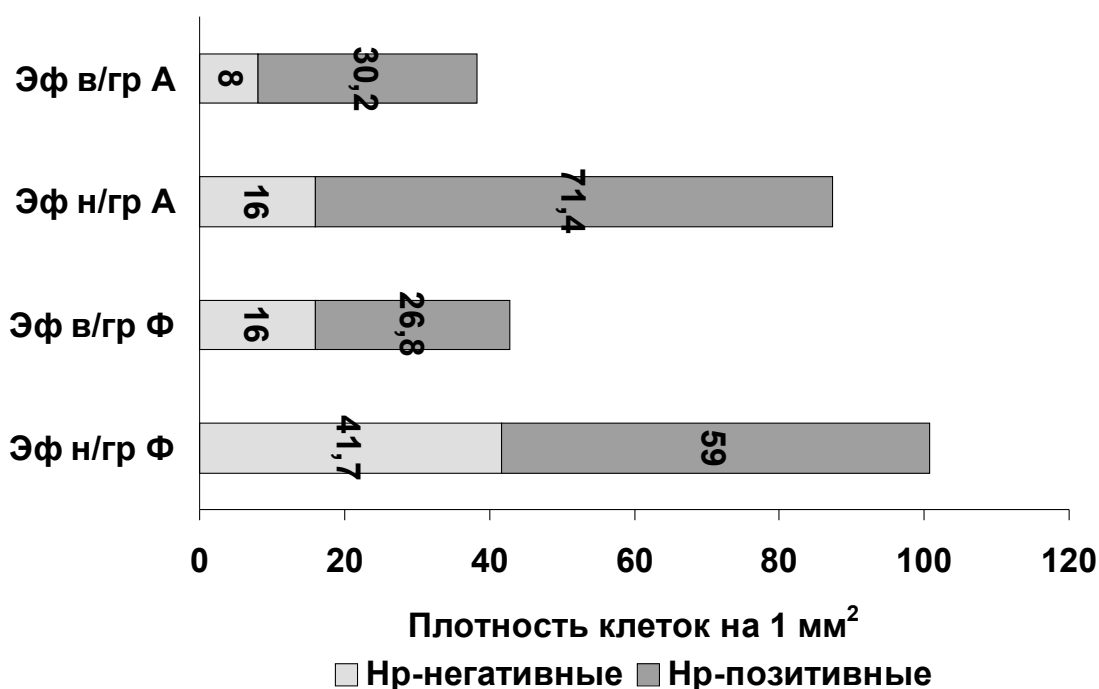


Рис. 5. Плотность распределения эозинофилов в слизистой оболочке фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных бронхиальной астмой в зависимости от наличия хеликобактериоза (н/гр -низкогранулированные; в/гр - высокогранулированные формы).

Существует две основные гипотезы о сущности низкоплотностных эозинофилов: согласно первой - это молодые, незрелые клетки, поступающие в кровяное русло из костного мозга при массовой потребности в этом; по

другой версии ЭНиП представляют собой дегранулирующие формы и могут считаться маркерами тяжести заболевания. Исходя из этого, сообщение о 13-ти кратном увеличении концентрации одного из катионных белков (эозинофильного катионного протеина) в желудочном соке *Hp*-инфицированных лиц [Berstad K. et al 1992] можно отнести к доказательству второго варианта. Вероятно, в слизистой оболочке желудка у больных БА преобладает популяция этих высокофункциональных эозинофилов, а уменьшение плотности гранул в эозинофильных полинуклеарах является косвенным свидетельством дегрануляции и токсического воздействия выделившихся энзимов и катионных белков.

Подтверждением участия низкогранулированных эозинофилов в деструктивных изменениях СО желудка у лиц, страдающих БА, могут стать прямые ассоциации между плотностью этих клеток и активностью воспалительного процесса ($r=0,589$; $p=0,0001$), а также положительные корреляционные связи между их содержанием в СО и концентрацией нуклеиновых кислот в желудочной слизи ($r=0,753$; $p=0,02$).

Прямое отношение к развивающимся в СО желудка процессам у больных БА имеет также популяция тучных клеток. Отмечен обратный характер связи числа определяемых лаброцитов с содержанием полинуклеарных лейкоцитов ($p=0,002$) и плазмацитов ($p=0,001$), с активностью воспалительного процесса ($p=0,01$), а также - со степенью хеликобактерной инфицированности ($p=0,0005$). При этом максимальная сила обратной связи определялась с популяциями умеренно- и высокогранулированных тканевых базофилов, что свидетельствует о функциональной зависимости ТК с мигрирующими в СО воспалительными клетками, об их кооперативных взаимодействиях при хеликобактерной инвазии.

В популяции тканевых базофилов, локализующихся в СОЖ при БА, так же как и у гастроэнтерологических больных, преобладали дегранулированные формы. Как свидетельствуют данные литературы, к функционально активным, участвующим в защитных иммунных реакциях клеткам, относится субпопуляция слизистых (атипичных) лаброцитов [Зуга М.В., 1999]. Именно эти клетки, располагаясь подэпителиально, способны быстро выделять медиаторы и инициировать аллергические процессы, в отличие от адвентициальных ТК, находящихся преимущественно в строме органов и участвующих в репарации межклеточного вещества.

Располагаясь в собственной пластинке периваскулярно, ТК не только регулируют проницаемость и тонус сосудов, но и способны связывать на своей мембране IgE, которые образуются окружающими плазмацитами или постушают в околосоудистое пространство из крови. Дальнейшее взаимодействие мембранного IgE с аллергеном вызывает активацию и дегрануляцию лаброцитов. Таким образом, наличие низкогранулированных форм ТК или уменьшение их количества в СО у больных БА может быть связано с активно протекающим аллергическим процессом, инициированным, в том числе, хеликобактериозом. Тем более, что это сочетается с усилением эозинофильной инфильтрации, которая может быть опосредована действием

эотаксических факторов (IL-4, 5; GM-CSF), секретирующихся лейкоцитами [Denburg A.A., 1988; Irani A.A. et al, 2000].

Анализ полученных нами результатов показал, что содержание тучных клеток и эозинофилов в СО фундального отдела и антрума у больных БА было неодинаково. В теле желудка присутствовали признаки активного аллергического процесса - плотность тканевых базофилов и их высокогранулированных форм была ниже значений гастроэнтерологических больных, а эозинофильная инфильтрация была более существенной. В пилорической части желудка, где персистенция *H. pylori* носила более длительный характер, напротив, выявлялись чаще, чем в группе сравнения, высокогранулированные лейкоциты и эозинофилы, что является свидетельством сниженной функциональной активности этих групп клеток и изменения (или нарушения?) взаимодействия между ними. Возможно, фракция высокогранулированных тканевых базофилов антрума была представлена преимущественно адвентициальными формами, участвующими в репаративных процессах.

Одной из особенностей стромально-паренхиматозных взаимоотношений в СОЖ при БА явилось более высокое, по сравнению с *Hp*-гастритами, содержание клеток фибробластического ряда (к которым в последнее время относят миофибробласты - клетки с морфологическими признаками миоцитов, обладающие способностью коллагеногенеза) ($p=0,006$), а также явное утолщение базальной мембраны покровно-ямочного эпителия ($p=0,001$). Вероятно, все эти изменения взаимосвязаны друг с другом: утолщение базальной пластинки может быть следствием усиленной продукции коллагеновых структур, осуществляемой фибробластами, и компонентов основного вещества, синтезируемых лейкоцитами. В таком случае клеточную кооперацию "фибробласты-высокогранулированные лейкоциты" можно рассматривать как защитно-приспособительную реакцию, направленную на создание барьера от чужеродных веществ в виде утолщенной базальной мембраны.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение у больных БА некоторых параметров секреторной функции желудка, ибо повышенная выработка агрессивных факторов желудочного сока или, напротив, угнетение продукции веществ с гастропротективным действием могут иметь определяющую роль в формировании гастродуоденальной патологии [Кривова Н.А., 2002].

Действительно, полученные результаты продемонстрировали нарушение муцинообразующей функции покровно-ямочных эпителиоцитов желудка, что проявилось в снижении продукции гликозаминогликанов и гликопротеинов и изменением состава образующейся желудочной слизи.

Показано, что, по сравнению с показателями здоровых людей, у пациентов с *Hp*-ассоциированными гастритами и у больных БА в желудочном секрете были значимо увеличены суммарная концентрация моносахаров и содержание их отдельных компонентов (фукозы, галактозы и сиаловых кислот) (рис. 6). Полученный факт может свидетельствовать об усилении гликозилирования молекул Гп, составляющих основу мукоидного

секрета. Так как вязко-эластические свойства образующегося геля определяются разветвленностью углеводных цепочек, то это может означать компенсаторное сгущение слизи при хеликобактерной инвазии.

Известно, что *H. pylori* обладают муколитической способностью, повреждают сульфатированные Гп, что нарушает целостность слизистого барьера и способствует продвижению микроорганизмов к эпителиоцитам [Островский И.И., 1998; Newton, 1998]. Вполне логично полагать, что адаптивной реакцией слизепroduцирующего аппарата на повреждение слизистого слоя может стать усиление вязко-эластических свойств мукоидного секрета, что опосредуется синтезом высокогликозилированных Гп. Вместе с тем, такие Гп могут отличаться от "нативных" в функциональном плане сниженной силой межмолекулярных связей и слабыми гелеобразующими свойствами, что уменьшает протективные свойства слизи.

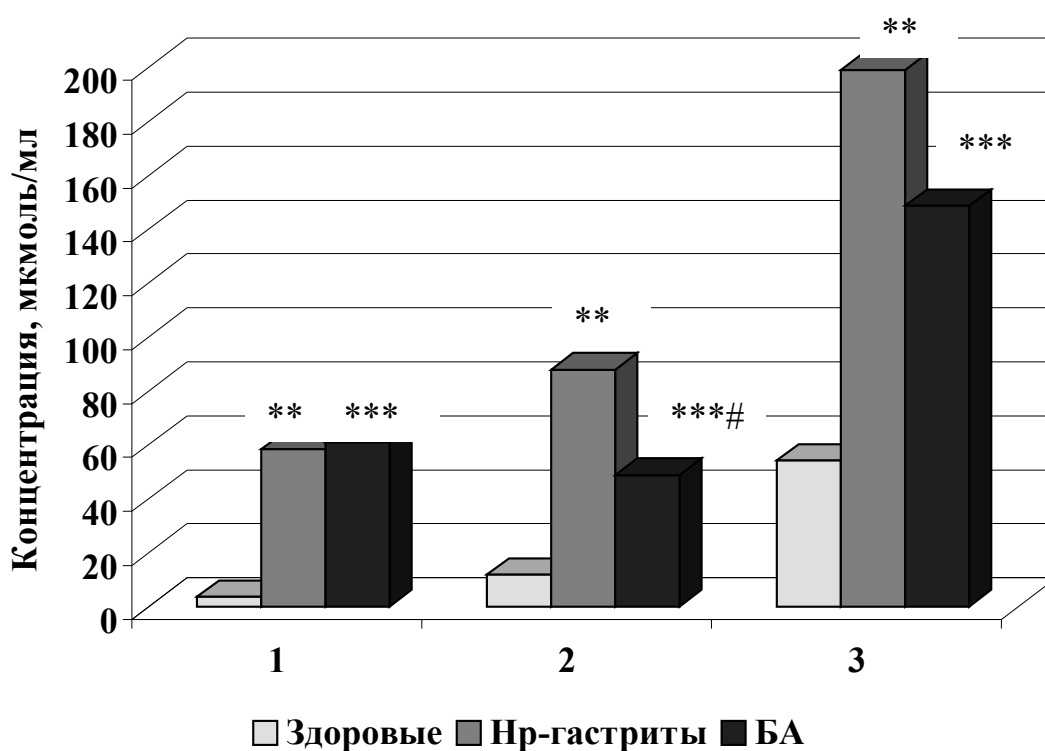


Рис. 6. Концентрация фукозы (1), галактозы (2) и сумма моносахаров (3) в желудочной слизи у больных бронхиальной астмой (БА), *Hp*-ассоциированными гастритами без атопии (*Hp*-гастриты) и здоровых лиц.

** , *** - знаки статистической значимости различий с показателями здоровых людей ($p < 0,01$; $p < 0,001$);

- знак достоверности различия между показателями больных бронхиальной астмой и *Hp*-ассоциированными гастритами ($p < 0,05$).

Исследования показали, что на фоне БА *Hp*-ассоциированное воспаление сопровождалось снижением степени гликозилирования Гп и некоторым разжижением желудочной слизи, что проявлялось более низким содержи-

ем галактозы и уменьшением суммарной концентрации моносахаров ($p < 0,05$) (рис. 6), что несомненно могло вносить свой вклад в деструктивный процесс.

Изменение структуры слизистого геля сочеталось с нарушениями муциногенеза, о чем свидетельствует уменьшение в покровно-ямочном эпителии содержания нейтральных и кислых гликозаминогликанов и гликопротеинов. Так, по сравнению с *Hp*-гастритами, уровень нейтральных мукоидных веществ в эпителиоцитах тела желудка у них был снижен в 3,5 раза ($p = 0,002$), антрума - в 5,3 раза ($p = 0,0000$) (рис.7). Меньшей величиной отличалось и содержание сульфатированных Гп (рН 1,0) в покровно-ямочных клетках антрального отдела ($p = 0,05$) (рис.7).

Между тем известно, что высокосульфатированные Гп (рН 1,0), вырабатываемые шеечными эпителиоцитами, в силу своих антиоксидантных свойств защищают генеративную зону от HCL и пепсина [Gad A., 1981; Шубич М.Г., 1984; Кривова Н.А., 2002;]. Защитными свойствами отличаются и сиаломуцины и слабосульфатированные Гп, при этом последние способны инактивировать пепсин, угнетая его протеолитические свойства [Аруин Л.И., 1998; Белова Е.В., 2002 и др.].

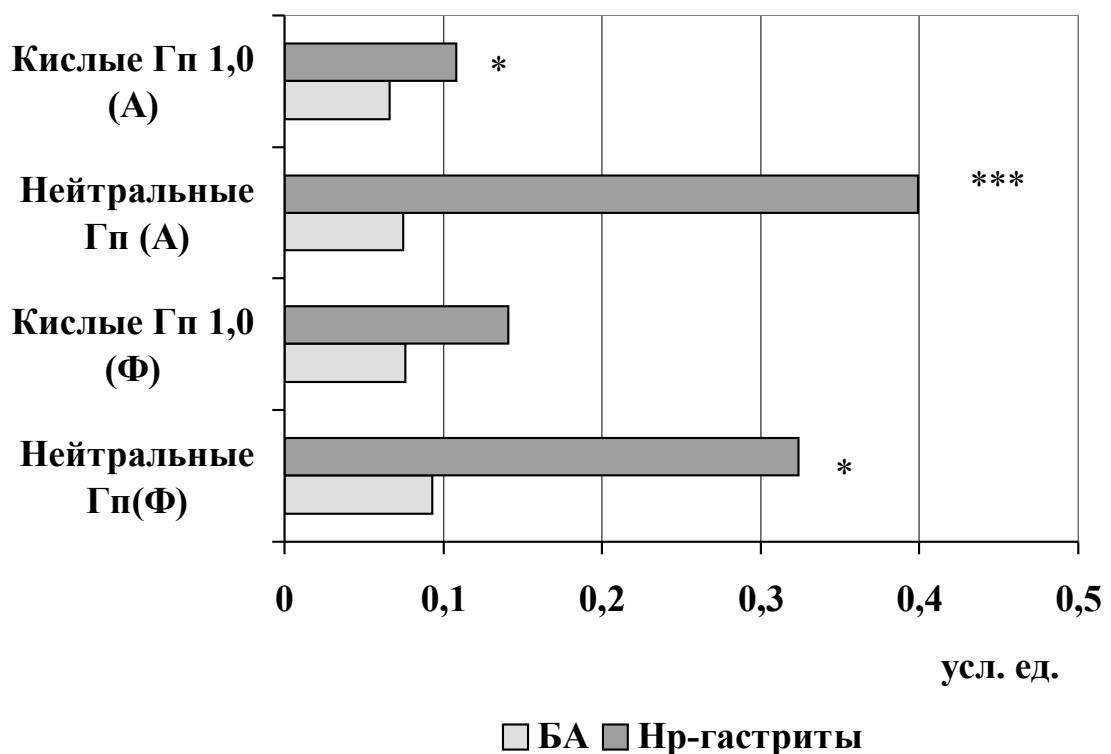


Рис. 7. Содержание кислых и нейтральных гликопротеинов в покровно-ямочных эпителиоцитах желудка у больных бронхиальной астмой (*,*** -знак статистической значимости различий, по сравнению с показателями пациентов с *Hp*-гастритами, $p < 0,05$; $P < 0,001$).

Анализ показал, что среди причин нарушения процесса слизиобразования в эпителиоцитах желудка при астме важное место занимают *Hp*-индуцированные клеточные реакции. Так, содержание кислых Гп (рН 2,5) в эпите-

лиоцитах фундального отдела было отрицательно связано с суммарной плотностью клеточного инфильтрата ($r=-0,659$; $p=0,001$), числом полинуклеарных лейкоцитов ($r=-0,693$; $p=0,002$) и лимфоцитов ($r=-0,531$; $p=0,009$) в СО тела желудка. А содержание эозинофилов в СО антрума обратно коррелировало с концентрациями сиаловых кислот ($r=-0,732$; $p=0,002$) и гексозаминов ($r=-0,521$; $p=0,04$), из чего следует, что клетки воспалительного инфильтрата прямо или косвенно (через изменения муциногенеза) нарушают защитные свойства покровного слизистого слоя, что способствует эрозивным изменениям СОЖ.

Как показали наши результаты, хеликобактерное инфицирование СОЖ сопровождается увеличением пепсиногенеза, более выраженное на фоне астмы. Если у гастроэнтерологических больных, по сравнению с нормальными значениями, активность пепсина в желудочной слизи повышалась в 3 раза ($p=0,05$), то у пациентов, страдающих БА, ее уровень был увеличен в 6,6 раз ($p=0,0007$). Учитывая ограниченные возможности слизиобразования, можно предположить, что увеличение продукции пепсина является одним из факторов, способствующих деструкции слизистой оболочки. О том, что пепсин участвует в повреждении пристеночного слизистого слоя и создании свободных радикалов, свидетельствуют прямые корреляционные связи содержания этого протеолитического фермента с величиной антирадикальной ($r=0,705$; $p=0,002$) и антиоксидантной активности желудочной слизи ($r=0,697$; $p=0,01$) у больных бронхиальной астмой.

Анализ результатов исследования АРА и АОА желудочного секрета продемонстрировал, что их величины определяются структурным составом этой биологической жидкости. Доказательством стали многочисленные корреляции АРА и АОА с отдельными компонентами гликозидных цепочек Гп (гексозаминами, фукозой, галактозой и сиаловыми кислотами). Это может свидетельствовать в пользу того, что элементы неферментативной антиоксидантной и антирадикальной активности слизи либо сорбируются в пристеночном слизистом слое, либо являются структурными компонентами самой слизи. Таким образом, изменение физико-химических свойств, разжижение слизи может свидетельствовать о нарушении защиты эпителия от образующихся радикалов.

Следствием неадекватного слизиобразования у больных БА можно считать также высокую частоту дисрегенераторных расстройств в СОЖ. Уменьшение продукции сиалированных и сульфатированных Гп, защищающих генеративные зоны желудочного эпителия, приводит к усилению повреждающего действия со стороны HCL, пепсина и токсинов хеликобактерий, что сопровождается нарушениями процессов пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов. Действительно, мы часто наблюдали такие признаки дисрегенерации, как не полностью отделившиеся пласты эпителия, эпителиальные пробки в просветах желез, фокусы диспластических изменений, а также атрофию и кишечную метаплазию.

Последние два явления достаточно широко распространены при хеликобактерном поражении слизистой оболочки желудка, и механизм их возникно-

вения хорошо изучен [Аруин Л.И., 1995-2002 и др.]. Вместе с тем, течение хеликобактерной инфекции на фоне БА сопровождалось более высокой встречаемостью в СОЖ атрофических и метапластических изменений. Особенно часто эти процессы выявлялись в СО фундального отдела. Так, признаки атрофии СО тела желудка у больных БА наблюдались в 28% случаев (7,1% - при *Hp*-гастритах, $p=0,04$), а кишечная метаплазия - в 33% (14,8% - в группе сравнения, $p=0,06$). В антральном отделе желудка при равной встречаемости атрофических изменений у пациентов, страдающих БА, чаще встречались явления энтеролизации (у 36,7% и 20%, соответственно, $p=0,08$).

Результаты такого сравнительного анализа позволяют говорить о том, что в развитии дисрегенераторных расстройств в СОЖ у больных БА участвует не только хеликобактерная инфекция. Значительно усиленная структурная перестройка свидетельствует о высокой мобильности пролиферативного пула при астме, что, вероятно, также можно отнести к адаптивным изменениям желудочного эпителия.

Таким образом, механизм развития деструктивно-язвенных изменений в СОЖ при БА можно представить как сложный многоступенчатый процесс, связанный с гиперергической реакцией на хеликобактерную инвазию, нарушением слизистого слоя и слизиобразующей функции эпителиоцитов желудка, муколитическим и цитолитическим воздействием на СО клеток воспалительного инфильтрата, пепсина, хеликобактерий и образующихся при этом свободных радикалов (рис. 8).

В целях оценки взаимосвязи выявленных нарушений в СОЖ с бронхиальной астмой были исследованы особенности этих изменений у больных с разной тяжестью течения заболевания. Кроме того, в связи с тем, что состояние части пациентов с тяжелой астмой требовало применения системных глюкокортикоидов (СГК), были проанализированы клеточные и тканевые реакции в СОЖ у гормонозависимых пациентов.

Одним из наиболее значимых результатов оказалось наличие связи тяжести течения БА со степенью хеликобактерной инвазии в СОЖ и выраженностью возникающих в ней клеточных реакций. Это проявилось в увеличении микробной колонизации и активности воспалительной реакции в фундальном отделе желудка по мере усиления тяжести астмы. Подтверждением стали результаты сопряженности между тяжестью заболевания и основными признаками хеликобактерного воспаления. Показано, что утяжеление астмы сопровождается увеличением обсемененности СО фундального отдела *H. pylori* ($X^2=25,02$; $p=0,002$), активности развивающегося в нем воспаления ($X^2=25,02$; $p=0,002$) и плотности воспалительного инфильтрата ($X^2=12,97$; $p=0,002$). Несмотря на то, что в антральном отделе определялась практически 100% *Hp*-инфицированность, прогрессирование БА сопровождалось также увеличением в СО антрума микробной колонизации ($X^2=25,67$; $p=0,001$) и величины воспалительного инфильтрата ($X^2=7,78$; $p=0,02$). Использование логистического регрессионного анализа показало, что "умеренная" (2) хеликобактерная инвазия СО антрума увеличивает возможность перехода легкой БА в БА тяжелого течения в 41,4 раза ($p=0,0000$).

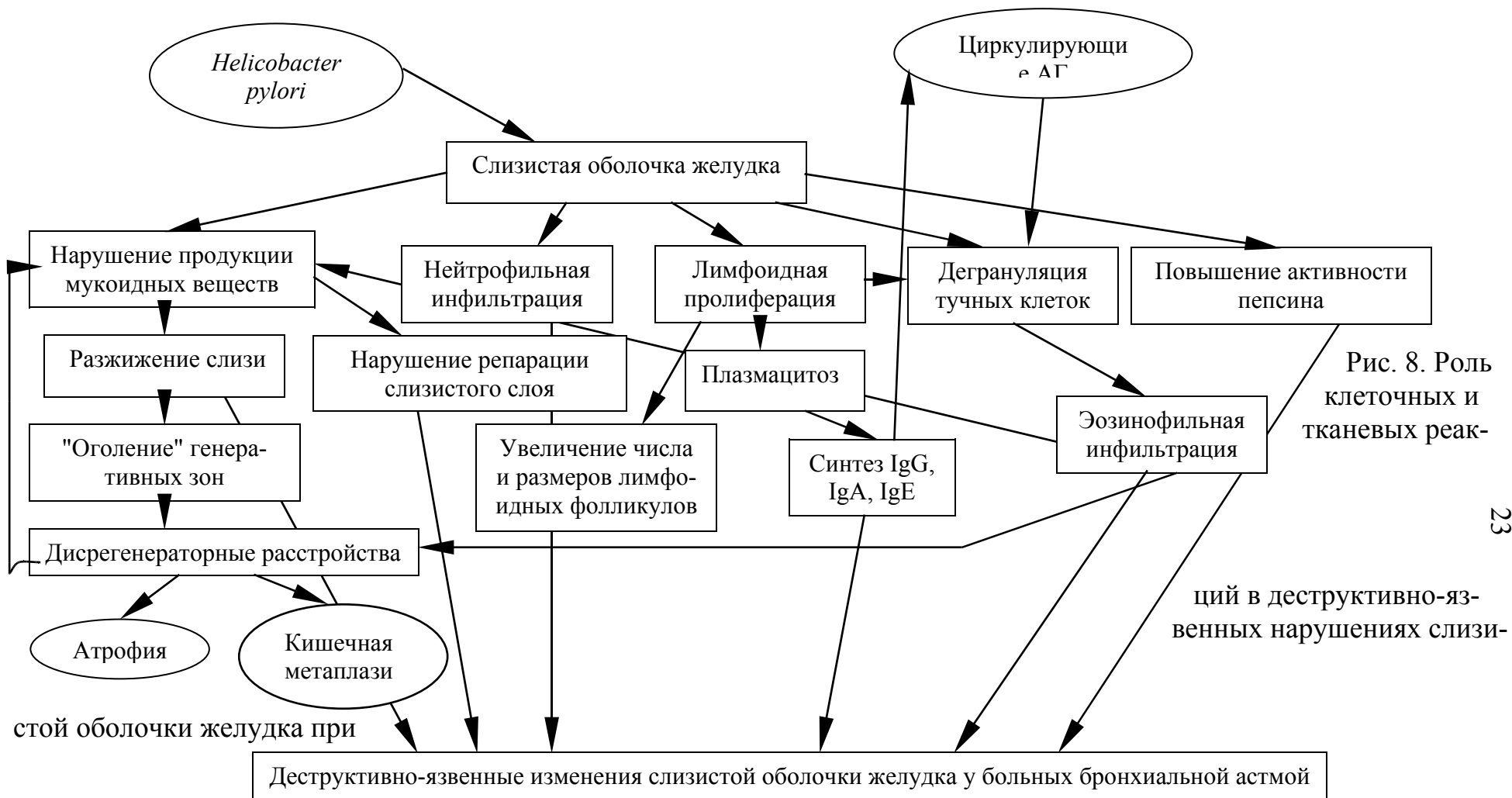


Рис. 8. Роль клеточных и тканевых реакций в деструктивно-язвенных нарушениях слизистой оболочки желудка при бронхиальной астме.

Интересно, что и слабая (1) бактериальная колонизация антрума усиливает шанс утяжеления заболевания в 45,4 раза ($p=0,0000$), что свидетельствует о неблагоприятном значении хеликобактерного заражения в плане прогрессирования астмы. Как показали наши результаты, прогностическую ценность имеет и величина воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО антрума: с увеличением его плотности на 1 клетку шанс перехода СБА в БА тяжелого течения повышается на 0,1% ($p=0,03$).

Утяжеление БА сопровождалось увеличением плазмацитарной инфильтрации в СО антрума, что подтверждается ранговым анализом по Краскелу-Уоллису ($KW=7,32$; $p=0,03$). Более высокими значениями у больных тяжелой БА отличалось и содержание полинуклеарных лейкоцитов, что согласуется с возрастающей *Hp*-колонизацией. Усиления эозинофильной миграции в СО антрума по мере утяжеления астмы не происходило, однако, некоторые показатели (увеличение числа высокогранулированных форм и средней плотности гранул в клетке, повышение количества внутриэпителиальных эозинофилов) могут свидетельствовать о функциональной напряженности этой клеточной популяции при тяжелой БА.

Использование больными тяжелой БА СГК, в суточной дозе не более 15 мг/сут в перерасчете на преднизолон, приводило к некоторому уменьшению выраженности воспалительных изменений в СО. Это проявлялось более низкими значениями полиморфноядерной и плазмацитарной инфильтрации, по сравнению со значениями негормонозависимых пациентов ($p>0,05$). У лиц, использующих в своей терапии СГК, реже встречалась высокая степень хеликобактерной инвазии и выраженная воспалительная инфильтрация в фундальном отделе желудка, хотя *Hp*-инфицированность в СО антрума у них была выше. Это может свидетельствовать об ограничении диффузного распространения хеликобактерной инфекции или о некотором противовоспалительном эффекте гормональной терапии. Одной из вероятных причин уменьшения *Hp*-инфицированности в СО тела желудка является высокая встречаемость у таких больных кишечной метаплазии (тонкокишечного подтипа) - в 50% случаев, в то время как известно, что в метапластически измененном эпителии колонизация *H. pylori* просто невозможна [Аруин Л.И., 1998].

Вероятно, более низкое содержание плазматитов и нейтрофилов у больных гормонозависимой БА можно связать с известным противовоспалительным эффектом глюкокортикоидов (ингибированием высвобождения факторов, стимулирующих гранулоцитопоз и миграцию гранулоцитов и лимфоцитов в очаг воспаления) [Трофимов В.И., 2001; Мачарадзе Д.Ш., 2002]. Однако, уменьшения эозинофильной инфильтрации у пациентов, использующих гормональные препараты, не происходило. Напротив, в антральном отделе их число даже превышало значения негормонозависимых больных БА, увеличено было содержание низкогранулированных форм (рис.9), эозинофилы характеризовались повышенной плотностью гранул в клетке. Все это может свидетельствовать о высокой функциональной активности эозинофильных гранулоцитов, о возможности их цитотоксического действия на слизистую оболочку.

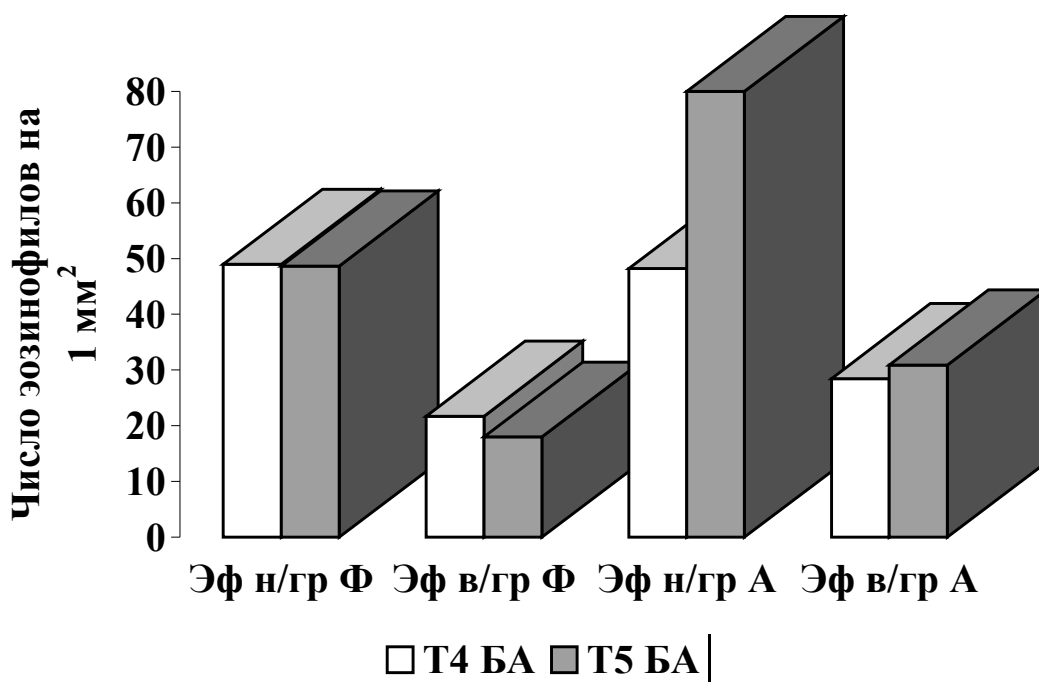
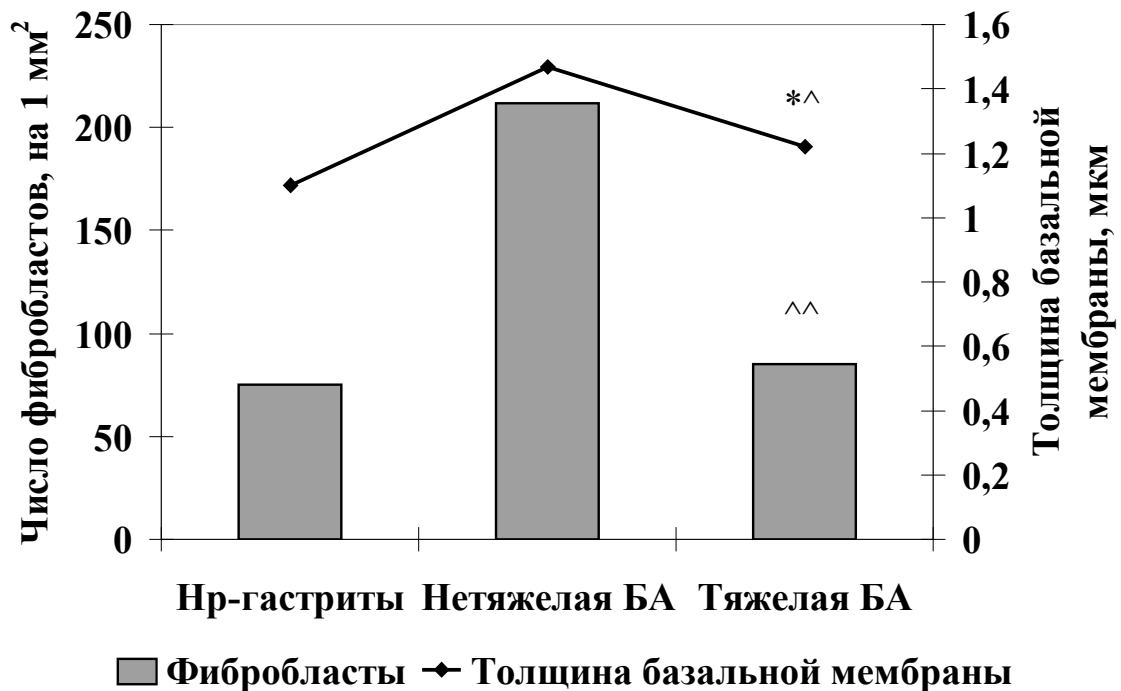


Рис. 9. Плотность распределения низкогранулированных (н/гр) и высокогранулированных (в/гр) эозинофилов в слизистой оболочке фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных негормонозависимой (Т4 БА) и гормонозависимой (Т5 БА) бронхиальной астмой ($p > 0,05$).

Как показал анализ, по мере утяжеления БА происходило уменьшение числа стромальных клеточных элементов - клеток фибробластического ряда и макрофагов, а также толщины базальной мембраны покровно-ямочного эпителия желудка ($KW=11,22$; $p=0,004$) (рис. 10). Полученный факт может свидетельствовать о существовании на ранних стадиях развития БА неких механизмов, способствующих пролиферации пула фибробластов и усиленной продукции ими вещества базальных мембран. Вероятно, это является одним из проявлений повышенной реактивности, имеющей место при астме, или приспособительной реакции, т.к. приводит к созданию определенного барьера от чужеродных агентов, образующихся в процессе пищеварения или хеликобактерной инвазии.

В то же время уменьшение толщины базальной пластинки, наблюдаемое при тяжелой БА, может приводить к повышению ее проницаемости и



проникновению антигенов как в межъямочную строму СОЖ, так и в кровеносное русло. Возможно, это является одним из факторов, способствующих увеличению воспалительных и деструктивных процессов в СОЖ, повышению общего антигенного фона в организме, что поддерживает или стимулирует аллергизацию.

Рис. 10. Содержание фибробластов в собственной пластинке и толщина базальной мембраны покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных легкой и среднетяжелой (нетяжелой) и тяжелой бронхиальной астмой (БА) и пациентов с *Hp*-ассоциированной гастроэнтерологической патологией.

*, *** - знаки статистической значимости различий между показателями больных с бронхиальной астмой и гастроэнтерологической патологией, $p < 0,05$; $p < 0,001$.

^, ^^ - знаки статистической значимости различий между показателями пациентов с тяжелой и нетяжелой бронхиальной астмой, $p < 0,05$; $p < 0,01$.

Аналогичные последствия могут нести и нарушения надэпителиального слизистого слоя и слизепroduцирующей функции, развивающиеся, как показали наши исследования, при утяжелении астмы. Желудочная слизь больных тяжелой БА характеризовалась сниженными гелеобразующими свойствами, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации галактозы и сиаловых кислот ($p < 0,05$), отмечалось уменьшение антиоксидантных и антира-

дикальных свойств пристеночного слоя слизи. При этом в покровно-ямочном эпителии желудка определялось явное угнетение муцинообразования, выразившееся в снижении синтеза кислых гликозаминогликанов ($p < 0,05$), обладающих протективными свойствами.

Таким образом, по нашим данным, взаимоотношения между БА и патологией пищеварительного тракта определяются взаимным отягощением. Наличие атопических состояний в организме предопределяет гиперреактивное состояние MALT-системы, а *Hp*-инфицирование СОЖ инициирует гиперергический воспалительный процесс, способствующий нарушению слизистых барьеров и усилению аллергического фона.

На начальных стадиях развития БА изменения в СОЖ носят в большей степени компенсаторный, гиперергический характер: в ответ на хеликобактерную инвазию увеличивается вязкость желудочной слизи, происходит утолщение базальной мембраны эпителия и сосудов, появляются очаги кишечной метаплазии. Проявлениями усиленной реактивности служат эозинофильно-тучноклеточная инфильтрация и увеличение продукции пепсина, что может стать причиной деструктивных изменений СОЖ даже при легкой форме астмы.

Длительная персистенция *H. pylori* и пролонгированная воспалительная инфильтрация в СОЖ у больных тяжелой БА приводит к более глубоким структурным и функциональным изменениям эпителиоцитов, угнетению в них процесса слизиобразования, истончению базальной пластинки эпителия. Все это значительно нарушает барьерные свойства слизистой оболочки, сопровождается массивным поступлением провоспалительных цитокинов и антигенного материала во внутреннюю среду организма.

Таким образом, инфицированность СО гастроуденальной зоны *H. pylori* можно считать фактором отягощения БА. В пользу такого предположения свидетельствуют клинические исследования S. Subramanian и соавт. [2003], выявившие существенное улучшение респираторных показателей у больных БА после эрадикационной терапии хеликобактериоза.

К факторам, способным ухудшать течение БА, относится также гастроэзофагеальный рефлюкс [Бейтуганова И.М. и соавт., 1998; Барламов П.Н., 2003; Арутюнов А.Г. и соавт., 2004 и др.]. В литературе широко обсуждаются причины и механизмы сочетания этих двух патологий. Большинство исследователей сходятся на мнении о триггерной роли ГЭР в развитии приступов удушья: индуцировании бронхообструкции посредством ирритации желудочным соком окончаний блуждающего нерва в нижней трети пищевода или микроаспирации кислой среды с химической стимуляцией рефлексогенных зон СО бронхов.

По нашим данным, эндоскопические признаки ГЭР имели 46,2% больных БА, большая часть из которых (62%) отличалась тяжелым течением заболевания. Регрессионный анализ подтвердил высокую степень сопряженности тяжелого течения заболевания с наличием желудочно-пищеводного заброса ($X^2=15,05$; $p=0,0005$; точный критерий Фишера ТКФ=0,0005). По нашим данным, формирование недостаточности кардиального сфинктера и ГЭР

увеличивает шанс перехода легкой БА в тяжелую астму в 9,1 раз ($X^2=5,57$; $p=0,02$), а вероятность трансформации среднетяжелой БА в тяжелое течение заболевания повышается в 21,8 раз ($X^2=6,61$; $p=0,01$).

Наличие гастроэзофагеального рефлюкса у больных БА сопровождается определенным набором морфофункциональных нарушений СОЖ: в СО антрального отдела отмечалась более интенсивная хеликобактерная инфицированность и повышенная активность воспалительного процесса, более высокие значения плотности клеточного инфильтрата и содержания эозинофильных гранулоцитов ($p>0,05$). Отличительными особенностями фундального отдела явились высокая частота атрофических изменений (в 31,7% случаев, в 20% - при ГЭР-негативных состояниях) и повышенная выявляемость *H. pylori* (соответственно, 77% и 61%).

Для ГЭР-позитивных больных БА оказалось характерным угнетение секреторной функции желудка, что нашло отражение в уменьшении содержания кислых и нейтральных мукоидных веществ в покровно-ямочных эпителиоцитах, снижении гликозилирования молекул Гп желудочной слизи ($p<0,05$) и уменьшении активности пепсина ($p>0,05$).

Корреляционный анализ показал, что наличие ГЭР у больных нетяжелой БА взаимосвязано с клеточными и тканевыми реакциями, развивающимися в процессе хеликобактерной инвазии, а при тяжелой форме астмы присоединяются последствия интенсивной гормональной терапии. Так, наличие желудочно-пищеводного заброса у пациентов с легкой БА ассоциировалось с высоким значением клеточности в СО антрума ($r=0,583$; $p=0,045$) и содержанием низкогранулированных эозинофилов в фундальной части желудка ($r=0,390$; $p=0,002$). При среднетяжелом течении БА недостаточность кардиального сфинктера сочеталась с увеличением хеликобактерной инвазии ($r=0,343$; $p=0,0001$) и плотности воспалительного инфильтрата ($r=0,713$; $p=0,01$) в СО тела желудка.

В литературе появились сообщения о возможной роли хеликобактериоза в формировании рефлюкс-эзофагита и ГЭР. Имеются данные как о протективном влиянии *H. pylori* на СО пищевода, так и об инициации ими воспалительного процесса вследствие повреждения эпителия [Goldblum J.R., 2002; Шептулин А.А., 2004]. Единичные сведения о вкладе хеликобактерий в развитие ГЭР при астме также не однозначны - от отрицания [Hsu J.Y., 2005] до возможности участия [Subramanian S. et. al, 2003].

В этой связи результаты наших исследований могут стать подтверждением сопряженности ГЭР с хеликобактерным воспалением в желудке, а именно, в фундальной его части, примыкающей к кардии. Видимо, не случайно большинство отличающих БА признаков мы наблюдали в СО тела желудка, особые клеточные и тканевые взаимодействия в котором, формируют структурную основу, способствующую, наряду с другими факторами, формированию ГЭР. В частности, трофические расстройства, сопровождающие хроническое хеликобактерное воспаление, а также дисрегенераторные расстройства в виде атрофии несомненно сказываются на тонусе всех мышечных структур желудка, включая сфинктеры.

Вероятно, вышеобозначенные механизмы развития ГЭР имеют большое значение и при тяжелой форме БА. Однако, прогрессирование болезни и необходимость увеличения медикаментозной нагрузки в целях достижения контроля над заболеванием приводят к появлению ятрогенного компонента в процессе формирования недостаточности кардиального сфинктера. В частности, становление стойкой несостоятельности кардии, сопутствующей тяжело-му течению астмы, может быть связано с миопатическим эффектом системных кортикостероидов [Goh A.Y. et al, 1999; Шмелев Е.И., 2003 и др.], используемых в терапии тяжелой БА. Подтверждением тому явились результаты проведенного нами логрессионного анализа: вероятность возникновения ГЭР была выше в 2,4 раза в группе больных с гормонозависимой БА ($X^2=3,93$; $p=0,047$).

Для выяснения взаимосвязи изменений, происходящих в СО дыхательного и пищеварительного трактов, были изучены морфофункциональные особенности СО бронхов при наличии или отсутствии ГЭР. Показано, что для больных БА, отягощенной желудочно-пищеводным забросом, характерны особые структурные перестройки в бронхиальной стенке, приводящие к усиленной продукции бронхиального секрета. К ним относится увеличение объема бронхиальных желез ($p=0,001$) в подслизистом слое и повышение объемной плотности бокаловидных клеток в покровном эпителии ($p=0,10$) (рис. 11).

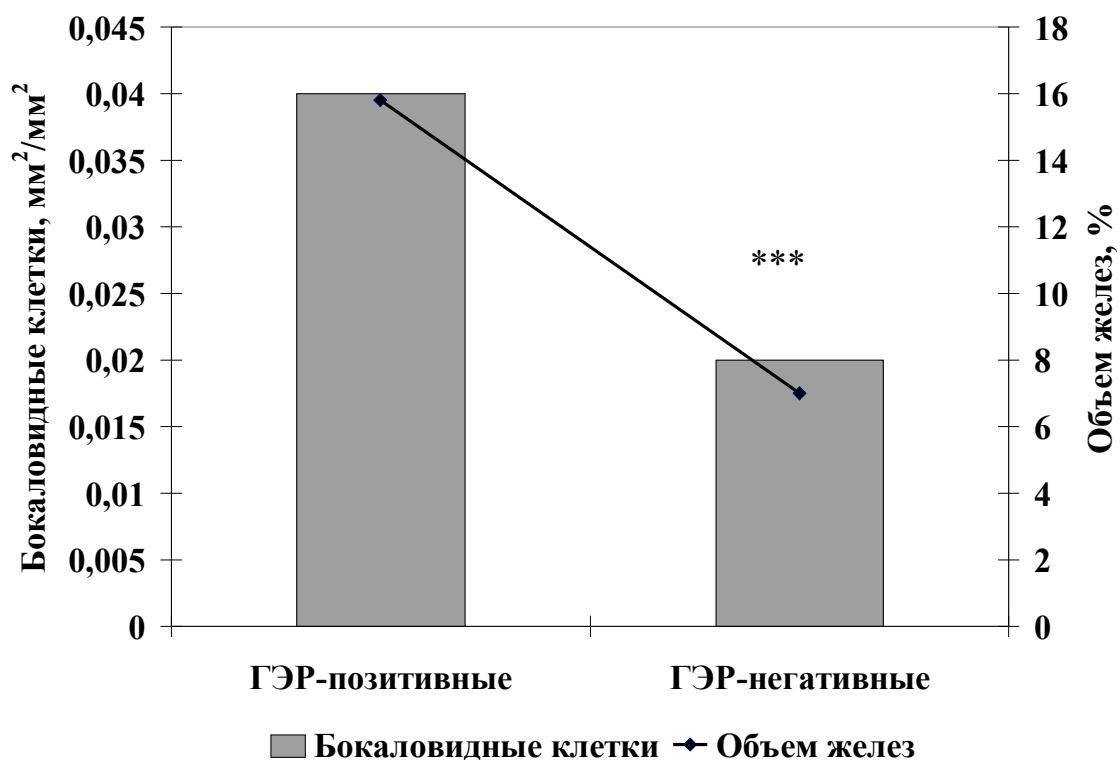


Рис. 11. Объемная плотность бокаловидных клеток и относительный объем желез в бронхиальной стенке у больных бронхиальной астмой с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР-позитивные) и без него (ГЭР-негативные).

*** - достоверность различия в объеме бронхиальных желез у больных сравниваемых групп, $p < 0,001$.

Гистологически это проявлялось в виде бокаловидноклеточной (рис. 12) и железистой гиперплазии (рис.13), расширением просветов слизистых желез, высоким эпителием в отделах с преимущественно серозным секретом и их обструкцией. Параллельное морфологическое исследование СО желудка и бронхов у больного Б., имеющего эндоскопические признаки ГЭР, показало

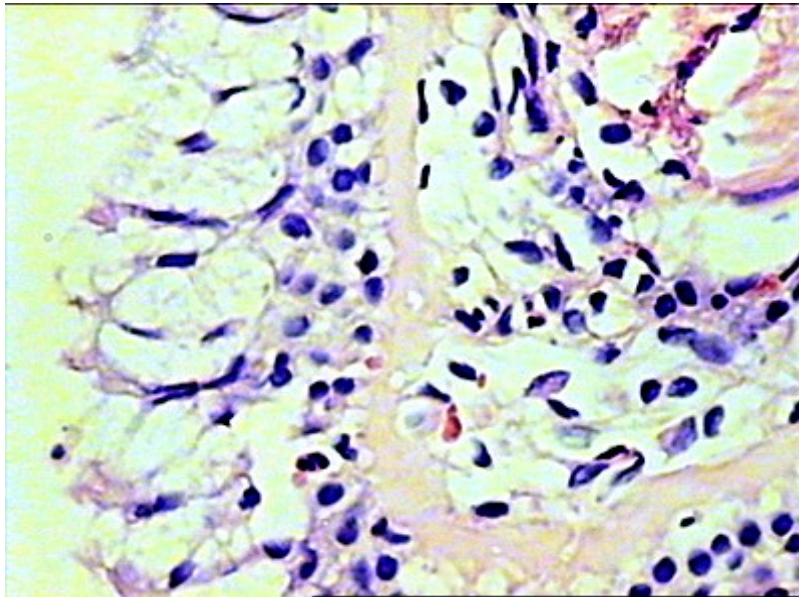


Рис. 12. Слизистая оболочка бронха больной Н., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом. Бокаловидноклеточная гиперплазия, подэпителиальный отек, смешанноклеточная инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином – эозином. Увеличение 370.

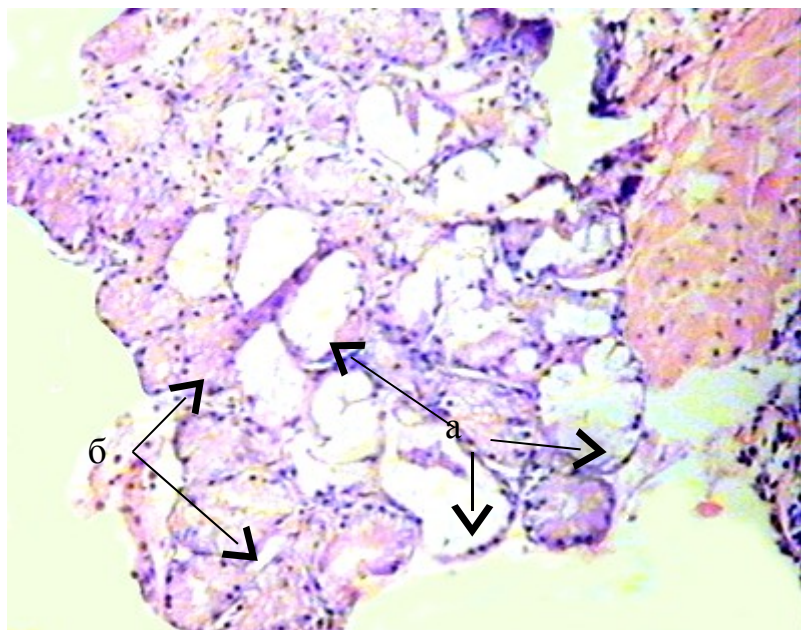


Рис. 13. Фрагмент стенки бронха больного Б., среднетяжелая бронхиальная астма с гастроэзофагеальным рефлюксом. Гиперплазия бронхиальных желез: слизистых (а) и желёз с преимущественно серозным секретом (б). Окраска гематоксилином – эозином. Увеличение 100.

что гипертрофические разрастания бронхиальных желез (рис.13) сочетались у него с хеликобактерным инцированием и выраженной воспалительной инфильтрацией в СО антрального отдела желудка (рис.2), что подтверждает ранее высказанное положение.

Усиленное слизиобразование у больных с ГЭР сочеталось с продукцией более густой слизи, о чем свидетельствует более высокое, по сравнению с ГЭР-негативными пациентами, содержание гексозаминов и суммарной концентрации моносахаров в гидролизатах индуцированной мокроты (рис.14).

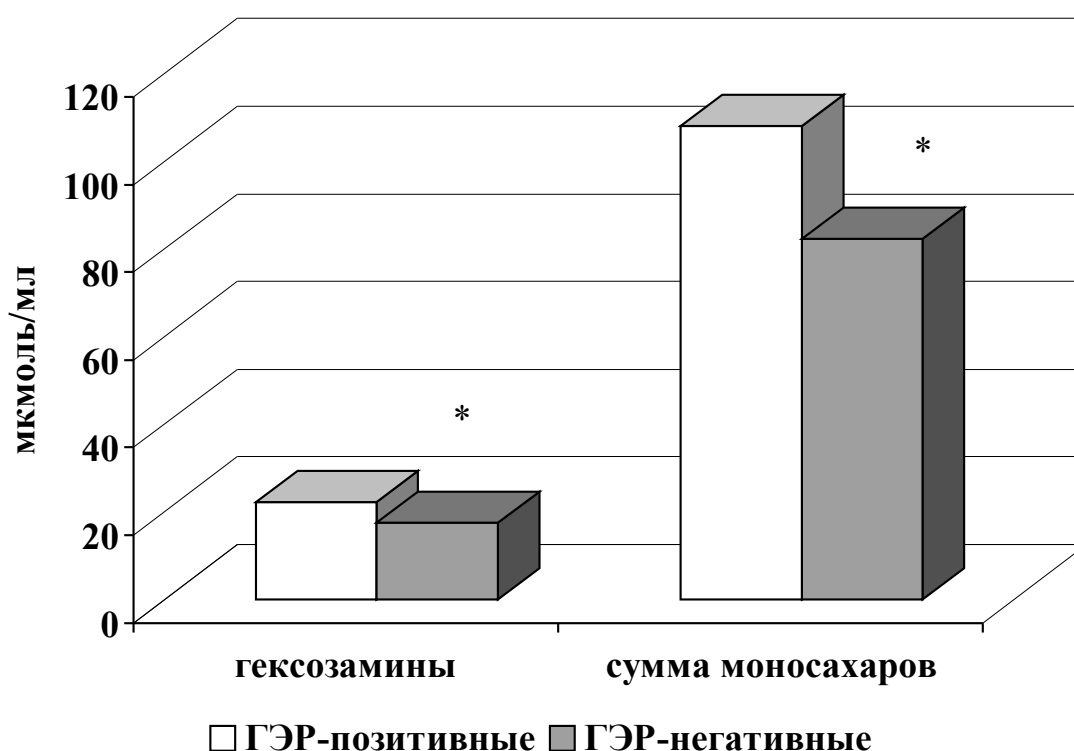


Рис. 14. Сравнительная характеристика биохимического состава индуцированной мокроты больных бронхиальной астмы в зависимости от наличия гастроэзофагеального рефлюкса (* знак статистической значимости различий, $p < 0,05$).

Таким образом, гиперпродукция слизи с усиленными вязко-эластическими свойствами может являться основой для создания obturating слизистых пробок и провоцирования симптомов удушья у ГЭР-позитивных больных БА. При этом стимуляцию слизиобразования в бронхах можно рассматривать как результат раздражения рефлексогенных вагусных зон пищевода желудочным рефлюктом. Становится понятным - почему ГЭР-индуцированная БА может проявляться в виде признаков "ночной" или "кашлевой" астмы. Действительно, частота эпизодов ГЭР возрастает в ночное время, а образующаяся бронхиальная слизь обладает раздражающим рецепторы действием, что и приводит к ночным приступам кашля или удушья.

Состав клеточного инфильтрата в бронхиальной стенке у пациентов с ГЭР и без него значимо не различался, однако, можно отметить более высокую плотность гранул в цитоплазме эозинофилов ($p=0,01$) и сниженное число их низкогранулированных форм у ГЭР-позитивных больных астмой ($p=0,06$), что может стать косвенным свидетельством меньшего значения атопических механизмов при ГЭР-индуцированной астме.

Цитологическое исследование бронхиальной слизи продемонстрировало, что для больных БА, отягощенной ГЭР, были характерны более низкие значения цитоза мокроты ($p=0,005$). Обеспечено это было меньшим содержанием альвеолярных макрофагов ($p=0,005$) и лимфоцитов ($p=0,07$). Такой феномен, возможно, связан с нарушением дренажной функции бронхов вследствие сгущения слизи и уменьшения поступления макрофагов из респираторных отделов. Не исключена в связи с этим возможность разрушения клеток в пристеночном слое слизи. Это находит подтверждение в выявленном нами более высоком содержании нуклеиновых кислот в мокроте у пациентов с признаками гастроэзофагеального рефлюкса.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что существенную роль в развитии гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой может играть хронический гиперергический *Hp*-ассоциированный воспалительный процесс в фундальном отделе желудка с вовлечением зоны кардиального отверстия пищевода. Возникающие при этом клеточные реакции существенно нарушают паренхиматозно-стромальные взаимоотношения и, в том числе, трофику, что ведет к функциональным расстройствам в регионе поражения. В области сфинктера эти нарушения могут возникать и в мышечном слое, приводя к изменению тонуса миоцитов дистального пищеводного жома. Атонические расстройства и недостаточность кардиального сфинктера могут быть вызваны и атрофическими изменениями в слизистой оболочке кардии, а также используемыми в базисной терапии БА системными кортикостероидами.

Эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса инициируют рефлекторный ответ на раздражение желудочным содержимым вагусных рецепторов СО пищевода и передачу возбуждения по эфферентным парасимпатическим путям в бронхи. Вероятно, возникающая при этом стимуляция слизеобразования постепенно сменяется гиперпродукцией слизи, что опосредуется через гипертрофические разрастания железистой ткани и гиперплазию бокалоцитов, а также увеличение объема самих glanduloцитов. Структурные изменения сочетаются с нарушением процесса слизеобразования - синтезируются высокогликозилированные Гп. Образующаяся бронхиальная слизь отличается усиленными вязко-эластическими свойствами, что способствуют образованию обтурирующих пробок и провоцирует приступ удушья (рис. 15).

Несмотря на то, что нами получены достаточно убедительные доказательства причастности хеликобактериоза и индуцированных им реакций к усилению тяжести течения астмы, трудно представить возможность непосредственного, прямого участия *Helicobacter pylori* в структурно-функциональных нарушениях бронхиальных путей при бронхиальной астме. Тем не менее нельзя исключить вероятность опосредованного влияния возникающих в СОЖ изменений на происходящие в стенке бронхов процессы.



Рис. 15. Морфофункциональные аспекты сопряженности патологии верхних отделов пищеварительного тракта и бронхиальной астмы.

Так, хроническая, вялотекущая *Нр*-инфекция, вызывая прогрессирование сочетающихся с ней болезней пищеварения, может индуцировать нарушение функциональной активности иммунной системы [Хаитов Р.М., 2003]. Кроме этого, в настоящее время доказана взаимосвязь иммунокомпетентной ткани желудочно-кишечного тракта и других систем, обладающих местной секреторной функцией - бронхолегочной, мочеполовой и др. [Сапроненков П.М., 1987; Хаитов Р.М., 1998; Лазебник Л.Б., 2004]. Эта ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная ткань (MALT-система) является не только местным защитным барьером, но и существует как единая структура, объединенная рециркулирующими лимфоцитами, в том числе, эффекторными клетками. Возможно, это и создает основу для дополнительной стимуляции лимфоидной ткани в бронхиальном дереве при ее *Нр*-индуцированной активации в СО желудка. Или, напротив, создания гиперергического состояния (лимфоидной пролиферации и активации) в желудочно-кишечном тракте при развитии атопического процесса в респираторных путях, тем более что речь идет о системах с общим эмбриональным происхождением.

На примере бронхиальной астмы, эти межсистемные взаимоотношения нашли отражение в форме лимфоплазмацитарной и эозинофильной инфильтрации в СО желудка при *Нр*-негативных состояниях. Другим проявлением могла бы стать индукция аллергического воспаления в бронхах при обострении *Нр*-гастрита, связанная с поступлением в системный кровоток многочисленных медиаторов, цитокинов и факторов роста, а также "активированных" лимфоцитов.

О сопряженности процессов, происходящих в желудочно-кишечном и респираторном каналах при бронхиальной астме, свидетельствуют также тесные корреляционные связи между распределением одноименных клеток в СО этих систем. Аналогично результатам С.И. Эрдес [2002], полученных при исследовании детей, больных БА, нами выявлены взаимосвязи между количеством дегранулированных эозинофилов, инфильтрирующих собственные пластинки СО бронхов и фундального отдела желудка ($r=0,596$; $p=0,03$). О том, что эти гранулоциты не только принадлежат к одной популяции, но и находятся в одинаковой фазе функциональной активности, продемонстрировала высокая степень связи между значениями средней плотности гранул в этих клетках ($r=0,894$; $p=0,01$).

Если исходить из того, что одним из признаков обострения бронхиальной астмы является увеличение числа эозинофилов в бронхиальной слизи [Twaddel S.H., 1996; Авдеев С.Н. и др., 1998; Самсонова М.В., 1998 и др.], то прямые корреляции между количеством этих эффекторных клеток в мокроте и плотностью инфильтрата в СО фундального отдела желудка ($r=0,744$; $p=0,03$) могут говорить о параллелизме происходящих в слизистых оболочках бронхов и желудка процессах. В пользу такого утверждения свидетельствуют и связи между содержанием эозинофильных гранулоцитов в бронхиальном секрете и их числом в собственной пластинке слизистой оболочки ($r=0,783$; $p=0,02$) и внутри эпителия желудка ($r=0,533$; $p=0,03$).

Свидетельством взаимосвязи тканевых реакций, происходящих в бронхах и желудке при бронхиальной астме, могут стать выявленные тесные отрицательные ассоциации между величиной толщины базальной мембраны покровного эпителия бронхов и аналогичным показателем покровно-ямочного эпителия фундального ($r=-0,900$; $p=0,001$), а также антрального ($r=-0,800$; $p=0,005$) отделов желудка. Они не только демонстрируют, что утолщение *lamina reticularis* бронхиального эпителия происходит параллельно с уменьшением толщины подэпителиальной пластинки СО желудка, но и могут свидетельствовать о том, что изменение этих показателей связано с течением основного заболевания. Подтверждением являются отрицательные корреляции величины базальной мембраны покровного эпителия желудка с тяжестью течения БА ($r=-0,524$; $p=0,02$) и стажем заболевания ($r=-0,513$; $p=0,03$).

Таким образом, сопряженность поражения респираторного тракта и пищеварительного канала (СО желудка) при бронхиальной астме обусловлена взаимным влиянием и усилением возникающих или происходящих в них процессов. Аллергический характер клеточных реакций в бронхиальных путях способствует активации MALT-системы и расселению эффекторных клеток в слизистые оболочки ЖКТ, что стимулирует функциональную активность паренхиматозных и стромальных клеток (слизеобразование, пепсиногенез, коллагеногенез) и усиливает интенсивность адаптивных реакций в СО пищеварительного тракта. Внешние воздействия (хеликобактериоз) на СОЖ сопровождаются гиперертрофированной реакцией в виде снижения протективных свойств СО и возникновения деструктивно-язвенных поражений. Это, в свою очередь, повышает поступление аллергенов во внутреннюю среду организма и может стимулировать атопический процесс в бронхах. Вовлечение кардиальной зоны желудка в *Hp*-ассоциированный воспалительный процесс способствует формированию ГЭР, что активизирует структурную перестройку бронхиальной стенки (рис. 15).

Выводы

1. Для всех больных бронхиальной астмой характерны морфологические признаки хронического диффузного гастрита, ассоциированного с инфицированием *Helicobacter pylori* - в антральном отделе в 93,8% в фундальном - в 66,7% случаев. Клеточные и тканевые реакции в слизистой оболочке желудка при астме выражены в большей степени, чем у пациентов с *Hp*-ассоциированными гастритами без атопии, что проявляется увеличением плотности воспалительного инфильтрата (в том числе, гистиомакрофагальных элементов, плазмацитов и полинуклеарных лейкоцитов) и высокой частотой дисрегенераторных расстройств (атрофии и кишечной метаплазии).
2. Интенсивность клеточных и тканевых реакций в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой определяются степенью хеликобактерной инфицированности: усиление бактериальной колонизации сопровождается увеличением плотности воспалительного инфильтрата и числа плазмацитов и гранулоцитов в собственной пластинке.

3. Структурно-функциональные нарушения, связанные с распространением хеликобактерий на фундальную часть желудка и кардию, способствуют развитию гастроэзофагеального рефлюкса. Формирование гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой связано с дисфункциональными нарушениями нижнего пищеводного сфинктера, вызванными, в том числе, *Нр*-ассоциированными воспалительными и атрофическими изменениями в области кардиального отверстия. При тяжелой бронхиальной астме развитию недостаточности кардии способствует использование системных кортикостероидов.
4. Процесс слизиобразования в желудке у больных бронхиальной астмой зависит от степени инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*, степени тяжести астмы и наличия гастроэзофагеального рефлюкса. Хеликобактерная инвазия сопровождается компенсаторным увеличением гликозилирования гликопротеинов желудочной слизи и ее сгущением, но на фоне астмы происходит угнетение продукции нейтральных и сульфатированных мукоидных веществ в покровно-ямочных эпителиоцитах желудка и снижение содержания галактозы в составе гликопротеинов желудочной слизи, достигающие максимальной выраженности у больных с тяжелой бронхиальной астмой и пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом.
5. Инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и формирование гастроэзофагеального рефлюкса способствуют развитию тяжелой бронхиальной астмы. Тяжелая бронхиальная астма сопряжена с увеличением микробной колонизации, активности воспаления и интенсивности воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке фундального отдела, а также с наличием недостаточности кардиального сфинктера желудка.
6. Высокая распространенность деструктивно-воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой связана с гиперергической реакцией на хеликобактерную инвазию, снижением гелеобразующих свойств и антирадикальной активности желудочной слизи, угнетением слизиобразующей функции эпителиоцитов желудка, муколитическим и цитолитическим воздействием клеток воспалительного инфильтрата, пепсина, хеликобактерий и образующихся при этом свободных радикалов. Утяжеление астмы сопровождается ростом агрессивных факторов воздействия на слизистую оболочку и снижением ее протективных свойств.
7. Применение больными тяжелой бронхиальной астмой системных глюкокортикоидов (в дозе не более 15 мг/сут в расчете на преднизолон) не снижает высокой плотности эозинофильного инфильтрата в слизистой оболочке антрума, что может стать причиной эрозивно-язвенных повреждений в желудке.
8. Развитие гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой сопровождается усилением продукции густой бронхиальной слизи, что способствует бронхообструкции и возникновению ночных приступов уду-

шья и кашля. Закрепление этих изменений на структурно-функциональном уровне (гипертрофия бронхиальных желез и бокаловидноклеточная гиперплазия в бронхах, увеличение вязко-эластических свойств слизи) лежит в основе сопряженности гастроэзофагеального рефлюкса с тяжелой астмой.

9. Клеточные и тканевые реакции в слизистой оболочке пищеварительного и респираторного трактов взаимосвязаны: прямые корреляционные зависимости существуют между числом эозинофилов в индуцированной мокроте и плотностью воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке фундального отдела, а также между содержанием дегранулированных эозинофилов, локализующихся в этих слизистых; отрицательными ассоциациями связаны значения толщины базальной мембраны бронхиального и желудочного эпителия.
10. Высокая частота встречаемости гастродуоденальной патологии при бронхиальной астме определяется взаимно отягчающим влиянием этих заболеваний друг на друга. Бронхиальная астма определяет гиперреактивное состояние слизистой оболочки желудка, проявляющееся в высокой лимфопазматитарной инфильтрации, в усиленной воспалительной реакции на *Helicobacter pylori*, в повышенной активности пепсина, что приводит к деструктивным повреждениям желудка. Снижение протективных свойств слизистой оболочки желудка, возникающее в процессе хеликобактерного воспаления, а также формирование недостаточности кардиального сфинктера способствуют более тяжелому течению бронхиальной астмы.

Рекомендации для внедрения в практику

1. Рекомендовать регулярное исследование слизистой оболочки желудка, в том числе фундального отдела, у больных тяжелой бронхиальной астмой на предмет наличия и степени хеликобактерной инвазии, с дальнейшим назначением адекватной эрадикационной терапии ввиду триггерной роли *Helicobacter pylori*-инфекции в формировании гастроэзофагеального рефлюкса.
2. Ввести в план обследования больных тяжелой бронхиальной астмой гастроэнтерологическое обследование с прицельным выявлением гастроэзофагеального рефлюкса в связи с высокой сопряженностью тяжелой астмы с недостаточностью кардиального сфинктера и усилением морфологических изменений в слизистой оболочке желудка.
3. При назначении пероральных гормональных средств в терапии тяжелой бронхиальной астмы учитывать фактор увеличения риска формирования гастроэзофагеального рефлюкса, а также сохранения у таких больных высокой эозинофилии в слизистой оболочке желудка, и, по мере возможности, снижать объем системных кортикостероидов.
4. Рекомендовать использование лекарственных средств, способствующих разжижению бронхиального секрета, в терапии тяжелой бронхиальной астмы, осложненной гастроэзофагеальным рефлюксом, в связи с усилением у таких больных слизиобразования и продукции бронхиальной слизи с повышенными вязко-эластическими свойствами.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. - 1998.- №2.- С. 59-63 (соавторы: Волкова Л.И., Саликаева Ю.О., Геренг Е.А., Полторацкий А.Н.).
2. Клинико-морфологические сопоставления при бронхиальной астме // Материалы 8-го национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва: Медгиз, 1998.- С. 16 (соавторы: Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р.).
3. Цитоморфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите // Материалы 9-го национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва: Медгиз. - 1999. - С. 14 (соавторы: Будкова А.А., Волкова Л.И., Будков С.Р.).
4. Эффективность бенакорта при бронхиальной астме // Материалы 9-го национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва: Медгиз. - 1999. - С. 13 (соавторы: Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р.).
5. Clinical-morphologic comparisons in bronchial asthma patients // Eur. Respir. J. Abstracts. E.R.S. Annual Congress. Madrid, Spain. - 1999. - Vol. 14. - P. 716. (co-authors: Volkova L.I., Boudkova A.A., Boudkov S.R.).
6. Морфофункциональный статус эозинофилов у больных атопической бронхиальной астмой // Мат-лы межрегиональной научной конференции Сибири и Дальнего Востока. - Томск: Изд-во СГМУ. - 1999. - С. 175-177 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Саликаева Ю.О.).
7. Цитологическая характеристика индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // В сб. научных трудов морфологов России, посвященных 70-летию А.И. Рыжова: Актуальные вопросы экспериментальной морфологии - Томск: Изд-во СГМУ. - 1999. - С. 134-136 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Волкова Л.И., Боярко В.В.).
8. Эффективность фликсотида у больных атопической бронхиальной астмой // Пульмонология.- 2000.- №3. - С. 73-76 (соавторы: Волкова Л.И., Саликаева Ю.О., Геренг Е.А. и др.).
9. Сравнительная характеристика клеточного состава индуцированной мокроты и бронхо-альвеолярного лаважа у больных атопической бронхиальной астмой // Вестник СГМУ - Томск. - 2000. - №1. - С. 59-62 (соавторы: Суходоло И.В., Геренг Е.А., Сергиенко О.С. и др.).
10. Complex estimation of efficiency of budesonid in management of bronchial asthma // Eur. Respir. J. Abstracts E.R.S. Annual Congress. Florence, Italy. - 2000. - Vol. 16. - P. 339 (co-authors: Volkova L.I., Boudkova A.A., Boudkov S.R.).
11. Морфометрическая характеристика слизистой бронхов при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. Приложение 1. - С. 100-102 (соавторы: Волкова Л.И., Будкова А.А., Суходоло И.В., Будков С.Р.).

12. Морфофункциональная характеристика эозинофилов крови у больных атопической бронхиальной астмой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. Приложение 1. - С. 107-109 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Саликаева Ю.О., Волкова Л.И.).
13. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - № 12,13. - С. 216 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Суходоло И.В., Плеханова Е.В.).
14. Сравнительная морфофункциональная характеристика эозинофилов крови и индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой // Сб.: Актуальные проблемы медицинской биологии. - Томск: СГМУ. - 2002. - С. 50-52 (соавторы: Суходоло И.В., Геренг Е.А., Огородова Л.М. и др.).
15. Морфологическая характеристика слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных бронхиальной астмой и язвенной болезнью // Сб. научных трудов морфологов России: Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. - Томск: СГМУ. - 2002. - С. 216-217 (соавторы: Суходоло И.В., Чернявская Г.М.)
16. Сравнительная морфологическая характеристика бронхиальных биопсий у больных хроническими заболеваниями легких // Сб. научных трудов морфологов России: Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. - Томск. - 2002. - С. 223-225 (соавторы: Суходоло И.В., Геренг Е.А., Кобякова О.С. и др.).
17. Морфологическая характеристика бронхобиоптатов при хронических заболеваниях легких // Сб. научных трудов: Современные аспекты биологии и медицины. - Томск: СГМУ. - 2002. - С. 38-39 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Кобякова О.С., Чернявская Г.М.).
18. Инфицированность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных бронхиальной астмой // Педиатрия. - 2002, приложение №2. - С. 112 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Плеханова Е.В.).
19. Cellular structure of induced sputum and bronchial brush bioplates in asthma // Eur.Respir. J.: Abstrats E.R.S. -Annual Congress. Stockholm. - 2002. - Vol.20. - P. 416 (co-authors: Volkova L.I., Pol'shcha N.G.).
20. Влияние применения системных глюкокортикоидов на возникновение и течение язвенной болезни при бронхиальной астме // Материалы 30-й конференции гастроэнтерологов. - Смоленск: Изд-во СМА. - 2002. - С. 527-531 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Плеханова Е.В. и др.).
21. Сравнительная цитологическая характеристика индуцированной мокроты, бронхиальных смывов и биопсий слизистой оболочки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом // Сибирский медицинский журнал. - 2002. - №1-2. - С. 8-11 (соавторы: Суходоло И.В., Геренг Е.А., Саликаева Ю.О. и др.).
22. Влияние длительной терапии системными глюкокортикостероидами на возникновение и течение язвенной болезни при бронхиальной астме //

- Клиническая медицина. - 2003. - №2. - С. 41-45 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А).
23. Биохимический состав слизи желудка у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - №1. - С. 95-96 (соавторы: Кривова Н.А., Суходоло И.В., Носенко К.А. и др.).
 24. Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с бронхиальной астмой // Сибирский медицинский журнал. - 2003. - Т.18, №1. - С. 17-21 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Суходоло И.В., Плеханова Е.В.).
 25. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести // Сб. научных трудов: Актуальные проблемы морфологии. - Красноярск: Изд-во КГМА. - 2003. - С. 155-156 (соавтор: Носенко К.А.),
 26. Корреляционный анализ цитологических показателей индуцированной мокроты и лаважной жидкости у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // Сибирский медицинский журнал. - 2003. - Т.18, №3. - С. 38-41 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И. В., Кобякова О.С. и др.).
 27. О роли *Helicobacter pylori* инфекции в патогенезе хронического диффузного гастрита у больных бронхиальной астмой различного генеза // Сибирский медицинский журнал. - 2003. - Т.18, №3. - С. 42-45 (соавторы: Суходоло И.В., Носенко К.А.).
 28. Cytomorphologic assessment of anti-inflammatory efficacy of inhalation budesonid in bronchial asthma // Eur. Respir. J.: Abstracts E.R.S. Annual Congress. Vienna, Austria. - 2003. - Vol. 22. - P. 589 (co-authors: Polshcha N., Volkova L., Pourlic K.)
 29. Bronchial brush-biopsies cytograms in different etiology of COPD exacerbation // Eur.Respir.J.: Abstracts E.R.S. Annual Congress. Vienna, Austria. - 2003. - Vol. 22. - P. 2897 (co-authors: Nesterovich S., Bucreeva E., Dementieva E.).
 30. Патогенетические основы формирования и особенности течения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2003. - Т. 16 -17.- С. 59-61 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И.)
 31. Корреляционный анализ показателей индуцированной мокроты и лаважной жидкости у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // Сб. трудов межрегиональной научной конференции, посвященной 100-летию С.П. Карпова. - Томск: СГМУ. - 2003. - С. 121-122 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Кобякова О. С.).
 32. О роли *Helicobacter pylori* - инфекции в патогенезе хронического диффузного гастрита у больных бронхиальной астмой // Сб. трудов межрегиональной научной конференции, посвященной 100-летию С.П. Карпова. - Томск: СГМУ. - 2003. - С. 33-35(соавторы: Суходоло И.В., Носенко К.А., Савенкова Н.В.).
 33. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме (клинические и морфологические аспекты) //

- Терапевтический архив. - 2004. - №1. - С. 58-62 (соавторы: Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Суходоло И.В.).
34. Сравнительная характеристика эозинофилов крови и индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой // В сб.: Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии, гистогенез и регенерация тканей. - С.-Пб: Изд-во ВМА. - 2004. - С. 99 - 100 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М., Кобякова О.С.).
35. Characteristics of bronchial mucous membrane morphological picture in bronchial asthma depending on its duration // Eur. Respir. J. Abstracts E.R.S. Annual Congress. - Glasgow. - 2004. - Vol. 24. - P. 692. (co-authors: Polshcha N., Volkova L., Eremina T., Kosik T.)
36. Местные клеточные реакции в слизистой оболочке бронхов при хронических заболеваниях легких // М-лы конференции "Клинико-морфологические аспекты общепатологических процессов при социально значимых заболеваниях". - Новосибирск: Изд-во Медиа. - 2004. - С. 89-91 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Червякова М.Б.).
37. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой // М-лы конференции "Клинико-морфологические аспекты общепатологических процессов при социально значимых заболеваниях". - Новосибирск: Изд-во Медиа. - 2004. - С. 141- 143 (соавторы: Суходоло И.В., Носенко К.А.).
38. Сравнительная характеристика эозинофилов крови и индуцированной мокроты при бронхиальной астме // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. - 2004. - Т. 137, № 1. - С. 59 - 61 (соавторы: Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М. и др.).
39. Функциональное состояние слизистой оболочки желудка при бронхиальной астме: гистохимическая и биохимическая характеристика пристеночного слизистого слоя желудка // Росс. ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. XV, №1. - С. 105 (соавторы: Носенко К. А., Кривова Н. А., Суходоло И.В.).
40. Нарушение функциональной морфологии слизистой оболочки желудка как фактор риска утяжеления бронхиальной астмы // Росс. ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. XV, №1. - С. 105 (соавторы: Огородова Л.М., Суходоло И. В., Безляк В.В., Польща Н.Г.).
41. О роли хеликобактериоза в морфофункциональных нарушениях слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой // Росс. ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. XV, №1. там же. - С. 105 (соавторы: Суходоло И.В., Носенко К.А., Огородова Л.М., Заева О.Б.).
42. Способ диагностики хеликобактериоза. Патент на изобретение RU №2154821 С2, Бюлл. №. 23. 20.08.2000 (соавторы: Сальников А.В., Суходоло И.В., Кривова Н.А.).

Список сокращений

- АОА - антиоксидантная активность
АРА - антирадикальная активность
БА - бронхиальная астма

Гп - гликопротеин

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

СГК - системные глюкокортикоиды

СО - слизистая оболочка

СОЖ - слизистая оболочка желудка

ТК - тучные клетки

Эф - эозинофилы

Hp (H. pylori) - Helicobacter pylori

MALT - лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками