

На правах рукописи

**Чернявская Галина Михайловна**

**ПОРАЖЕНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ  
СИСТЕМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ  
(КЛИНИЧЕСКИЕ И  
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

**14.00.05 – внутренние болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

Томск – 2004.

**Работа выполнена** в Сибирском государственном медицинском университете МЗ РФ, в ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор Белобородова Э.И.

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор Тепляков А.Т.  
доктор медицинских наук, профессор Зеневич М.В.  
доктор медицинских наук Бородулина Е.В.

**Ведущая организация** – Новосибирская государственная медицинская академия (г. Новосибирск)

**Защита состоится** «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2004г. в \_\_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 в Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (пр. Ленина, 107).

**Автореферат разослан** «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2003г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, профессор Тюкалова Л.И.

**Актуальность.** В последнее десятилетие рост заболеваемости бронхиальной астмой и тяжесть ее течения выделили данную патологию в проблему мирового масштаба (Чучалин А.Г., 2002). Отмечена высокая распространенность сочетанного поражения нескольких органов и систем при БА. Заболевания гастродуоденальной зоны диагностируются у 40-90% больных БА и являются наиболее часто встречающейся внелегочной висцеральной патологией, вносящей существенный вклад в формирование ситуации взаимоотношения (Бирг Н.А., 1985, 1991; Краснова Л.В. и соавт., 1992; Петрова М.А. и соавт., 1998; Калинина Е.П. и соавт., 1994; Колганова Н.А. и соавт., 1996; Кириллов С.М., 1997; Ломоносов А.В., 1998; Чучалин А.Г., Бейтуганова И.М., 1999; Эрдес С.И., 2001).

В последние годы интерес к этой проблеме существенно повысился, однако, до настоящего времени особенности поражения ГДЗ при БА недостаточно исследованы как пульмонологами, так и гастроэнтерологами и единый взгляд на механизмы развития и подходы к лечению отсутствуют (Гембицкий Е.В. и соавторы, 2000). Доминирует мнение о том, что в большинстве случаев патология гастродуоденальной системы патогенетически не связана и лишь 25% заболеваний имеют патогенетическую связь с БА (Ломоносов А.В., 1998 г.; Бейтуганова И.М., 1999). Такой подход не учитывает тесное взаимоотношение слизистых дыхательной системы и верхнего этажа желудочно-кишечного тракта, объединенных общностью эмбрионального развития, кровоснабжения, нейрогуморального обеспечения, имеющих единую иммунологическую основу, филогенетически обусловленное морфологическое сходство и универсальность строения и реакций (Непомнящих Г.И., 1996; Кононов А.В. и соавт., 1993; Wallaert V., 1998, Caffarella C., 2000). В большинстве работ рассматриваются, как правило, отдельные аспекты проблемы, а работ по комплексному изучению клинико-функционально-морфологического состояния гастродуоденальной системы с позиции течения общего патологического процесса во взаимосвязи с течением БА в доступной литературе мы не нашли.

Малочисленны работы по изучению патоморфологических особенностей поражения ЭГДЗ у больных БА (Краснова Л.В. и соавторы, 1992г; Петрова М.А. и соавторы, 1992, 1998; Чучалин А.Г. и соавторы, 1998; Колганова Н.А. и соавторы, 1997; Калинина Е.П., 1996). Сообщения о характере гастродуоденальной патологии при БА носят преимущественно констатационный, описательный характер и базируются на данных клинических и эндоскопических методов исследования. Вместе с тем, гастроинтестинальные поражения при БА не имеют специфических клинических и эндоскопических особенностей и для решения вопроса о характере и механизмах формирования требуются специальные морфологические и иммунологические методы изучения. Требуется дальнейшего уточнения вопрос о роли *H. pylori* в развитии патологии гастродуоденальной системы при БА.

Одним из наиболее интересных вопросов, касающихся терапии сочетанной патологии, является проблема обоснования использования системных глюкокортикостероидов. Она обусловлена тем, что, с одной стороны, существует общепринятое представление об ульцерогенном действии СГК и связанное с этим противопоказание к назначению данной группы препаратов при эрозивно-язвенных поражениях ГДЗ, а, с другой – высокой частотой эрозивно-язвенных поражений ГДЗ при БА. Несмотря на важность проблемы, данные литературы о влиянии СГК-терапии на формирование и течение гастродуоденальной патологии у больных БА малочисленны и противоречивы (Кирилов С.М., 1997, Ломоносов А.В., 1998, Филоретова Л.П., 2001, Fitzsimons R., 1988, Jacqz – Aigrain E., 1999).

Не изучены многие частные вопросы гастродуоденальной патологии при БА, касающиеся патогенетических механизмов формирования и особенностей течения, что не позволяет максимально индивидуализировать лечение и повысить его эффективность.

**Цель работы:** изучить клинико-функционально-морфологическое состояние и возможные механизмы поражения гастродуоденальной системы при экзогенной бронхиальной астме, а также разработать эффективные диагностические и лечебные мероприятия с учетом полученных данных.

**Задачи:**

1. Изучить особенности клинических проявлений патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных экзогенной формой бронхиальной астмы;
2. Изучить структуру патологии эзофагогастродуоденальной системы у больных экзогенной формой бронхиальной астмы с учетом степени тяжести заболевания и принимаемой системной стероидной терапии;
3. Исследовать функциональное состояние слизистой оболочки желудка и оценить роль кислотно-пептического фактора и нарушений механизмов местной системы защиты (изменения биохимического состава желудочной слизи, местных гуморальных факторов) в формировании гастродуоденальной патологии при БА;
4. Изучить морфологическое состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных экзогенной БА разной степени тяжести;
5. Определить морфофункциональные особенности течения *Helicobacter pylori*-ассоциированного инфекционного процесса и оценить динамику воспалительных изменений слизистой оболочки желудка при проведении антихеликобактерной терапии у больных бронхиальной астмой;
6. Изучить влияние терапии системными глюкокортикостероидами на морфологическое состояние, местные факторы защиты слизистой оболочки желудка, а также на формирование и течение эзофагогастродуоденальной патологии при бронхиальной астме;

7. Выяснить возможные патогенетические механизмы формирования, особенности клинических проявлений и течения гастродуоденальной патологии (язвенная болезнь, эрозивные поражения) при экзогенной бронхиальной астме в условиях их сочетания и взаимовлияния, а также разработать эффективные диагностические и лечебные мероприятия с учетом полученных данных;

### **Научная новизна**

Разработана концепция формирования гастродуоденальной патологии при бронхиальной астме. Применен комплексный подход к оценке клинико-функционально-морфологического состояния гастродуоденальной системы с позиций общего патологического процесса во взаимосвязи с течением бронхиальной астмы.

Впервые дана комплексная оценка функционального состояния желудка при БА. Изучена и оценена роль усиления кислото-пептического фактора, нарушений в системе местной гуморальной защиты желудка в формировании гастродуоденальной патологии при бронхиальной астме. Изучена слизеобразующая функция желудка при данной патологии.

Изучено морфологическое состояние органов гастродуоденальной системы при БА и выделен комплекс стереотипных структурных изменений слизистой оболочки.

Впервые установлены особенности течения *Helicobacter pylori*-ассоциированного инфекционного процесса и оценена динамика воспалительных изменений слизистой оболочки желудка при проведении антихеликобактерной терапии у больных бронхиальной астмой.

Впервые изучено влияние терапии системными глюкокортикостероидами в физиологических дозах на морфологическое состояние, местные факторы защиты слизистой оболочки желудка, а также на формирование и течение эзофагогастродуоденальной патологии при БА. Обоснована концепция гастропротективного, противозерозийного влияния лечения системными кортикостероидами в физиологических дозах при БА.

Выявлены патогенетические механизмы формирования, особенности клинических проявлений и течения эрозивных и язвенных поражений гастродуоденальной системы при экзогенной БА и предложены эффективные диагностические и лечебные программы.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование позволило разработать концепцию формирования гастродуоденальной патологии при БА, что имеет существенное значение для целостного понимания патогенеза и трактовки заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме.

Выявленная высокая частота, закономерности развития патологических процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и малосимптомность их течения у больных БА обуславливают необходимость

гастроэнтерологического исследования с включением в план обследования ЭГДС и проведения своевременной коррекции патологии желудка и ДПК.

Новые знания о патогенетических механизмах формирования гастродуоденальной патологии при БА позволяют индивидуализировать подход к лечению заболеваний желудка и ДПК у данной категории больных и повысить его эффективность.

Установленная роль персистенции *H.pylori* в развитии изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обосновывает целесообразность проведения эрадикационной терапии у пациентов с активным хеликобактерным гастритом.

Выявленные особенности формирования и клинических проявлений гастродуоденальной патологии позволили разработать эффективные диагностические и лечебные программы при язвенной болезни и эрозивных поражениях гастродуоденальной зоны у больных экзогенной БА.

Новое знание о противоэрозийном действии СГК в физиологических дозах позволило разработать тактику лечения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны при БА.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных бронхиальной астмой имеет место высокая частота поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, характер и выраженность которого зависит от тяжести заболевания и принимаемой стероидной терапии; в структуре гастродуоденальной патологии преобладают эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. У больных бронхиальной астмой имеют место клинические признаки нарушения функционального состояния гастродуоденальной системы, а также структурные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, которые характеризуются как мультифакторный воспалительно-дистрофический процесс, являющийся следствием в том числе системного вовлечения слизистых в общепатологический процесс при бронхиальной астме.
3. Выраженность клинических проявлений и функционально-морфологических изменений гастродуоденальной системы зависит от степени тяжести бронхиальной астмы и принимаемой стероидной терапии.
4. Воспалительные изменения слизистой желудка у больных бронхиальной астмой характеризуются выраженной клеточной, преимущественно лимфоплазмочитарной инфильтрацией, повышенным количеством эозинофилов и дегрануляцией тучных клеток и зависят не только от степени контаминации слизистой *Helicobacter pylori*, но и от степени тяжести бронхиальной астмы, принимаемой стероидной терапии, а также определяются уровнем общей сенсibilизации организма.

5. В механизмах развития гастроудоденальной патологии при бронхиальной астме имеют значение структурные изменения слизистой оболочки гастроудоденальной зоны, связанные с течением мультифакторного воспалительно-дистрофического процесса, а также изменения функционального состояния, обусловленные усилением, в большинстве случаев, кислотно-пептического фактора, нарушением механизмов местной гуморальной системы защиты, моторно-эвакуаторными нарушениями.
6. Применение системных глюкокортикостероидов в дозах менее 15мг/сутки (в пересчете на преднизолон) в качестве базисной терапии уменьшает выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, снижает частоту эрозивных поражений гастроудоденальной зоны. Поддерживающая терапия системными кортикостероидами в таких дозах не повышает риск развития язвенных поражений гастроудоденальной зоны при БА и не оказывает отрицательного влияния на клинико-морфологическую картину этой гастроэнтерологической патологии.

#### **Внедрение в клиническую практику**

Реализация результатов исследования проводилась путем их внедрения в практику работы пульмонологического и аллергологического отделений Областной клинической больницы г. Томска и областного Астма-центра. Основные положения работы используются в преподавании на кафедре терапии ФПК и ППС СибГМУ.

По результатам работы издана монография «Бронхиальная астма: поражения гастроудоденальной системы (клинические, функциональные и патоморфологические аспекты)», получен патент на изобретение «Способ лечения эрозивных поражений гастроудоденальной зоны, резистентных к обычной терапии, у больных бронхиальной астмой» RU №2215530 C1 от 10.10.03.

#### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на: Всероссийской конференции «Актуальные вопросы патологии дыхания» (Куйбышев, 1988); научно-практической конференции «Научно-технический прогресс в медицине и биологии» (Томск, 1988); научно-практической конференции врачей-пульмологов (Барнаул, 1989); 6-й, 7-й, 8-й, 9-й, 10-й, 11-й научно-практических конференциях «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Томск, 1998-2002); 5-й, 9-й гастроэнтерологических неделях (Москва, 1999, 2003); 9-й, 11-й, 12-й Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (1999, 2001, 2002); выездном пленуме Национального общества гастроэнтерологов «Новые медицинские технологии в гастроэнтерологии» (Пермь, 1999); конференции «Физиологические науки – клинической гастроэнтерологии» (Есентуки, 2001); 4-Российском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро – 2002» (Санкт-Петербург, 2002); конференции «Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в

гастроэнтерологии» (Смоленск, 2002); конференции «Современные аспекты биологии и медицины» (Томск, 2002); 5 международном симпозиуме «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*» (Новосибирск, 2002); конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии» (Томск, 2002); 3-й Восточносибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2003); заседании экспертной комиссии Сибирского государственного медицинского университета (2003).

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, который включает 212 отечественных и 175 иностранных источников.

Диссертация изложена на 351 страницах, иллюстрирована 42 таблицами, 51 рисунком.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 46 печатных работ.

### **Содержание работы**

Работа выполнялась на кафедре терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (заведующая – профессор Э.И. Белобородова), кафедре морфологии и общей патологии медико-биологического факультета (заведующая – профессор И.В. Суходоло), центральной научно-исследовательской лаборатории (заведующий – профессор А.Н. Байков) Сибирского государственного медицинского университета (ректор – член-корр. РАМН, профессор В.В. Новицкий), на базе пульмонологического и аллергологического отделений областной клинической больницы (главный врач – заслуженный врач РФ Б.Т. Серых), на базе ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН (директор – заслуженный деятель науки РФ, профессор Л.М. Непомнящих), на базе лаборатории пищеварения НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета (директор – доктор биологических наук – Н.А. Кривова).

### **Клиническая характеристика**

В настоящей работе приведены данные, полученные при обследовании 242 больных экзогенной БА (92 мужчины и 150 женщин) разной степени тяжести. Все больные БА находились на обследовании и лечении в пульмонологическом и аллергологическом отделениях Областной клинической больницы г. Томска в течение 1998-2002 гг. Диагноз БА, ее форма, степень тяжести верифицировался согласно критериям проекта Gina (1995, 2002 гг.) и в соответствии с положениями Международной



классификации болезней X пересмотра. Основанием для включения в группы было наличие у больных анамнеза, характерного для астмы, типичных клинических симптомов заболевания, подтвержденных оценкой функции легких, определением аллергологического статуса.

В группы не включали лиц с тяжелой сопутствующей соматической патологией, которая могла бы повлиять на формирование и клинкоморфологические особенности поражения ЭГДЗ при БА, другими бронхолегочными заболеваниями, а также больных с сопутствующей паразитарной инвазией.

В соответствии с поставленными задачами и учитывая возможность влияние глюкокортикостероидов при пероральном их применении на состояние гастродуоденальной системы, все больные БА в зависимости от степени тяжести заболевания и применения стероидной терапии разделены на группы: **1** группу (негормонозависимая БА) составили 163 больных ЛБА, СБА, Т4БА – пациенты этой группы не получали постоянно системные кортикостероиды или принимали короткие курсы СГК эпизодически в период обострения БА; во **2** группу – Т5БА (тяжелая гормонозависимая БА) вошли 79 больных, которые длительно (более года) получали поддерживающие дозы пероральных СГК в качестве базисной терапии. **2** группа в зависимости от принимаемой суточной дозы СГК была разбита на две подгруппы: **2а** (n=53) – больные получали СГК в дозах менее 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон) (в литературе для их обозначения используют термин «физиологические дозы») и **2б** (n=26) – пациенты получали СГК в более высоких дозах («супрафизиологические дозы») (Таблица 1). Длительность СГК-терапии в **2а** группе составила  $5,2 \pm 2,3$  года, средняя доза  $8,8 \pm 2,1$  мг/сутки; в **2б** –  $4,9 \pm 3,2$  года и  $20,5 \pm 3,4$  мг/сутки, соответственно; **3** группу (контроль) составили 60 больных с гастродуоденальной патологией без БА, аллергических заболеваний и паразитарных инвазий.

Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных больных бронхиальной астмой

Признак	1 группа				2 группа		
	Всего	ЛБА	СБА	Т4БА	Всего	2а группа	2б группа
Количество больных (n=242)	163 (67,4%)	37 (15,2%)	94 (38,8%)	32 (13,2%)	79 (32,6%)	53 (21,9%)	26 (10,7%)
Средний возраст больных (в годах)	$40,6 \pm 8,3$	$34,3 \pm 10,2$	$41,8 \pm 8,7$	$46,3 \pm 7,1$	$45,9 \pm 12,1$	$46,2 \pm 13,3$	$45,8 \pm 14,8$
Средняя продолжительность БА (в годах)	$10,2 \pm 8,3$	$6,2 \pm 5,1$	$10,6 \pm 8,2$	$13,2 \pm 9,1$	$14,2 \pm 8,9$	$15,7 \pm 8,7$	$11,2 \pm 9,2$

Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей исследовано 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, тщательное обследование которых позволило исключить патологию внутренних органов.

При изучении анамнестических данных у больных БА выявлена высокая частота отягощенной наследственности по атопическим заболеваниям (56%) и, в частности, по БА (36%). Эти данные соответствуют современным представлениям о БА, как о заболевании, в реализации которого важная роль отведена генетическим факторам. Наиболее часто больные БА в качестве триггера обострения БА называли физическую нагрузку (78,5%). Затем в порядке убывания следуют холодный воздух, пыль, респираторная инфекция. Обращает внимание тот факт, что возникновение симптомов астмы (или усиление клинических симптомов бронхиальной обструкции) почти у трети больных ассоциировано с приемом пищи на ночь и горизонтальным положением тела, что в определенной степени может быть связано с наличием ГЭРБ.

При аллергологическом обследовании у наблюдавшихся больных БА выявлены признаки сенсибилизации преимущественно к пылевым (62%) и пыльцевым (26%) аллергенам. Почти половина больных в качестве причины обострения называли респираторную инфекцию. Высокий уровень IgE в крови также подтверждает атопическую природу БА у обследованных больных. Так, увеличение IgE в сыворотке крови наблюдалось у 60,9% пациентов, при этом уровень IgE в сыворотке крови у больных **1** группы составил  $334,82 \pm 88,29$  МЕ/мл, что достоверно выше, чем в **3** группе ( $65,2 \pm 4,5$  МЕ/мл,  $p=0,0000$ ) и у больных **2** группы ( $236,50 \pm 69,77$  МЕ/мл,  $p=0,0339$ ).

Проведен анализ уровня гемической эозинофилии и количества эозинофилов в индуцированной мокроте у больных **1** и **2** группы. В периферической крови повышение уровня эозинофилов выявлено у 26% больных **1** группы и средний уровень эозинофилов в лейкоцитарной формуле в этой группе составил  $3,30 \pm 0,44\%$ . У пациентов **2** группы этот показатель был более чем в 2 раза ниже. В индуцированной мокроте у большинства больных выявлено увеличение числа эозинофилов, что является маркером аллергического воспаления в бронхах. Причем, уровень эозинофилов в мокроте у больных **1** группы был несколько выше, чем у больных **2** группы ( $8,51 \pm 2,71$  в сравнении с  $5,35 \pm 2,60\%$ ,  $p=0,1256$ ).

Уровень утреннего кортизола в сыворотке крови у больных **2а** группы составил  $270,2 \pm 23,8$  нмоль/л, что не отличается от показателя в **1** и **3** группах ( $263,8 \pm 25,2$  и  $274,0 \pm 23,3$  нмоль/л, соответственно); в то время, как концентрация кортизола у больных **2б** группы составила  $95,0 \pm 13,8$  нмоль/л, что почти в три раза ниже показателей в **1**, **2а** и **3** группах. Эти данные подтверждают депрессивное влияние супрафизиологических доз СГК на функцию надпочечников.

При анализе клинической картины БА у обследованных больных обращает внимание частое сочетание с симптомами аллергического поражения слизистых верхних дыхательных путей, глаз и кожи:

аллергический риносинусит диагностирован в 65%, конъюнктивит – в 46%, аллергические поражения кожи (дерматит, экзема, крапивница) – в 13% случаев.

Проведенный анализ показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания, в обследованных группах выявил отсутствие значительных нарушений вентиляционной функции легких на начальных стадиях и их прогрессирование с утяжелением бронхиальной астмы. В целом, вентиляционные показатели у обследованных больных характеризовали обструктивный тип нарушения вентиляционной функции легких.

Анализ медикаментозной терапии (объема, режима и дозировки) больных БА показал высокий уровень применения препаратов, обладающих побочными эффектами на СО ЭГДЗ и миопатическим действием, что может быть одним из факторов возникновения эзофагогастродуоденальной патологии при БА. С утяжелением БА увеличивался объем принимаемых препаратов. Следует обратить внимание на высокую частоту применения больными теofilлинов короткого и пролонгированного действия. Так, при ЛБА, СБА, Т4БА и Т5БА теофилины короткого и пролонгированного действия использовали 22; 55; 54; и 65% больных, соответственно. Анализ показал, что более 85% больных ингалировали препараты без спейсоров, что также способствует поступлению большей части препарата в желудок.

### **Методы исследования**

Обследование больных проводилось по клиническим показателям дифференциально-диагностического плана. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был проведен комплекс целенаправленных клинических и лабораторно-инструментальных методов изучения эзофагогастродуоденальной системы.

Клиническое обследование проводилось с использованием специально разработанного опросника, позволяющего целенаправленно выявлять жалобы, характерные для патологии ЭГДЗ.

Исследование кислото- и пепсинообразующей функции желудка проводилось методом фракционного исследования желудочной секреции в обе фазы с применением в качестве стимулятора эуфиллина. С помощью комплекса «Гастроскан 5» (производство «Исток-система», г. Фрязино, Московская обл.) проводили пристеночную рН-метрию в трех отделах пищеварительного тракта (пищевод, тело, кардия) с компьютерной обработкой и графической регистрацией получаемых данных. Определение пепсина в пристеночной желудочной слизи из антрального отдела проводили методом Энсона и Мирского в модификации А.М. Уголева (1961).

При эндоскопическом исследовании желудка делали аспирационный забор образцов желудочной слизи из антрального отдела желудка для последующего их биохимического и иммунологического исследования. Для исследования биохимического состава желудочной слизи использовался комплекс методов, основанных на ступенчатом кислотном гидролизе гликопротеинов слизи с определением концентрации отдельных

моносахаридов и их суммарной концентрации, а также белкового компонента, являющегося протеиновой частью структурных и деградированных гликопротеинов. Условия исследования были выбраны на основании литературных данных и собственных исследований Кривовой Н.А.(1994). Для определения концентрации белковой части гликопротеинов использовался метод осаждения полипептидов аминок-черным (1979). В полученных гидролизатах определяли концентрацию гексозаминов методом G. Blix (1948), галактозы методом D.V. Hanadel, W.Kittlak (1963), фукозы методом Z. Dische, L.B. Shettles (1948), ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты методом L. Warren (1959). Состояние местного гуморального иммунитета оценивали по содержанию в желудочной слизи sIgA, IgG, ЦИК и активности лизоцима. Для определения концентрации в желудочной слизи sIgA, IgG, ЦИК и лизоцима образцы слизи сразу после забора центрифугировали и супернатант замораживали при температуре -20°C. Определение sIgA, IgG в желудочной слизи проводили по Manchini (1965), ЦИК – полиэтиленгликолевым методом, активность лизоцима определяли по методу В.Г. Дорофейчук (1968).

Всем пациентам по показаниям диагностического плана проводили ЭГДС после купирования обострения БА по общепринятой методике панэндоскопом фирмы «Olympus». Изменения слизистых оболочек эзофагогастроуденальной зоны трактовались в соответствии с традиционными эндоскопическими критериями.

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выполнялась прицельная биопсия из фундального, пилорического отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Для световой микроскопии материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. В работе использовали руководство по патогистологической технике под редакцией Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова (1996). Образцы, предназначенные для заливки в эпоксидные смолы, после фиксации в охлажденном до 4°C 4%-ном растворе параформальдегида дофиксировали в 1% растворе OsO<sub>4</sub> по стандартной методике. Полутонкие срезы готовили на ультрамикротоме Tesla, окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB III, контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца в парах щелочи натрия и исследовали в электронном микроскопе «JEM 1010».

Выявление Нр в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки проводили двумя методами: гистологическим и с помощью уреазного «Campri-test» с биоптатами СО перечисленных отделов пищеварительного тракта по Григорьеву П.Я. Для гистологической диагностики Нр срезы окрашивали по Папенгейму готовым красителем Романовского-Гимзы.

Характер гистологических изменений в слизистой оболочке желудка оценивали в соответствии с положениями Сиднейской системы в

Хьюстенской модификации (1996). Оценивались следующие параметры: обсеменение Н. рylogi; активность гастрита; атрофия; кишечная метаплазия. Оценка выраженности морфологических изменений осуществлялась полуколичественно с использованием визуально-аналоговой шкалы по 3-бальной системе.

На окрашенных гематоксилином-эозином срезах биоптатов из антрального и фундального отделов желудка проводился подсчет суммарной плотности воспалительного инфильтрата (в 1 мм<sup>2</sup>) и отдельных, составляющих его, клеточных элементов (плазмоцитов, лимфоцитов, гистиомакрофагальных элементов, полиморфноядерных клеток). Плотность инфильтрации слизистой оболочки желудка (в 1 мм<sup>2</sup>) эозинофилами и тканевыми базофилами исследовали в гистологических препаратах, окрашенных основным коричневым и прочным зеленым по методу В.Ю. Голофеевского, С.Г. Щербака (1987).

Для исключения описторхозной инвазии проводилась микроскопия дуоденального содержимого, копроовоскопия, а также использовались серологические методы.

Математические расчеты проводились с помощью пакета программ Statistica 5.0 for Windows. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. При анализе полученных данных использовали критерий  $\chi^2$ , для исследования взаимосвязей показателей использовали метод корреляционного анализа Кендалла, для оценки различий средних применяли U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Нулевые гипотезы отвергались при достижении статистического критерия  $P < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

### **1. Особенности клинических проявлений поражения эзофагогастродуоденальной системы у больных БА.**

У больных БА проведено целенаправленное изучение анамнеза, жалоб, указывающих на поражение эзофагогастродуоденальной системы, по специально разработанным опросникам. Анализ клинической картины в исследуемых группах показал, что больные, поступающие в отделение по поводу обострения БА, как правило, не акцентируют внимание на гастроэнтерологических проблемах, не имеющих, на их взгляд, отношение к БА. Следствием этого явилось то, что патология ЭГДЗ диагностирована нами впервые у 63% пациентов БА.

Наличие отягощенного анамнеза по гастродуоденальной патологии выявлено у 34%, в том числе по язвенной болезни – у 19% больных, что может говорить о наличии общих предпосылок формирования патологии ГДЗ и БА. О наличии возможных общих доклинических дефектов и патогенетических механизмах развития патологического процесса в СО ГДЗ и бронхах говорит и тот факт, что у 29% обследованных больных клинические проявления поражения эзофагогастродуоденальной системы предшествовали развитию

БА; у 43% – совпадало время начала респираторных и эзофагогастроуденальных клинических проявлений и лишь у 28% больных симптомы поражения ЭГДЗ возникли позже, на фоне БА. Часто (56%) больными отмечалось усиление гастроэнтерологических симптомов во время обострений БА.

Проведенный анализ показал наличие высокой частоты выявления клинических проявлений, указывающих на вовлечение в патологический процесс органов ЭГДЗ. В клинической картине ведущее место занимает диспепсический симптомокомплекс, основные проявления которого, согласно современным представлениям, ассоциированы с нарушением моторно-эвакуаторной функции верхнего этажа пищеварительного тракта. Так, жалобы на изжогу чаще 2 раз в неделю (клинический маркер ГЭРБ) предъявляли 62%, отрыжку – 45%, метеоризм – 44% больных. Диспепсические явления нарастали с утяжелением БА и наиболее часто встречались (84%) у больных гормонозависимой БА, что свидетельствует о высокой частоте моторно-эвакуаторной дисфункции верхнего этажа пищеварительного тракта у этой категории больных.

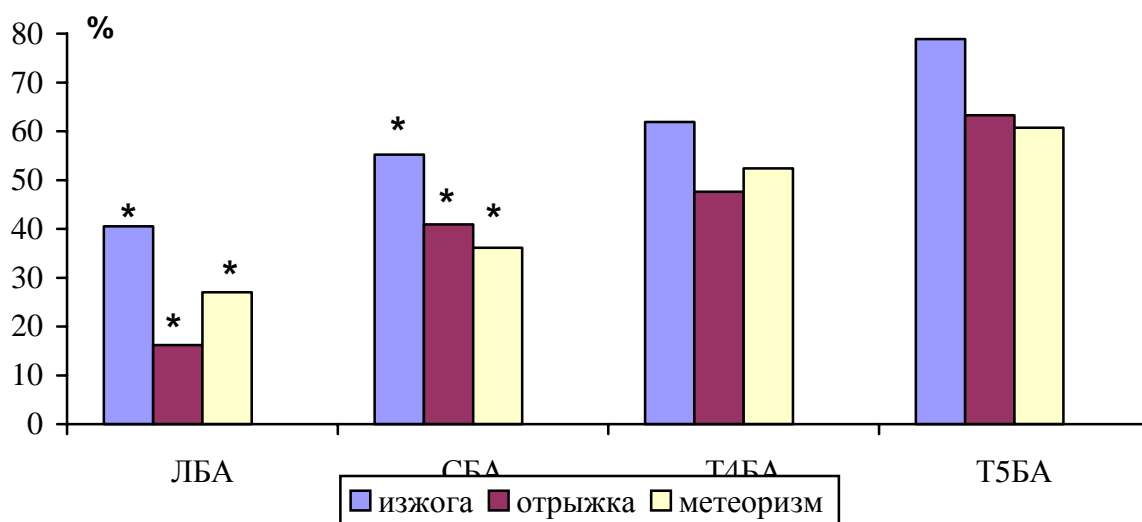


Рисунок 1. Частота жалоб диспепсического характера у больных БА разной степени тяжести

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с Т5БА ( $p < 0,05$ ).

Болевой абдоминальный синдром не был ведущим в клинике и его наличие выявлено преимущественно при целенаправленном сборе жалоб и анамнеза. Боли в животе с локализацией в эпигастрии и пилородуоденальной области беспокоили 44% больных БА и носили непостоянный характер, без связи с приемом пищи. Интенсивность боли в большинстве случаев была слабая и умеренная.

При объективном исследовании у 47,5% больных БА отмечалась обложенность языка. Болезненность живота (преимущественно в эпигастральной и пилородуоденальной областях) наблюдалась у 47,1% больных. Явления метеоризма кишечника определялись почти у половины больных БА. Причем, отмечалась тенденция к нарастанию частоты выявления

этого симптома с утяжелением БА. Так, при ЛБА, СБА, Т4БА и Т5БА явления метеоризма присутствовали в 27,0; 37,2; 50,0 и 53,1% случаев, соответственно.

## 2. Эндоскопическая характеристика слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных БА.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки проведено у 242 больных бронхиальной астмой. Визуально не выявлено патологических изменений слизистой у 9 (4%) пациентов. У 203 (84%) больных имело место содружественное поражение слизистой желудка и ДПК. Эндоскопические признаки РЭ обнаружены у 114 (47,1%) пациентов БА, что достоверно ниже, чем встречаемость изжоги ( $p=0,0010$ ). В 35% (40/114) случаев на фоне гиперемии наблюдался белый налет в дистальной части пищевода; в 32,4% (37/114) – недостаточность кардии; в 8,8% (10/114) – выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Имела место преимущественно (74%) катаральная форма поражения пищевода. Частота РЭ нарастает с утяжелением БА (Рисунок 2). Самая высокая частота и более тяжелые (эрозивные) формы поражения пищевода обнаружены у больных Т5БА (Таблица 2).

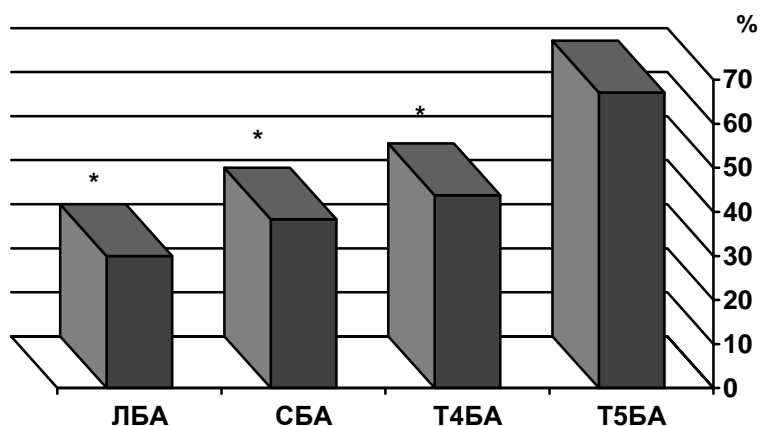


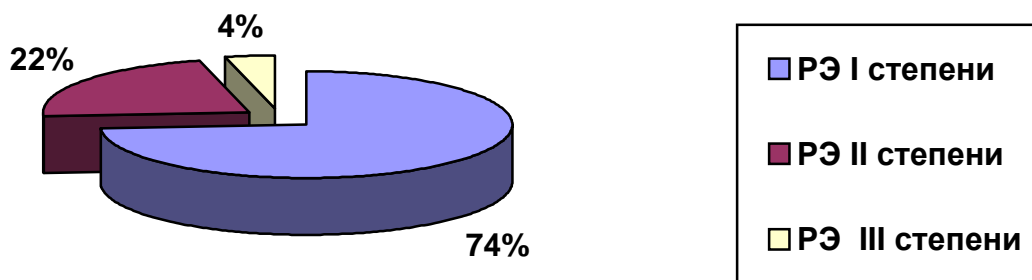
Рисунок 2. Частота рефлюкс-эзофагита в зависимости от степени тяжести БА  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с Т5БА.

Полученные данные позволили определить структуру ГЭРБ у больных БА. Так, из 148 (100%) больных БА с наличием клинических проявлений ГЭРБ эндоскопическая картина катарального РЭ выявлена у 84 (56%), эрозивные изменения слизистой пищевода (РЭ II, III степени) обнаружены у 30 (20%). Патологических изменений пищевода не было выявлено у 36 (24%) пациентов, однако жалобы на изжогу (чаще 2 раз в неделю) позволяет предполагать наличие у них эндоскопически «негативной» ГЭРБ.

Таблица 2

## Распределение больных БА по степени тяжести РЭ

Степень тяжести РЭ	Всего n(%)	1 группа				2 группа n(%)
		Всего n(%)	ЛБА n(%)	СБА n(%)	Т4БА n(%)	
Всего	114(100)	61(100)	11(100)	36(100)	14(100)	53(100)
I	84(73,7)	48(78,7)	10(90,9)	28(77,8)	10(71,4)	36(67,9)
II	25(21,9)	10(16,4)	1(9,1)	6(16,7)	3(21,4)	15(28,3)
III	5(4,4)	3(4,9)	0(0)	2(5,6)	1(7,1)	2(3,7)



Таким образом, проведенное исследование показало, что ГЭРБ встречается у  $2/3$  больных БА, причем в  $1/4$  случаев имеет место эндоскопически «негативная» форма. Полученные данные свидетельствуют о важности выявления и оценки клинических проявлений ГЭРБ у больных БА особенно в случаях, когда на фоне адекватной базисной противоастматической терапии сохраняются ночные приступы удушья. Особое внимание следует уделять больным гормонозависимой БА, среди которых не только повышен риск развития ГЭРБ, но и встречаемость тяжелых эрозивных поражений пищевода. Высокая встречаемость ГЭРБ (эндоскопические негативной и позитивной) и более тяжелые (эрозивные) формы поражения пищевода у больных тяжелой гормонозависимой астмой могут быть связаны с тяжелым течением БА и более высокой медикаментозной нагрузкой, однако не исключено и то, что ГЭРБ способствует более тяжелому течению БА и приводит к гормональной зависимости.

Характер эндоскопической картины слизистой желудка и ДПК у большинства обследованных пациентов был однотипен: преобладали изменения слизистой в виде отека, гиперсекреции слизи (иногда в большом количестве, пенистого характера), гиперемии слизистой, полнокровия диффузного (преимущественно) или очагового характера, то есть изменения, свидетельствующие о преимущественно воспалительном характере поражения СО ГДЗ (Таблица 3,4).

Эти изменения могут быть также проявлением нарушения гемодинамики «нестабильных» микрососудов в условиях проводимого инструментального воздействия. Наряду с гиперемией у некоторых больных встречались очаги атрофии СО ГДЗ.



Таблица 3

Эндоскопическая характеристика патологических изменений слизистой оболочки желудка у больных БА

Эндоскопическая картина	Больные БА (n=242)	
	n	%
Отсутствие патологических изменений в СО желудка	9	3,7
Воспалительные изменения СО желудка:		
- в антральном отделе	227	93,8
- в теле	208	86,0
Атрофические изменения СО желудка:		
- в антральном отделе	16	6,6
- в теле	15	6,2
Эрозии в СО желудка, из них:	51	21,1
- в антральном отделе	47	19,4
- в теле	4	1,6
Язвенные поражения СО желудка	8	3,3
Полипы СО желудка	2	0,8
Лимфофолликулярная гиперплазия слизистой	20	8,4
ДГР	58	24,0

Таблица 4

Эндоскопическая характеристика патологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных БА

Эндоскопическая картина	Больные БА (n=242)	
	n	%
1. Отсутствуют изменения СО ДПК	44	18,2
2. Дуоденит из них:	174	71,9
- диффузный (тотальный)	90	37,2
- проксимальный (бульбит)	76	31,4
- дистальный (постбульбарный)	5	2,1
- локальный (папиллит)	3	1,2
3. Активность дуоденита (степень воспалительных изменений СО ДПК)		
I	121	50,0
II	39	16,1
III	14	5,7
4. Язвенные и рубцовые изменения ДПК	50	20,7
5. Атрофический дуоденит	24	9,9
6. Лимфофолликулярная гиперплазия слизистой	16	6,6

Почти у каждого десятого обследуемого имела место лимфофолликулярная гиперплазия слизистой (мелкие нодулярные образования СО ГДЗ). Мы предполагаем, что эти изменения связаны с выявленными тенденциями к формированию лимфоидных образований (агрегатов и фолликулов) в СО ГДЗ, обнаруженных при морфологическом исследовании, и отражают напряженность местного иммунного ответа при БА. Эти изменения можно, вероятно, отнести к эндоскопическим особенностям СО ГДЗ при БА. Выявлена высокая частота эрозивных поражений СО ГДЗ с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка и рубцово-язвенных поражений с преимущественной локализацией в ДПК.

### **3. Функциональное состояние желудка при БА.**

#### **3.1. Кислотно-пепсинообразующая функция желудка.**

Проведено комплексное исследование секреторной функции желудка у больных БА, которое позволило объективно оценить состояние секреторной функции желудка.

Изучение желудочной секреции методом фракционного исследования у 57 больных БА выявило увеличение часового напряжения секреции на ранних стадиях БА (при ЛБА и СБА), преимущественно в базальную фазу (Рисунок 3). За счет увеличения объема желудочной секреции, концентрация соляной кислоты оказалась значительно сниженной у всех обследованных больных БА и в базальную, и в стимулированную фазы желудочной секреции. При этом, дебит соляной кислоты, характеризующий суммарную мощность кислотообразования, оказался сниженным только при тяжелой БА. Получена обратная корреляционная зависимость мощности кислотообразования от степени тяжести БА. Учитывая современные данные о том, что метод фракционного исследования желудочного сока не всегда правильно отражает состояние кислотообразования, что связано со свойственной этому методу неточностями, была проведена внутрижелудочная рН-метрия. Она показала, что у половины больных БА рН в базальную фазу была ниже 1,5 (в стимулированную – ниже 1,2), что свидетельствует об усилении кислотной продукции; в 36,4% случаев показатели рН базальной и стимулированной секреции соответствовали нормоцидному состоянию и лишь в 14,5% случаев (преимущественно у больных тяжелой БА) имела место гипоацидность (Рисунок 4)

При изучении концентрации пепсина в пристеночной желудочной слизи нами выявлено ее увеличение, прямо коррелирующее с тяжестью БА ( $r=0,372$ ,  $p=0,00913$ ). Как видно из рисунка 5, самый высокий показатель концентрации пепсина обнаружен у больных **2а** группы. При обсуждении этих данных необходимо иметь ввиду потенцирующее влияние глюкокортикостероидов на пепсинообразование, на которое указывают некоторые исследователи. Выявленные изменения уровня пепсина указывают на усиление агрессивности желудочного сока при БА, поскольку в условиях

низких значений рН, найденных нами у больных БА, повышенная концентрация пепсина может потенцировать «агрессивные» свойства сока.

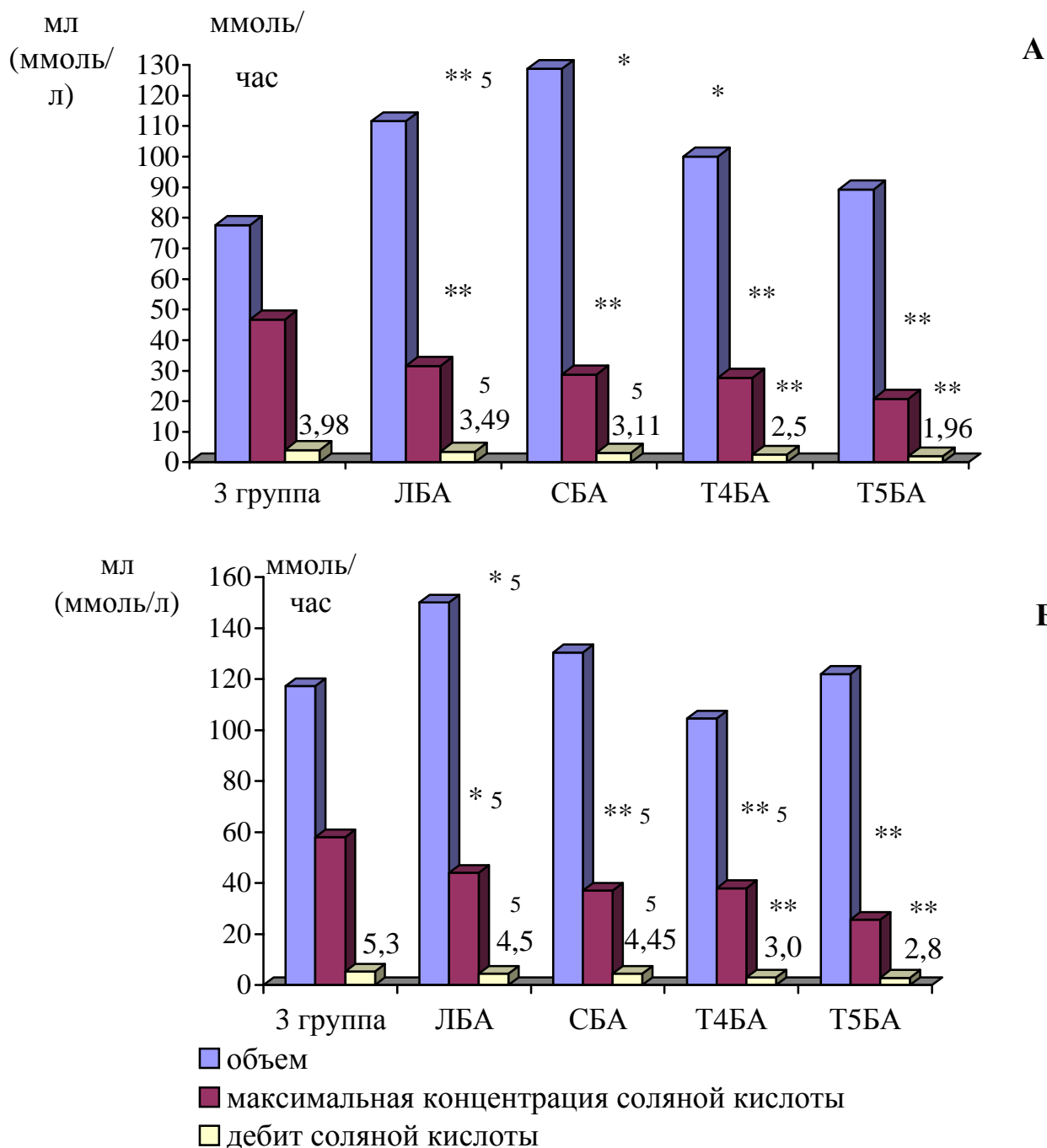


Рис.3. Показатели секреторной функции желудка при бронхиальной астме разной степени тяжести в базальную (А) и стимулированную (Б) фазы желудочной секреции. На оси ординат – объем (мл), максимальная концентрация соляной кислоты (ммоль/л), дебит соляной кислоты (ммоль/час).

Примечание: различия с 3 группой достоверны (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ), различия с Т5БА достоверны ( $_5$  -  $p < 0,05$ ).

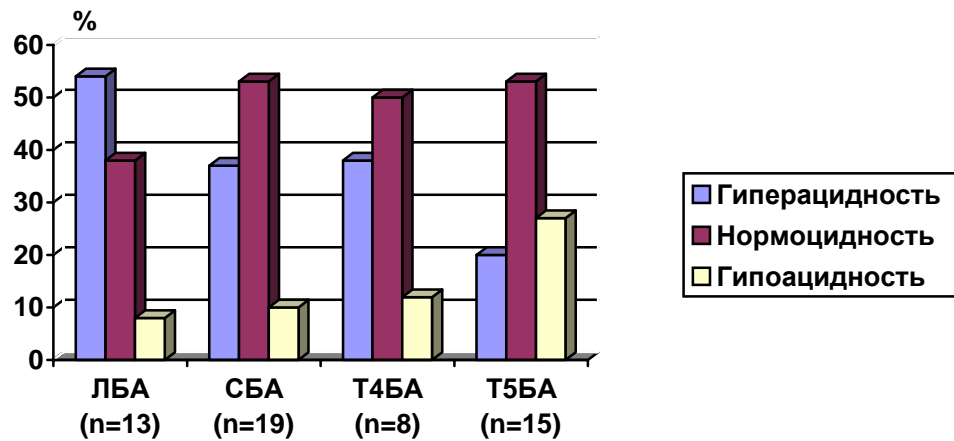


Рисунок 4. Качественный анализ кислотообразующей функции желудка по данным рН метрии тела желудка у больных бронхиальной астмой.

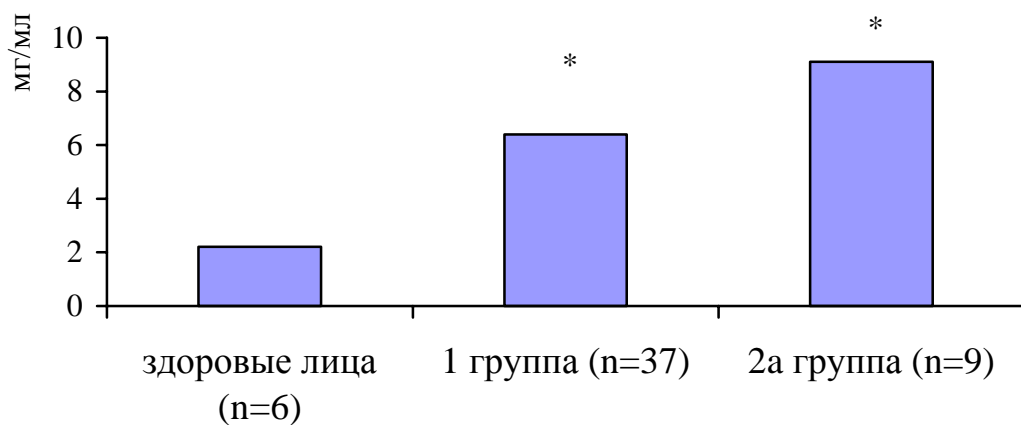


Рис. 5. Концентрация пепсина в желудочной слизи у больных бронхиальной астмой

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой здоровых лиц

3.2 Состояние системы местной защиты слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой.

### 3.2.1. Биохимический состав желудочной слизи

Проведен анализ количественного и качественного состава гликопротеинов желудочной слизи у 38 больных 1 группы и у 9 – 2а группы. Выявлены существенные различия с группой здоровых лиц как в сумме моносахаридов, так и в процентном соотношении отдельных моносахаридов в составе гликопротеинов желудочной слизи.

Сумма моносахаридов у больных 1 группы более чем в 2 раза превышала значение показателя в группе здоровых ( $124,1 \pm 15,8$  в сравнении с  $57,2 \pm 1,0$  мкмоль/мл,  $p < 0,05$ ). Увеличение суммы моносахаридов произошло преимущественно за счет увеличения галактозы, входящей в состав основного региона и терминальных моносахаридов: фукозы и сиаловой кислоты. В результате изменилось процентное соотношение моносахаридов в гликопротеинах желудочной слизи. Так, соотношение гексозамины: галактоза: фукоза: ацетилнейроминовая кислота в группе здоровых составила 72:21:7:0, а

у больных **1** группы 27:25:46:1. Обращает внимание значительное увеличение доли фукозы в составе гликопротеинов (более чем в 6 раз по сравнению со здоровыми и в 1,5 раза – в сравнении с **3** группой) и содержания сиаловой кислоты, определяющих гелеобразующие свойства слизи. Их концентрация увеличивалась с ростом тяжести заболевания ( $r=0,35$ ,  $p=0,0140$  и  $r=0,29$ ,  $p=0,0420$ , соответственно), что может являться адаптивно-компенсаторной реакцией, которая, обеспечивая формирование устойчивой структуры геля, повышает барьерную функцию слизистой желудка, особенно в условиях повышения кислотности-пептической активности желудочного сока.

Мы не нашли существенных различий в количественном и качественном составе гликопротеинов желудочной слизи между **1** и **2а** группами. Эти данные свидетельствуют о том, что длительная СГК-терапия в физиологических дозах не оказывает существенного отрицательного влияния на защитные свойства слизистого барьера желудка при БА.

Уровень нуклеиновых кислот в желудочной слизи исследован у 29 пациентов БА (21 больных **1** группы и 8 – **2а** группы). Согласно современным представлениям, общее количество нуклеиновых кислот в желудочной слизи отражает скорость обмена эпителиальных клеток (клеточное обновление) и состояние слизистой оболочки (отек, гиперплазия, атрофия). Анализ показал, что общее количество нуклеиновых кислот в желудочной слизи у больных **1** группы составило  $9,60 \pm 1,67$  мг/мл, что значительно превышает показатель у здоровых лиц  $0,71 \pm 0,27$ ,  $p=0,0018$  и сопоставим с показателем в **3** группе –  $9,68 \pm 0,35$  мг/мл,  $p=0,8903$ . Уровень нуклеиновых кислот в желудочной слизи у больных **2а** группы не отличался от показателя в **1** группе и составил  $9,00 \pm 1,30$  мг/мл,  $p=0,8153$ . Полученные данные являются отражением морфологических изменений, выявленных в СОЖ у больных БА и косвенно указывают на повышение степени эксфолиации клеток СО.

### 3.2.2 Состояние местного гуморального иммунитета желудка.

Положение слизистой оболочки желудка как пограничной ткани, контактирующей с различными веществами, многие из которых антигены, обусловило развитие эффективных защитных механизмов, главный из которых местная иммунная система.

Проведен анализ показателей местного гуморального иммунитета СОЖ у 40 больных **1** группы и 25 больных **2** группы, который выявил изменения, свидетельствующие о нарушении механизмов местной гуморальной защиты СОЖ, и показал зависимость большинства изучаемых показателей от тяжести БА и приема СГК.

У больных **1** группы показатели sIgA в ЖС были неоднородными, колебались в пределах от 0 до 4 мг/мл и в среднем составили  $0,824 \pm 0,137$  мг/мл, что на 67,3% ниже, чем в **3** группе. Следует отметить, что у каждого третьего пациента БА sIgA в пристеночной желудочной слизи не определялся, у пациентов **3** группы sIgA ЖС отсутствовал лишь у 10% больных ( $p=0,0552$ ). У 17,5% больных этой группы уровень sIgA превышал средние значения

показателя в 3 группе. Обнаружено, что снижение уровня sIgA в желудочной слизи обратно коррелировало с тяжестью БА ( $r=-0,21$ ,  $p=0,0500$ ). Наибольшее снижение этого показателя мы наблюдали у больных Т4БА, у больных ЛБА и СБА уровень sIgA в желудочной слизи в среднем имел только тенденцию к снижению, но достоверно не отличался от показателя в 3 группе. Уровень IgG в желудочной слизи у больных 1 группы был увеличен по сравнению с показателем в 3 группе ( $2,25 \pm 0,17$ , в сравнении с  $1,66 \pm 0,27$  мг/мл,  $p=0,0053$ ), что может свидетельствовать о нарушении типичного гуморального ответа. Полученные данные позволяют предполагать, что при БА нарушен типичный гуморальный ответ, в котором доминирует sIgA, что связано, вероятно, с подключением наиболее эффективного (выработке антител типа IgG), но «излишне агрессивного» гуморального иммунного ответа (Рисунок 6).

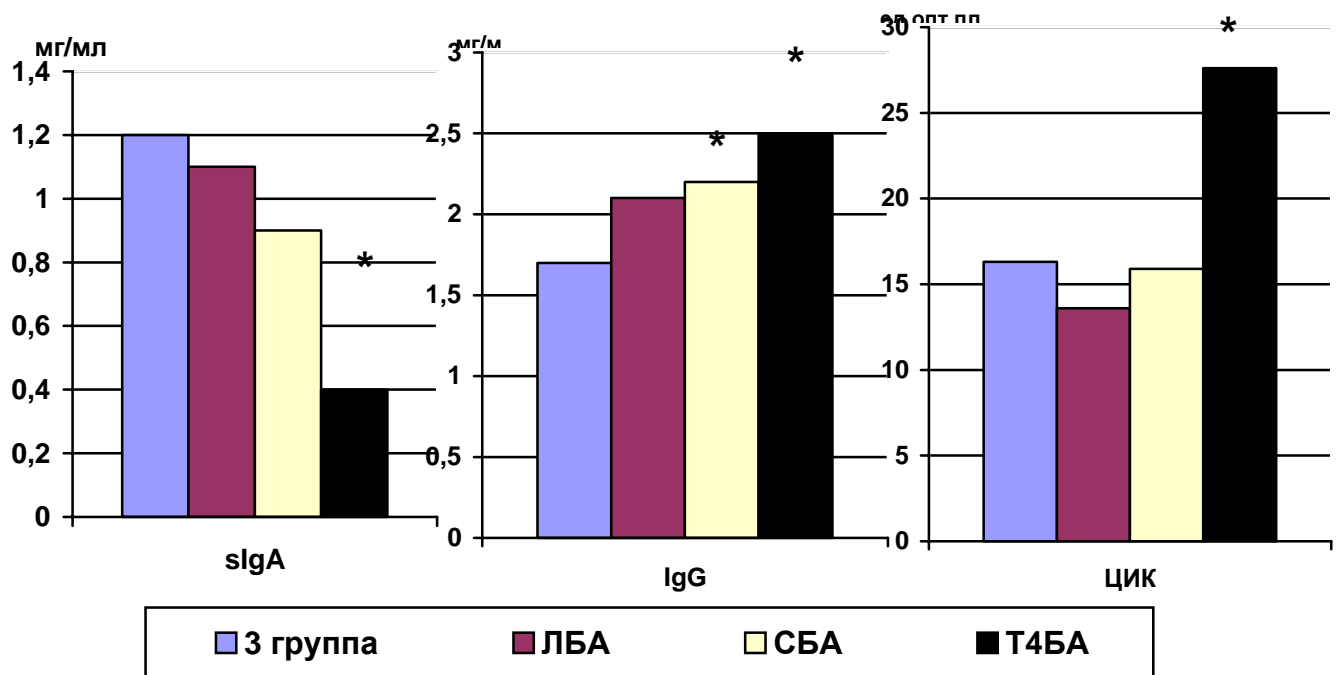


Рисунок 6. Показатели местного гуморального иммунитета желудочной слизи у больных 1 группы.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с 3 группой.

Увеличение роли IgG в местной системе защиты свидетельствует о вовлечении иммунных механизмов в процесс повреждения эпителия СОЖ при БА. Значение этого фактора увеличивается с утяжелением БА, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью уровня IgG в желудочной слизи от степени тяжести БА ( $r=+0,31$ ,  $p=0,0510$ ). Избыточное накопление IgG-содержащих ЦИК с участием комплемента может повреждать эпителиоциты, на которых фиксируются. Присоединяясь к макрофагам, IgG содержащие комплексы способны вызывать высвобождение лизосомальных ферментов, повреждающих ткани с выделением медиаторов воспаления, патогенетическая роль которых описана. Создается «порочный круг», способствующий персистированию воспалительного процесса. С этих позиций одновременное снижение содержания ЦИК и IgG при тенденции к

увеличению уровня sIgA ЖС у больных **2а** группы следует расценить как позитивный эффект стероидной терапии в физиологических дозах, что находит выражение в низкой частоте эрозивных поражений СО желудка у больных БА, принимающих СГК в физиологических дозах (Рисунок 7).

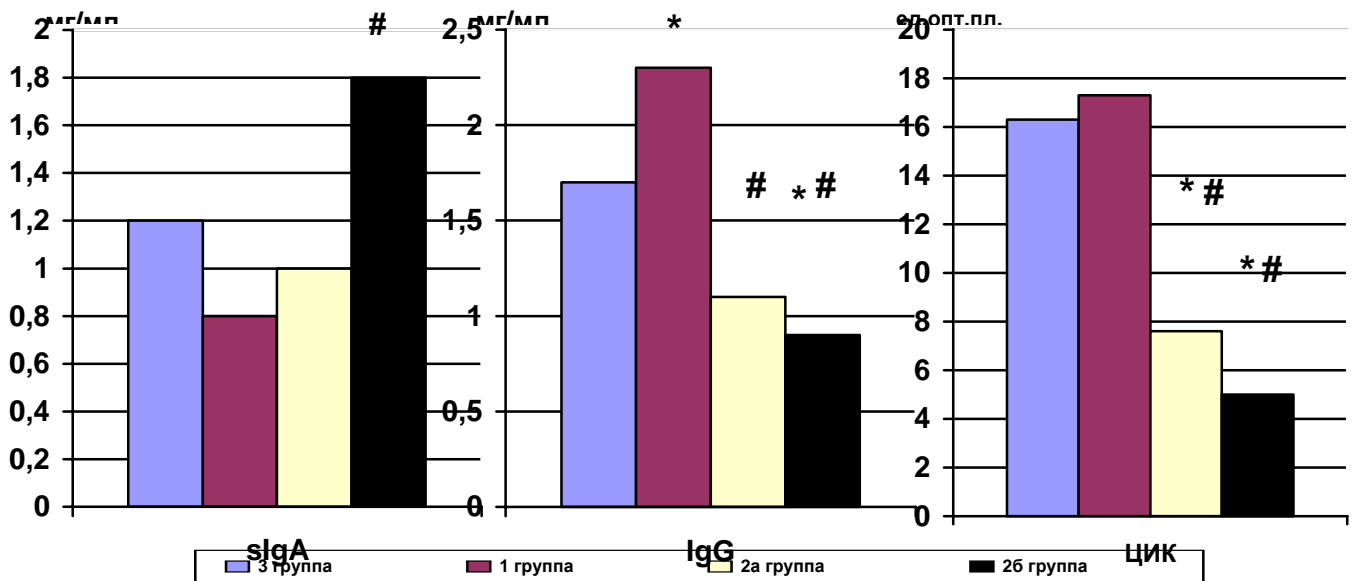


Рисунок 7. Показатели местного гуморального иммунитета желудочной слизи у больных бронхиальной астмой.

Примечание: \* - ( $p < 0,05$ ) различия достоверны по сравнению с 3 группой, # - ( $p < 0,05$ ) различия достоверны по сравнению с 1 группой.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что одним из механизмов, обнаруженного противэрозийного эффекта физиологических доз СГК у больных БА, является их способность уменьшать выраженность воспалительных изменений и иммунокомплексные реакции в СО ГДЗ.

У больных **2б** группы, получающих супрафизиологические дозы СГК, отмечена тенденция к дальнейшему снижению уровней IgG и ЦИК в желудочной слизи при значительном росте содержания sIgA. Это, вероятно, является показателем срыва специфических факторов защиты СО желудка, в результате, на первый план выходит неспецифическое звено защиты СО желудка.

Выявленный нами дозозависимый характер в действии на местный гуморальный иммунитет желудка физиологических и супрафизиологических доз СГК подтверждает данные литературы о их влиянии на общий иммунитет и поднимает проблему целесообразности длительного назначения больших доз кортикостероидов (в том числе, вероятно, и топических) при лечении больных БА, а также диктует необходимость поиска других методов лечения в качестве альтернативы применению кортикостероидов в супердозах.

Активность лизоцима у больных **1** группы была повышена по сравнению с контролем ( $56,25 \pm 2,49$ , в сравнении с  $48,4 \pm 1,82\%$ , соответственно,  $p=0,0010$ ), что может быть обусловлено несколькими

факторами. При БА в СОЖ, согласно данным литературы и нашим наблюдениям, повышено содержание дегранулированных тучных клеток, являющихся одним из источников продукции лизоцима. Есть мнение, что общебиологическая функция лизоцима заключается в обеспечении естественной толерантности организма к генетически чужеродным агентам путем участия его в регуляции иммунных метаболических процессов. С одной стороны, лизоцим лимитирует антигенную нагрузку, с другой – нейтрализует избыточное накопление повреждающих компонентов иммунного ответа и токсических метаболитов, так как доказано участие лизоцима в дезинтеграции иммунных комплексов, инактивации изоантигенов (Дорофейчук В.Г., 2003).

Обобщая полученные данные, можно сделать предположение, что изменение функционального состояния желудка при БА обусловлено компенсаторно-приспособительной перестройкой деятельности СОЖ, связанной с осуществлением барьерной функции и направленной на ее усиление, однако в ситуации превышения «меры физиологической достаточности» происходит нарушение динамического равновесия агрессивно-протективных факторов СОЖ. И в результате создаются условия для формирования гастродуоденальной патологии при БА. Важную роль имеет усиление кислотно-пептического фактора, значение которого возрастает в условиях доминирования местного IgG-гуморального ответа и вовлечения иммунных механизмов. Ведущая роль указанных (кислотно-пептического и иммунного) факторов определяет особенности изменения СО и структуру гастродуоденальной патологии при БА.

Длительная гормональная терапия в физиологических дозах при БА вызывает уменьшение концентрации ЦИК и IgG в желудочной слизи, что косвенно указывает на снижение роли местных иммунных механизмов в процессе повреждения эпителия.

#### **4. Патоморфология желудка и двенадцатиперстной кишки при БА**

##### **4.1. Особенности гистологических изменений слизистой оболочки желудка при БА**

Гистологическое исследование биопсийного материала позволило детализировать изменения гастродуоденальной зоны. Были проанализированы биоптаты слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка у 149 больных БА.

Выявлено, что изменения СО желудка при БА в большинстве случаев сопровождаются Hp инфицированием: гистологически в фундальном отделе желудка Hp выявили 80%, в антральном – в 91% случаев. При этом наблюдали в основном слабую и среднюю степень обсеменения СО. Не выявлено зависимости степени хеликобактериоза в фундальном и антральном отделах желудка от степени тяжести БА, а также от применяемой стероидной терапии.

Гастрит у больных БА представлен преимущественно активными формами как в СО тела (45%), так и антрума (82%) (Рисунок 8). Наличие и степень активности хронического гастрита в фундальном и антральном



отделах желудка существенно отличалась и зависела от тяжести БА и принимаемой стероидной терапии. Степень активности воспалительных изменений СО тела и антрума в 1 группе коррелировала как со степенью хеликобактериоза ( $r=+0,33$ ,  $p=0,0000$  и  $r=+0,59$ ,  $p=0,0000$ , соответственно), так и со степенью тяжести БА ( $r=+0,14$ ,  $p=0,0449$  и  $r=0,21$ ,  $p=0,0017$ , соответственно).

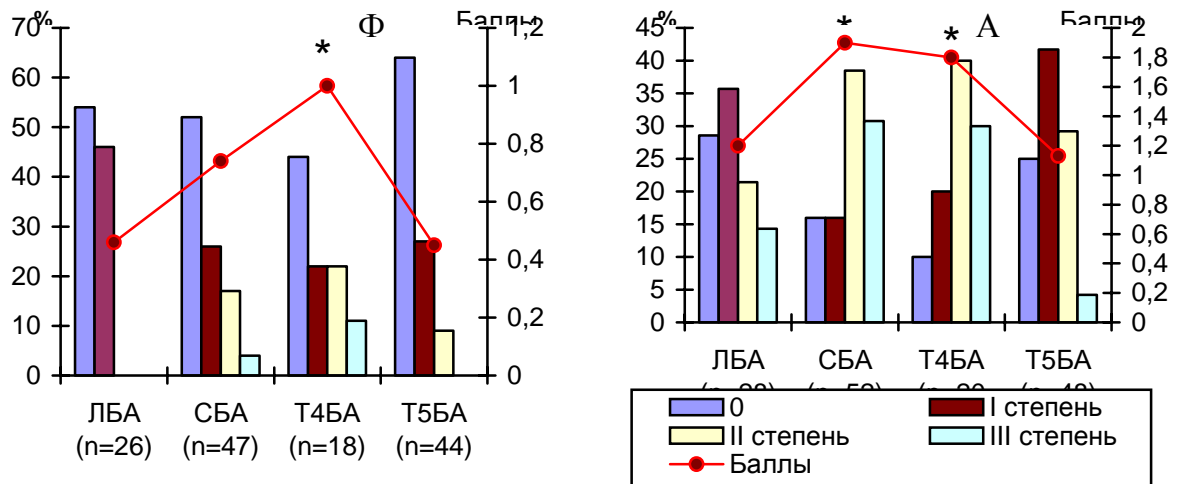


Рисунок 8. Распределение больных бронхиальной астмой по степени активности хронического гастрита в фундальном (Ф) и антральном (А) отделах желудка

Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с Т5БА.

У больных Т5БА группы средний показатель активности ХГ в антруме, выраженный в баллах, был достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у больных СБА ( $1,13 \pm 0,12$  и  $1,85 \pm 0,15$  балла,  $p=0,0003$ ) и Т4БА ( $1,13 \pm 0,12$  и  $1,70 \pm 0,24$  балла,  $p=0,0026$ ), в фундальном – достоверные различия обнаружены только в сравнении с Т4БА ( $1,00 \pm 0,26$  в сравнении с  $0,45 \pm 0,10$  балла,  $p=0,05$ ). Важно отметить, что у больных 2 группы в сравнении с 1 группой в 1,8 раза уменьшилось количество больных с II-III степенью активности гастрита в антральном отделе: с 60,0% (в 1 группе) до 34,4% (во 2 группе). Наиболее значительно (в 6,2 раза) снизилась доля больных с III степенью активности ХГ.

Приведенные данные являются свидетельством того, что в формировании активного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка играет роль не только хеликобактерная инфекция, но и изменения, обусловленные основной патологией – бронхиальной астмой, которые нарастают с утяжелением заболевания. Поддерживающая терапия СГК способствует снижению активности ХГ преимущественно в антральном отделе, причем в большей степени за счет уменьшения количества выраженных (III степени) активных форм.

При анализе полученных результатов мы обратили внимание на редкость случаев выраженных атрофических изменений СО желудка при БА особенно на ранних этапах развития заболевания. Признаки атрофии СО тела и антрума отсутствовали в 57 и 63%, соответственно, атрофия I степени

обнаружена в 32 и 23% случаев и лишь в 11 и 14% случаев, соответственно, обнаружены признаки атрофии II, III степени (Рисунок 9).

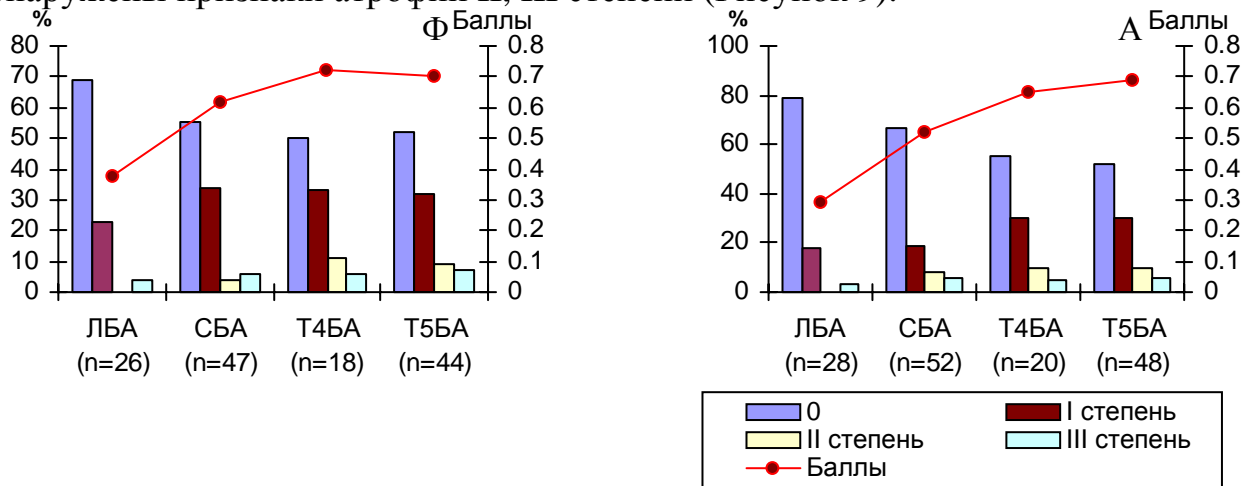


Рисунок 9. Распределение больных бронхиальной астмой по степени тяжести атрофии слизистой оболочки фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка

Признаки метаплазии отсутствовали в СО фундального и антрального отделов в 70 и 50% случаев, соответственно, или имела место тонкокишечная метаплазия I степени – в 20 и 30% случаев, соответственно.

Обнаружена связь выраженности атрофии от тяжести течения и длительности БА, что выразилось в прямой корреляционной зависимости степени выраженности атрофии в теле и антруме от степени тяжести БА.:  $r=+0,13$  ( $p=0,0514$ ) и  $r=+0,16$  ( $p=0,0031$ ), соответственно; и длительности БА  $r=0,28$  ( $p=0,0000$ ) и  $r=0,24$  ( $p=0,0000$ ), соответственно (Рисунок 10). Такая же закономерность установлена и для тяжести метаплазии.

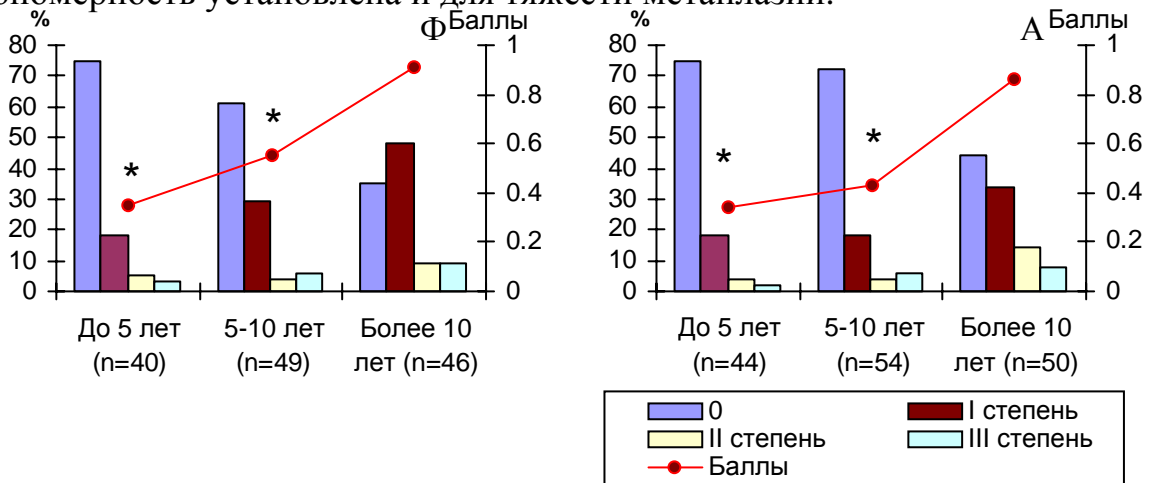


Рисунок 10. Распределение больных по выраженности атрофических изменений слизистой оболочки фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка в зависимости от длительности бронхиальной астмы.

Примечание: \*-  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных более 10 лет.

Приведенные данные показывают, что тяжелые атрофические изменения СОЖ не характерны для больных БА, однако явления атрофии и метаплазии нарастают с утяжелением и увеличением продолжительности БА.

#### 4.2. Гистологические особенности изменения слизистой оболочки ДПК при БА

С целью оценки морфологического состояния СО ДПК были изучены биоптаты у 148 больных БА разной степени тяжести. Характер изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки оценивали по классификации Уайтхеда (1990). Кроме этого оценивали степень активности дуоденита, а также определяли степень обсеменения СО ДПК Нр. Активность дуоденита и степень Нр-инвазии оценивали полуколичественно с использованием визуально-аналоговой шкалы по 3-бальной системе.

Нормальный вариант строения СО ДПК наблюдался у 18 (12,2%) пациентов БА. Дуоденит I степени выявлен у 72 (48,6%), II степени – у 46 (31,1%) и III степени – у 12 (8,1%). При анализе полученных данных было отмечено прогрессирование тяжести дуоденита с увеличением тяжести БА ( $r=0,27$ ;  $p=0,0025$ ) (Рисунок 11).

У 116 (78,4%) пациентов БА дуоденит расценивался как активный. У большинства (62,2%) обследуемых этой группы отмечена минимальная степень активности процесса; II и III степени активности дуоденита наблюдали в 25,7 и 4,0% случаев, соответственно. У больных I группы отмечено нарастание степени активности дуоденита с утяжелением БА ( $r=+0,23$ ,  $p=0,0003$ ).

Наличие хронического воспалительного процесса в СО ДПК и его активность не были связаны с Нр-инфекцией ДПК, т.к. ее наличие выявлено только у 14,8% (22/148) больных. Причем степень инвазии преимущественно была слабой.

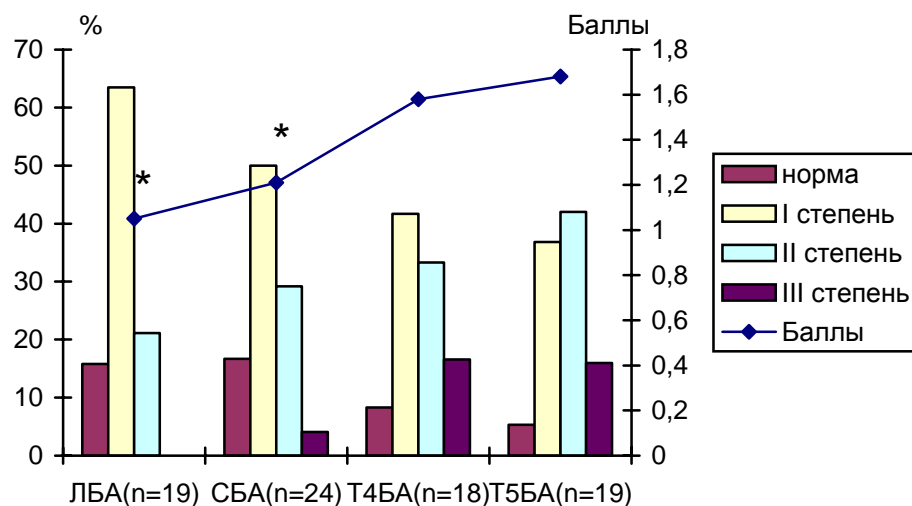


Рисунок 11. Распределение больных бронхиальной астмы по степени тяжести дуоденита

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с Т5БА.

4.3. Ультраструктурные изменения клеточных популяций слизистой оболочки желудка и тонкой кишки при бронхиальной астме.

Обобщая результаты патоморфологического исследования гастродуоденальной системы у пациентов с БА, необходимо выделить в первую очередь комплекс стереотипных реакций, касающихся тканевого, клеточного и внутриклеточного уровней структурной организации.

При светооптическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных БА выделен комплекс стереотипных реакций: дистрофия и атрофия поверхностного, ямочного, криптального и железистого эпителия, иногда мета- и дисплазия, диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки с формированием лимфоидных агрегатов, системная васкулопатия и диффузный умеренно выраженный фиброз стромы. Специфические структурные реакции зависели преимущественно от степени тяжести БА.

Наименьшая степень структурных изменений отмечена в биоптатах желудка и двенадцатиперстной кишки при легком течении БА. Патология секреторного компартмента ограничивалась нерезко выраженной дистрофией, очаговой атрофией покровного эпителия и желез фундального отдела, а также лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы. По мере прогрессирования БА углубляются процессы дистрофии, атрофия нарастает, распространяясь на различные структурные компоненты. Возникает атрофия вначале высокоспециализированных эпителиальных клеточных популяций, а затем слизистой оболочки в целом. Тяжелая форма БА (гормонозависимая) характеризовалась наибольшей степенью атрофии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, покровного эпителия и желез, возникновением единичных интраэпителиальных микроабсцессов, а также более диффузными нарушениями клеточной дифференцировки - кишечной метаплазией в желудке и дисплазией в двенадцатиперстной кишке.

К ведущим морфологическим феноменам у больных БА можно отнести значительную диффузную, равномерно распространяющуюся на всю слизистую оболочку, преимущественно лимфоплазмоцитарную, клеточную инфильтрацию слизистой оболочки (иногда с преобладанием плазмоцитов), что отражает напряжение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа и подтверждается формированием нередко многочисленных лимфоидных агрегатов. Выраженная клеточная инфильтрация наблюдалась в исследуемых группах более чем в 80% случаев. Обращает на себя внимание выраженная тенденция к формированию лимфоидных образований (агрегатов и фолликулов) не только в пилорическом, но и в фундальном отделе желудка.

Важный аспект интерпретации полученных данных касается нозологической оценки, в связи с существующей тенденцией рассматривать любую клеточную инфильтрацию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта как воспалительную. Это связано с объективными данными, с фактической невозможностью отграничить воспалительный процесс от других реактивных процессов жесткими рамками, то есть определить его

нозологические рамки.

В большинстве биоптатов число плазматических клеток чрезвычайно велико. При электронно-микроскопическом исследовании они демонстрировали высокую функциональную активность и содержали множественные расширенные структуры гранулярной цитоплазматической сети, что может быть свидетельством напряженного иммуногенеза.

При анализе ультраструктуры клеточных популяций слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки делали акцент на наиболее распространенных изменениях, выделяя наряду с альтеративной компонентой компенсаторные реакции.

Покровный эпителий фундального отдела желудка отличался полиморфизмом муциновых гранул: при легком течении БА гранулы более гетерогенны и осмиофильны, при умеренной и тяжелой форме заболевания преобладали электронно-прозрачные; гормонозависимый процесс сопровождался накоплением крупных интраэпителиальных липидных включений. Покровные эпителиоциты пилорического отдела желудка характеризовались присутствием в секреторных гранулах эксцентричных круглых электронно-плотных участков, что могло свидетельствовать о многокомпонентном составе секреторного материала. Следует отметить, что встречаемые вблизи апикальных цитолемм покровно-ямочных клеток Нр не проникали в эпителиальный пласт - ни в межклеточное пространство, ни интрацеллюлярно. Обнаруживались лишь редкие картины адгезии осмиофильных микробных тел к микроворсинкам эпителиоцитов.

Среди эпителиоцитов фундальных желез при умеренной и тяжелой форме БА преобладали микст-клетки, содержащие большое количество крупных муциновых гранул (доминирование слизепродуцирующей функции). Одновременно в цитоплазме присутствовали зимогеновые секреторные гранулы и/или элементы тубуловезикулярной системы, свойственные париетальным клеткам. Формирование микст-клеток может отражать не только «запаздывание» дифференцировки glanduloцитов фундальных желез, но и угнетение белоксинтезирующей функции вследствие прогрессирующего дистрофического процесса и одновременно аварийную компенсаторную реакцию в виде гиперсекреции слизи.

В большинстве гастробиоптатов пациентов с эрозивными дефектами слизистой оболочки желудка отмечались гиперплазия и гиперфункция париетальных клеток. Однако в цитоплазме многих из них содержались гетерогенные миелиновые фигуры, что в целом отражало интенсивно идущие процессы пролиферации и дегенерации популяции париетальных клеток, а также их влияние на развитие эрозивно-некротических изменений.

При гормонозависимой БА во многих фундальных glanduloцитах отсутствовали ультраструктурные признаки клеточной специализации, вместо специфических цитоплазматических органелл эпителиоциты содержали крупные полиморфные липидные включения, ограниченные интенсивно осмиофильными мембранами.

При исследовании гастробиоптатов пилорического отдела желудка больных с умеренной степенью тяжести БА обращала на себя внимание гиперплазия и повышенная активность эндокринных клеток (ECL-, G-, D-клеток). Они представлены гетерогенной популяцией эпителиоцитов, классифицирующихся по характеру секреторных гранул. За исключением гастринпродуцирующих G-клеток, апикальные отделы которых сообщались с просветом желудка (экзо-эндокриноциты), остальные эндокринные клетки не сообщались с просветом, имея близкую к треугольной форму с расширенным основанием и резко суженным апексом.

Наиболее многочисленны гастринпродуцирующие G-клетки - крупные электронно-светлые эпителиоциты с эухромным ядром. Отличительный признак G-клеток - специфические секреторные гранулы характерной ультраструктуры, между которыми локализовались цитоплазматические органеллы. При рассмотрении патогенеза эрозивных дефектов гастродуоденальной зоны при БА необходимо отметить роль гастринового механизма стимуляции париетальных клеток за счет гиперпродукции гистамина ECL-клетками и мастоцитами (Успенский В.Н., 1986).

Достаточно многочисленны и соматостатинпродуцирующие D-клетки. Они меньших размеров, с умеренно осмиофильными круглыми секреторными гранулами, концентрирующимися под ядром и нередко контактирующими с базальной цитолеммой. Встречались также другие эндокриноциты с более мелкими и электронно-плотными гранулами круглой или неправильной формы. Эпителиальные эндокринные клетки всех типов отличались высокой прозрачностью цитоплазматического матрикса, в котором определялись элементы гранулярной цитоплазматической сети, комплекс Гольджи и мелкие одиночные митохондрии. В большинстве случаев клетки находились в фазе синтеза секреторного материала, но нередко вблизи базальной цитолеммы наблюдались картины экскреции. Иногда длинные цитоплазматические отростки эндокриноцитов распространялись вдоль эпителиальной базальной мембраны, осуществляя паракринную секрецию с доставкой регуляторных субстанций непосредственно к клеткам-мишеням, изредка проникая через базальную мембрану в подэпителиальное пространство.

При различных вариантах течения БА отмечены нарушения гемодинамики (гиперемия, стаз, геморагии, аневризмоподобная деформация), касающиеся в большей степени микроциркуляторного русла поверхностной сети - область желудочных валиков и кишечных ворсинок. Эндотелиоциты этих микрососудов гетерогенны по структуре, преобладали дегенерирующие формы. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки желудка хорошо развито и имеет сложную архитектуру, обеспечивающую чрезвычайно динамичное кровообращение. Электронно-микроскопически установлена тесная связь фенестр капилляров с эпителиоцитами поверхностно-ямочного и железистого эпителия. На уровне париетальных клеток, ямочного и поверхностного эпителия капилляры локализуются сразу под эпителиоцитами. С другой стороны, сосудистая система слизистой оболочки гастродуоденальной системы находится под большим влиянием

биологически активных веществ. Под действием гистамина раскрываются фенестры, возникают новые поры и каналы. При пролонгированной нагрузке гистамином стенки капилляров могут значительно модулироваться и даже приобретать синусоидальный вид. В этом аспекте заслуживает внимания обнаруженная нами в биоптатах желудка гиперплазия тучных и эндокринных клеток, являющихся продуцентами гистамина.

В подэпителиальной строме слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в основном при умеренной и тяжелой степени БА обнаружено большое число тучных (преобладали дегранулирующие формы). Гиперплазия мастоцитов сопровождалась ультраструктурными признаками их высокой функциональной активности.

Таким образом, ведущими структурными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с БА являются прогрессирующие дистрофия и атрофия покровных и железистых эпителиоцитов, эндотелиоцитов микрососудов и диффузный умеренно выраженный фиброз, что в целом отражает развитие дистрофического процесса. Обращают на себя внимание структурные реакции, которые имеют компенсаторно-приспособительный характер - формирование полифункциональных микст-клеток, гиперплазия иммунокомпетентных клеток - плазмоцитов и лимфоцитов. Особого внимания заслуживает гиперплазия эндокринных клеток, как правило, ассоциированная с развитием эрозивных дефектов.

В нейрогуморальной регуляции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны важна роль эндокринных клеток (Bach S.P. et al., 2000, Bjerknes M, Cheng H., 1999), обеспечивающих единство нервного и гуморального контроля структурно-функционального состояния слизистых оболочек бронхиального дерева и желудочно-кишечного тракта (Mansfield L.E., 1989, Sontag S.I. et al., 1990). В функциональном отношении они связаны пептидэргическими нейронами органов чувств, нервной системы и клетками местной иммунной защиты. Весь этот функциональный комплекс выступает в роли единой системы первичного реагирования, оповещения и защиты организма (Маевский А.А., 1992). Высказываются предположения о модулирующем влиянии пептидных гормонов диффузной эндокринной системы в формировании адаптивных клеточных реакций на антигенные стимулы (Корецкая Л.Р., 1989). Диффузные системы эндокринных и тучных клеток, вероятно, являются общим путем, через которые реализуется действие как специфических (иммунных), так и неспецифических механизмов развития изменения слизистых оболочек при БА.

#### 4.4. Характеристика клеточного инфильтрата слизистой оболочки желудка у больных БА.

Для решения вопроса о характере и специфичности воспалительных изменений в СО ГДЗ при БА проведено морфометрическое изучение количественного и качественного состава клеточного воспалительного инфильтрата СО желудка.

Оказалось, что суммарная клеточность воспалительного инфильтрата и отдельных, составляющих его, клеточных элементов в СОЖ у больных 1 группы более чем в 2 раза выше, соответствующих показателей у пациентов в 3 группе, т.е «чистой» Нр-ассоциированной гастродуоденальной патологии без БА. Причем плотность клеточной инфильтрации у больных 1 группы была выше по сравнению с 3 группой, как в фундальном ( $3311,0 \pm 249,1$  в сравнении с  $1749 \pm 212,8$  в  $1\text{мм}^2$  соответственно,  $p=0,0005$ ), так и в антральном ( $3971,6 \pm 269,7$  и  $1535 \pm 67,99$  в  $1\text{мм}^2$  соответственно,  $p=0,0004$ ) отделах желудка. Показательно, что воспалительные признаки в СО тела желудка были менее выражены, чем в антруме, о чем свидетельствуют более низкие значения (на 20%) суммарной клеточности,  $p=0,0290$  (Рисунок 12).

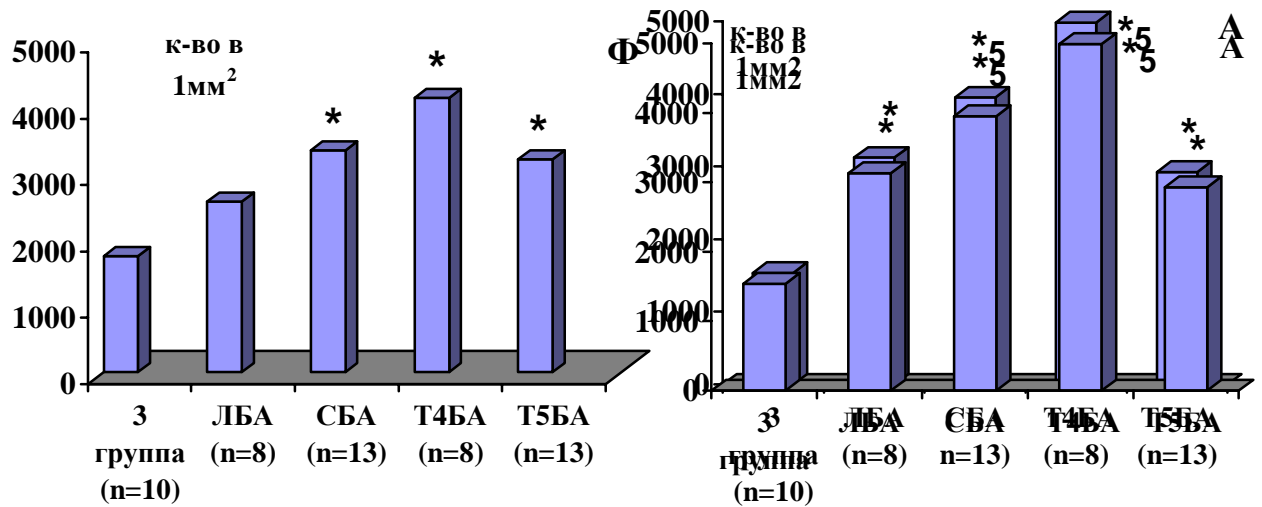


Рисунок 12. Плотность суммарной клеточной инфильтрации слизистой оболочки фундального (Ф) и антрального отделов желудка при бронхиальной астме разной степени тяжести.

Примечание: \* - различия с 3 группой ( $p < 0,05$ ), 5 – различия с Т5БА ( $p < 0,05$ ).

Объемная плотность клеточного инфильтрата нарастала с утяжелением БА: более низкие значения суммарной клеточности были при легкой БА как в фундальном, так и в антральном отделе желудка ( $2569,2 \pm 380,22$  и  $3127,1 \pm 451,2$  в  $\text{мм}^2$  соответственно); более высокие – при тяжелой негормонозависимой БА ( $4135,0 \pm 607,4$  и  $4988,2 \pm 478,4 \text{мм}^2$  соответственно). Эта закономерность подтверждена прямой корреляционной зависимостью показателя плотности суммарной клеточной инфильтрации от степени тяжести БА: для антрального отдела желудка коэффициент корреляции составил  $r = +0,355$ ,  $p = 0,0177$ ; для фундального отдела –  $r = +0,481$ ,  $p = 0,0017$ .

Проведен анализ качественного клеточного состава инфильтрата СО. В клеточном инфильтрате СО и тела, и антрума преобладали мононуклеарные клетки (88%), что отражает напряжение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

Не исключено, что нарастание объемной плотности клеточной инфильтрации СОЖ с утяжелением БА, то есть, параллельно нарастанию процесса дистрофии СО связано со снижением барьерной функции



функционально несостоятельно эпителиального пласта, в результате облегчается доступ антигенов к антиген-презентирующим клеткам, что приводит к их активации. Косвенным свидетельством этого явления можно считать выявленную активацию тучных клеток в СО ГДЗ, нарастающую при утяжелении БА: при морфометрическом исследовании обнаружено их снижение в СО антрума, по сравнению с 3 группой, обратно коррелирующее со степенью тяжести ( $r=0,25$ ,  $p=0,0436$ ) (Рисунок 13). При электронно-микроскопическом исследовании обнаружена гиперплазия и активация тучных клеток. В результате дегрануляции мастоцитов происходит высвобождение пререпормированных (гистамин, триптаза, гепарин и т.д.), обладающих вазоактивным действием, а также вновь синтезированных (простагландины, лейкотриены) медиаторов, что способствует притоку клеток периферической крови и усиливает клеточную инфильтрацию СО ГДЗ. Таким образом, избыточные разрушения тучных клеток выступает в роли триггера, запускающего неспецифическую и специфическую (аллергическую) реакцию.

Не исключено, что избыточное поступление антигенов в СО также служит пусковым моментом для интенсивной продукции IgG плазмочитами собственной пластинки, о чем свидетельствует выявленное нами повышение в желудочной слизи концентрации IgG, нарастающая при прогрессировании БА. При фагоцитозе IgG -содержащих ЦИК происходит выброс активных веществ (в том числе провоспалительных цитокинов), привлечение и активация клеток, участвующих в поддержании хронического воспаления и альтерации СО. Подтверждением этого предположения служит выявленная взаимосвязь плотности воспалительного инфильтрата в СО антрума при БА с уровнем в желудочной слизи ЦИК ( $r=0,286$ ,  $p=0,049$ ) и Ig G ( $r=0,311$ ,  $p=0,038$ ).

Доля полиморфноядерных лейкоцитов в составе клеточного инфильтрата была невелика (10%), но их количество также нарастало по мере утяжеления БА. Особый интерес представляла фракция эозинофильных лейкоцитов. В гастробиоптатах из антрального отдела желудка у больных 1 группы количество эозинофилов колебалось от 0 до 355 в 1 мм<sup>2</sup>, но в среднем выявлено достоверное увеличение плотности эозинофильной инфильтрации в СО по сравнению с 3 группой ( $134,17 \pm 20,78$  в сравнении с  $34,4 \pm 16,3$  в 1 мм<sup>2</sup>  $p=0,0109$ ). Наименьший показатель плотности эозинофильной инфильтрации СО антрума был у пациентов легкой БА и в среднем не отличался от контроля. С утяжелением БА наблюдалось увеличение количества эозинофилов в СО антрума. Эта взаимосвязь количества эозинофилов СО антрума от степени тяжести БА подтверждается прямой корреляционной зависимостью –  $r=+0,310$ ,  $p=0,0312$  (Рисунок 13).

Доля эозинофилов в составе воспалительного инфильтрата в СО антрума при СБА составила  $4,9 \pm 1,2\%$ , при Т4БА –  $3,3 \pm 0,2\%$ , что выше, чем в 3 группе –  $2,1 \pm 0,3\%$ ,  $p=0,0386$  и  $p=0,053$ , соответственно.

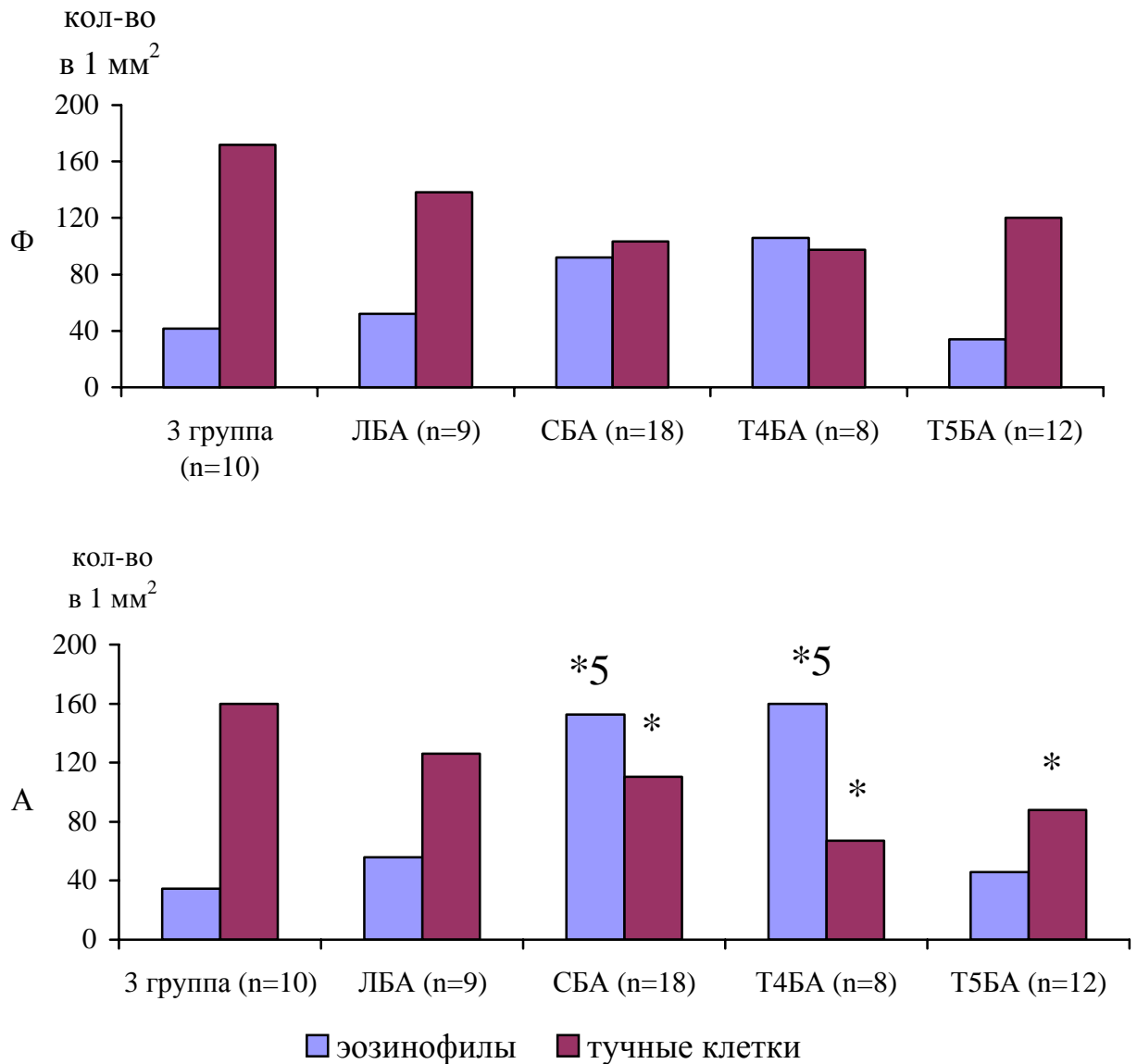


Рисунок 13. Плотность эозинофильной и тучноклеточной инфильтрации слизистой оболочки (в 1 мм<sup>2</sup>) фундального (Φ) и антрального (А) отделов желудка при бронхиальной астме разной степени тяжести.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с 3 группой, \*5 –  $p < 0,05$  в сравнении с Т5БА .

У больных 1 группы в гастробиоптатах из тела желудка также отмечены значительные колебания количества эозинофилов (от 0 до 555 в 1 мм<sup>2</sup>) и в среднем их объемная плотность была ниже, чем в антруме ( $p=0,0242$ ), и несколько выше, чем в 3 группе ( $87,4 \pm 16,1$  в сравнении с  $41,7 \pm 17,0$  в 1 мм<sup>2</sup>,  $p=0,0910$ ). При этом отмечено нарастание тканевой эозинофилии в СО тела с утяжелением БА ( $r=+0,29$ ,  $p=0,0530$ ). Таким образом, у больных БА в СОЖ (преимущественно антрума) выявлено увеличение плотности эозинофильной инфильтрации, что является показателем наличия в ней аллергического воспаления, однако эозинофильный компонент воспаления не является ведущим, т.к. доля эозинофилов в воспалительном инфильтрате не превышает 3-5%.

Выявленному морфологическому феномену – увеличению выраженности клеточной инфильтрации в СОЖ у больных БА – можно найти несколько объяснений.

В первую очередь, необходимо учитывать, что у 92% больных БА выявлена Нр-инфекция СОЖ. Уже 20 лет грамотрицательная бактерия *H. pylori* остается в центре внимания гастроэнтерологов. Глобальные исследования, проведенные почти во всех странах мира показали, что инфицированность населения Нр составляет от 30 до 80% в обследованных регионах. Однако распространенность заболеваний, ассоциированных Нр, встречается лишь в 10-15% случаев. Поэтому рассматривая воспалительные и иммунные ответы СО желудка на инфекцию Нр, некоторые исследователи придают большое значение иммунной реакции организма «хозяина». В связи с этим можно предположить, что усиление клеточной инфильтрации отражает более интенсивный местный иммунный ответ СОЖ на Нр-инфекцию при БА. Считается, что активное привлечение клеток воспаления в СОЖ связано как с выделением хемотоксических факторов нейтрофилами и НР, так и индукцией бактериями экспрессии эпителиальными клетками СОЖ провоспалительных цитокинов и антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости. При этом эпителиальные клетки могут выступать в роли антигенпрезентирующих клеток и участвовать в иммунном ответе против Нр. В соответствии с этим, не исключено, что при БА СОЖ на Нр инфекцию отвечает более выраженной местной клеточной реакцией. Подтверждением роли Нр инфекции в формировании клеточной воспалительной инфильтрации является выявленная корреляционная зависимость суммарной клеточности инфильтрата в СО антрума со степенью Нр инфицированности слизистой ( $r=0,41$ ,  $p=0,0071$ ). Для тела такой связи не обнаружено. С этой позиции также вполне объяснима большая выраженность воспалительных изменений в СО антрума у больных БА (активности ХГ, плотности клеточного инфильтрата).

Для оценки роли контаминации Нр в формировании изменений гастродуоденальной системы у больных БА нами проведена антихеликобактерная терапия. В соответствии с Маастрихтским соглашением применяли 3-х компонентную схему лечения, включающую: кларитромицин, метронидазол и омепразол (амоксцилин не включен в программу лечения в связи с возможностью аллергической реакции) в течение 7 дней.

Антихеликобактерная терапия проводилась 12 больным (8 женщин и 4 мужчины), средний возраст –  $40,3 \pm 5,6$  лет. У всех установлен диагноз хронического активного гастрита, ассоциированного с Нр, на основании гастродуоденоскопии с биопсией. Инвазия Нр определялась гистологически и с помощью уреазного теста. Повторное исследование проводили через 4-6 недель после проведения эрадикационной терапии. Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинической картины и ЭГДС с биопсией. Проводили анализ динамики обсеменения слизистой оболочки хеликобактериями.

При контрольном исследовании полного уничтожения хеликобактерий удалось добиться у 9 (75%) пациентов, что несколько ниже, но вполне

сопоставимо с данными литературы об эффективности такой схемы эрадикации у больных Нр-ассоциированным гастритом. На фоне проведения эрадикационной терапии при эндоскопическом исследовании у всех больных наблюдали положительную динамику: уменьшение степени воспаления слизистой оболочки желудка, у 2 из 3 пациентов произошла эпителизация эрозивных поражений.

Для оценки изменения воспалительного инфильтрата до и после эрадикации у больных БА была прослежена динамика морфологических изменений в СОЖ тела и антрума: активности ХГ, плотности суммарной клеточной, эозинофильной и тучноклеточной инфильтрации. Как свидетельствуют данные рисунка 14, в теле желудка Нр-эрадикация не оказала существенного влияния на анализируемые показатели.

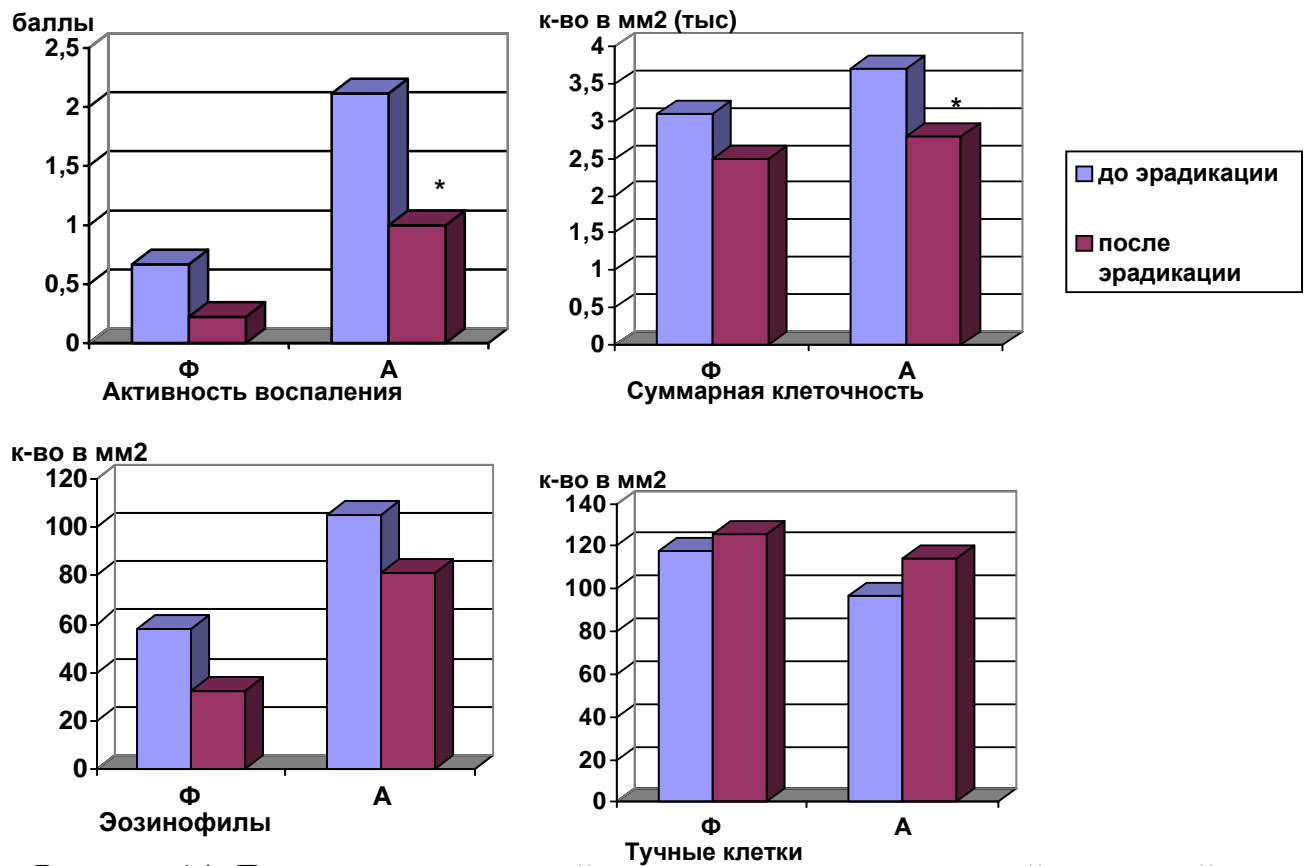


Рисунок 14. Динамика показателей воспалительных изменений слизистой оболочки фундального (Ф) и антрального (А) у больных бронхиальной астмой после проведения эрадикационной терапии.

Примечание: \* - различия достоверны со значениями до эрадикации ( $p < 0,05$ ).

В антруме при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки у больных с успешной эрадикацией было обнаружено, что активность гастрита уменьшилась по сравнению с той, которая отмечалась до лечения, статистически достоверные различия сохранялись как при анализе каждого случая, так и при анализе сводных результатов всей группы. При этом уменьшилась не только активность ХГ, но и плотность суммарной клеточной инфильтрации с  $3740,1 \pm 210,3$ , до  $2835,0 \pm 257,9$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $p = 0,0452$ , при этом, однако, объемная плотность клеточности инфильтрата СО по-

прежнему в 2 раза превышала показатель в 3 группе. Отмечена тенденция к снижению количества эозинофилов в СО антрума после Нр-эрадикации, но достоверных различий в объемной плотности эозинофилов и тучных клеток в воспалительном инфильтрате до и после эрадикации не обнаружено.

Таким образом, после эрадикации Нр в СОЖ сохраняется выраженная клеточная инфильтрация, что может говорить о том, что Нр не играет ведущую роль в формировании выраженной клеточной инфильтрации при БА.

Вышеизложенное позволяет высказать предположение, что выявленные изменения в СО ГДЗ могут быть составной частью системного поражения слизистых при БА. Об этом свидетельствует и тот факт, что характер воспалительных изменений в СО ГДЗ у больных БА 1 группы во многом повторяет картину в СО бронхиального дерева: аккумуляция мононуклеаров, активация тучных клеток, увеличение эозинофилов. Не исключено, что некоторые особенности воспалительного инфильтрата СО ГДЗ при БА, а именно, доминирование лимфоплазмочитарного компонента клеточной инфильтрации и уменьшение значения эозинофильного компонента, связано с рядом особенностей строения и функции слизистой желудочно-кишечного тракта. Главными из них являются высокая степень развития лимфоидной ткани, а также повышение роли неиммунных механизмов защиты в осуществлении барьерной функции. Следует отметить, что в СОЖ преобладают Т-супрессоры, а в респираторном тракте – Т-хелперы (Brabdizaeg P. et al, 1988). С этим некоторые исследователи связывают сравнительно высокую частоту реакций гиперчувствительности немедленного типа в СО дыхательных путей и редкость их в желудке (Аруин Л.И. и др., 1998).

В условиях атопической сенсibilизации организма и дистрофического процесса СО ГДЗ при БА, выявленную значительную лимфоплазмочитарную инфильтрацию можно рассматривать, как более выраженную иммунную реакцию на местное воздействие антигенов, которая является составной частью компенсаторной реакции СО ГДЗ в рамках осуществления ею своей барьерной функции и отражает системный характер поражения слизистых при БА. С этих позиций вполне объяснимо увеличение плотности клеточного инфильтрата и, соответственно, лимфоплазмочитарного компонента, а также эозинофилов не только с утяжелением БА и прогрессировании дистрофического процесса СО ГДЗ, но и при нарастании уровня общей сенсibilизации организма.

Для уточнения влияния уровня атопической сенсibilизации организма при БА на формирование воспалительных изменений СОЖ нами проведена сравнительная оценка плотности суммарной клеточной, эозинофильной и тучноклеточной инфильтрации в СО фундального и антрального отделов желудка у больных с нормальным уровнем IgE в крови (менее 200 МЕ/мл) и у больных с повышенным уровнем IgE в крови (Рисунок 15).

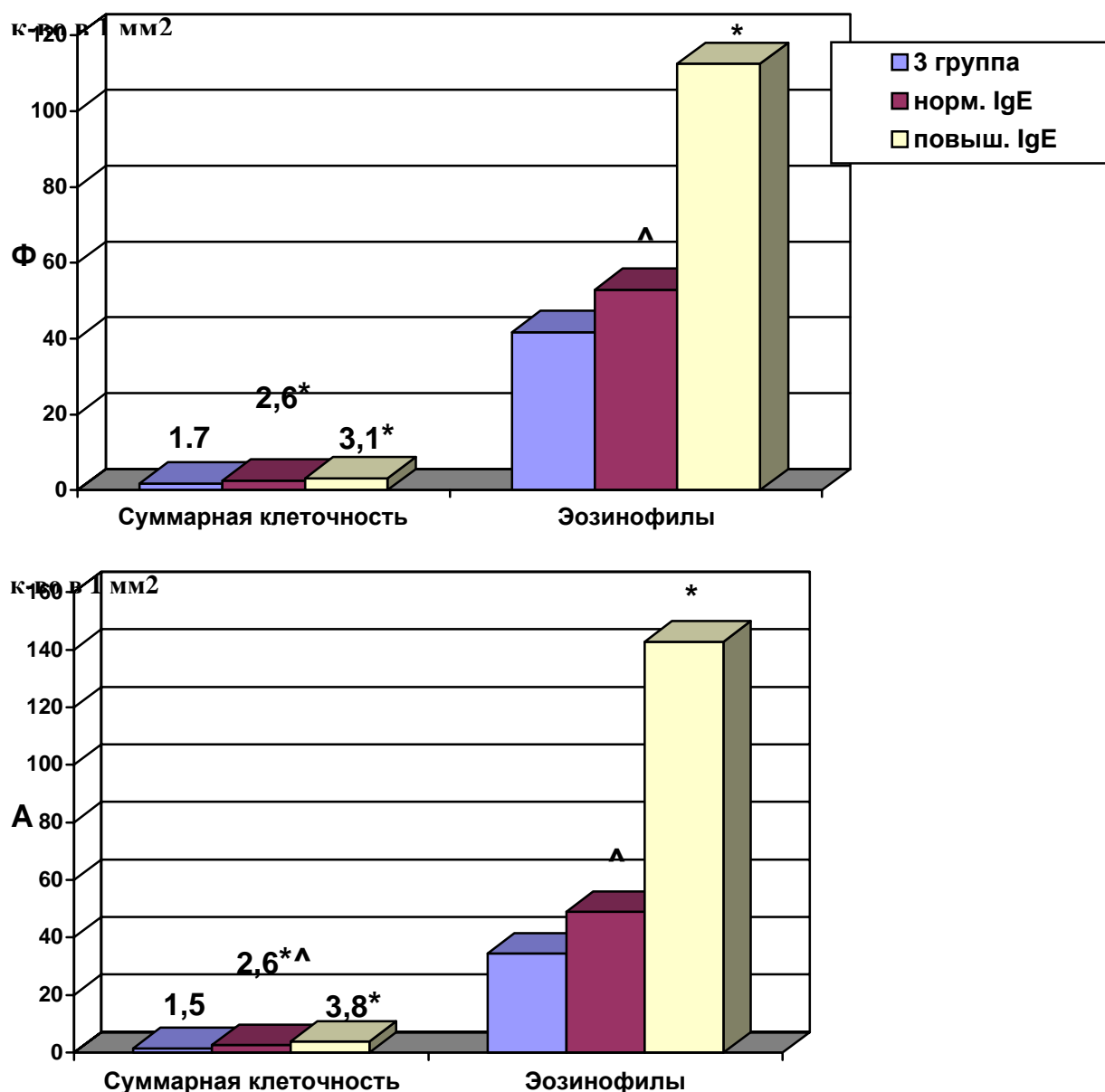


Рисунок 15. Плотность суммарной клеточной и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня общего IgE в крови.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с 3 группой, ^ -  $p < 0,05$  в сравнении с больными с повышенным уровнем IgE в крови ( $p < 0,05$ ).

Выявлено, что у больных с повышенной концентрацией в сыворотке крови общего IgE суммарная клеточность и плотность эозинофильной инфильтрации в СО антрального отдела желудка достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем IgE в крови:  $3839,5 \pm 358,0$  в сравнении с  $2674,4 \pm 257,8$  в  $1 \text{ мм}^2$ , соответственно ( $p = 0,0337$ ), и  $142,8 \pm 21,3$  в сравнении с  $48,9 \pm 12,3$  в  $1 \text{ мм}^2$ , соответственно ( $p = 0,0022$ ).

Показательно, что у больных с повышенным уровнем IgE в СО антрума объемная плотность эозинофилов была выше, чем в 3 группе:  $142,8 \pm 21,3$  в сравнении с  $34,4 \pm 16,3$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $p = 0,0062$ , а у больных с нормальным уровнем IgE в крови – существенно не отличалась от показателя в 3 группе –  $48,9 \pm 12,3$ ,

в сравнении с  $34,4 \pm 16,3$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $p=0,5330$ . Такая же закономерность отмечена и для СО тела желудка.

Приведенные данные являются доказательством того, что выраженность клеточной инфильтрации и тканевая эозинофилия СОЖ при БА в определенной степени зависят от уровня общей сенсibilизации организма и подтверждают роль атопии в формировании воспалительных изменений СОЖ.

Проанализировано влияние длительной СГК терапии на суммарную клеточную и эозинофильную инфильтрацию СО тела и антрума. Выявлено, что **2б** группа по этим показателям была гетерогенна, отмечены их значительные колебания (суммарной клеточности от 2415 до 4325 в  $1 \text{ мм}^2$ , тканевой эозинофилии от 45 до 260 в  $1 \text{ мм}^2$ ) как в теле, так и в антруме, и средние показатели по группе не отличались от **1** группы. У больных **2а** группы, по сравнению с **1** группой выявлено достоверное снижение суммарной клеточности инфильтрата, преимущественно в СО антрального отдела, и плотности эозинофильной инфильтрации – как в СО тела, так и антрума (Рисунок 16).



Рис. 16. Плотность суммарной клеточной и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка у больных гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих системные глюкокортикостероиды в физиологических дозах .

Примечание: \* - различия соответствующих показателей достоверны между группами ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных, получающих в качестве базисной терапии пероральные системные глюкокортикостероиды в физиологических дозах, в сравнении с пациентами негормонозависимой бронхиальной астмой уменьшена выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, что проявляется снижением активности воспалительного процесса, суммарной клеточности воспалительного инфильтрата (преимущественно в слизистой антрума).

Анализируя выявленные в биоптатах структурные изменения, можно представить схему морфогенеза патологии гастроэнтеральной системы при бронхиальной астме в контексте мультифакторного воспалительно-дистрофического процесса (Непомнящих Г.И., 1996), который возникает в результате действия на организм комплекса неблагоприятных факторов экзо- и эндогенного происхождения.

Г.И.Непомнящих (1996) на основании комплексного морфологического исследования выделены различные морфогенетические варианты хронических заболеваний - первично дистрофические, первично воспалительные и смешанные. Автором было показано, что в значительном числе случаев клинического диагноза «гастрит» клинико-морфологическая картина соответствует не гастритическому процессу, а первично дистрофическому (гастропатии).

При БА на фоне стереотипных морфологических изменений, характерных для дистрофических процессов СО у больных БА можно выделить следующие особенности изменения СО ГДЗ:

- выраженная клеточная, преимущественно лимфоплазмоцитарная инфильтрация;
- эозинофильная инфильтрация;
- гиперплазия и активация тучных клеток;
- системная васкулопатия;
- гиперплазия эндокринных клеток.

Выявленный комплекс структурных изменений мы рассматриваем, прежде всего, как проявление вовлечения СО ГДЗ в системный процесс поражения слизистых при БА. Полученные данные позволяют предположить, что в основе формирования воспалительно-дистрофического процесса СО ГДЗ лежит дисфункция слизистой, заключающаяся в более выраженной местной иммунной реакции на воздействие различных специфических (аллергических) и неспецифических стимулов в виде гиперпродукции IgG-антител, клеточной инфильтрации иммунокомпетентными клетками. Функционально гиперреактивность СО ГДЗ проявляется повышенной кислотно-пептической активностью.

В формировании изменений в СО ГДЗ при БА имеют значение и другие факторы. Так, в работе показано, что изменения в СО ГДЗ при БА формируются на фоне Нр-контаминации. Приведенные данные свидетельствуют о том, что Нр-инфекция вносит существенный вклад в формирование воспалительных изменений в СОЖ при БА. В многочисленных исследованиях показано, что в патогенезе патологии гастроинтестинальной системы при БА большое значение имеют гипоксемия и гиперкапния, возникающие при дыхательной недостаточности (Геллер Л.И., 1988, Бирг Н.А., 1985, 1987, Кочетков С.Г., 1995, 1996 и др.). Однако, проведенная оценка функции внешнего дыхания на основании изучения вентиляционной функции легких у обследованных больных БА косвенно указывает, что значение этого фактора не столь велико, как считают некоторые исследователи, определяющие ему ведущую роль. Этот фактор, вероятно,



имеет значение преимущественно при тяжелых формах БА. Кроме того, необходимо учитывать фактор лечения БА. Проведенный анализ показал высокий уровень применения препаратов, обладающих побочными эффектами на СО ГДЗ и миопатическим действием. Вероятно, в формировании изменений СО при БА играют роль и другие факторы, обзор которых представлен в первой главе диссертации. Несомненно значение метаболических нарушений и дезорганизации взаимосвязи нервной, иммунной и эндокринной систем.

Полученные данные по изучению патологии гастродуоденальной системы при бронхиальной астме демонстрируют системный характер заболевания и подтверждают представления о единстве структурных реакций слизистых оболочек (Непомнящих Г.И., 1996).

Полученные в настоящей работе данные позволяют сформулировать концепцию формирования гастродуоденальной патологии при БА. В механизмах развития гастродуоденальной патологии имеют значение структурные изменения СО ГДЗ, связанные с течением мультифакторного воспалительно-дисторфического процесса, являющегося следствием, прежде всего, системного вовлечения слизистых в общепатологический процесс при БА, а также изменения функционального состояния выражающиеся в усилении, в большинстве случаев, кислотно-пептического фактора, нарушении механизмов местной гуморальной системы защиты, моторно-эвакуаторной дисфункции верхнего этажа пищеварительного тракта. У больных БА эти изменения в условиях Нр инфекции и наличия наследственной предрасположенности к заболеваниям желудка и ДПК (например, к гастриту, язвенной болезни) могут приводить к клинической манифестации гастродуоденальной патологии. Участие указанных факторов в возникновении поражения гастродуоденальной зоны определяет структуру гастродуоденальной патологии при БА и ведущее место эрозивных и язвенных поражений (Рисунок 17).

## **5. Особенности течения гастродуоденальной патологии у больных БА.**

### **5.1. Гастродуоденальные эрозии у больных БА**

Из 242 обследованных больных БА ЭП ГДЗ выявлены у 65 (26,8%) – 39 женщин и 26 мужчин. Встречаемость ЭП ГДЗ среди женщин и мужчин не отличалась и составила 26,0 и 28,2%, соответственно.

Анализ эндоскопической картины эрозивных поражений ГДЗ при БА показал, что эрозии чаще локализовались в желудке – в 21,6% (51/242) случаев (рисунок 18). В желудке у большинства определялись хронические, полные эрозии с локализацией в антральном отделе – в 19,4% (47/242) случаев. Встречаемость острых эрозий с локализацией в теле желудка составила 1,6% (4/242). В желудке встречались одинаково часто единичные и множественные эрозии: единичные эрозии выявлены у 38 (55,1%), множественные у 31 (44,9%) больных.

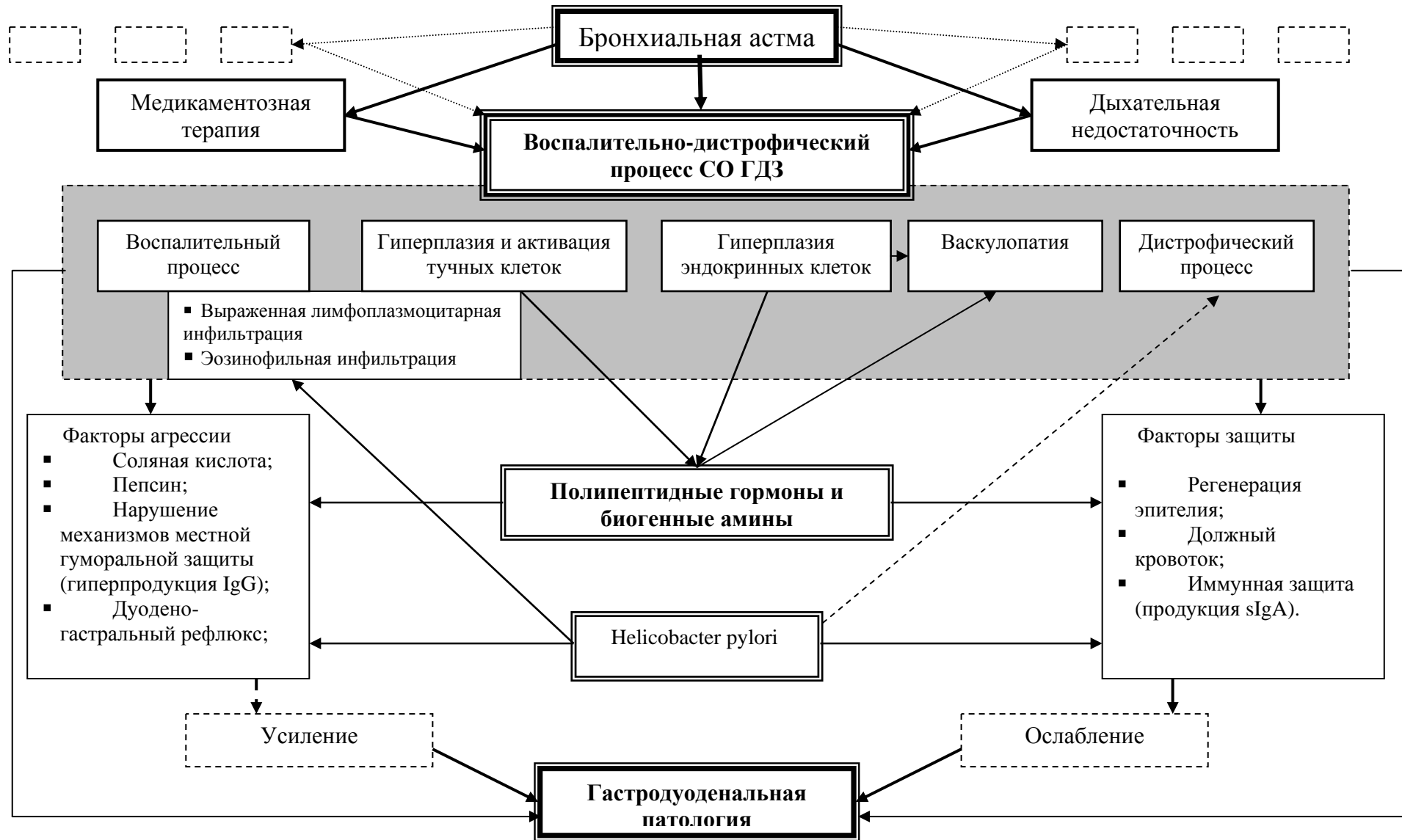


Рисунок 17. Основные патогенетические механизмы формирования гастродуоденальной патологии при БА.

В двенадцатиперстной кишке эрозии выявлены у 14 (5,7%) пациентов. Следует отметить, что в 1/3 случаев они сочетались с эрозиями в желудке, а у 7 (50%) сопутствовали ЯБ ДПК. В ДПК эрозии были преимущественно единичными.

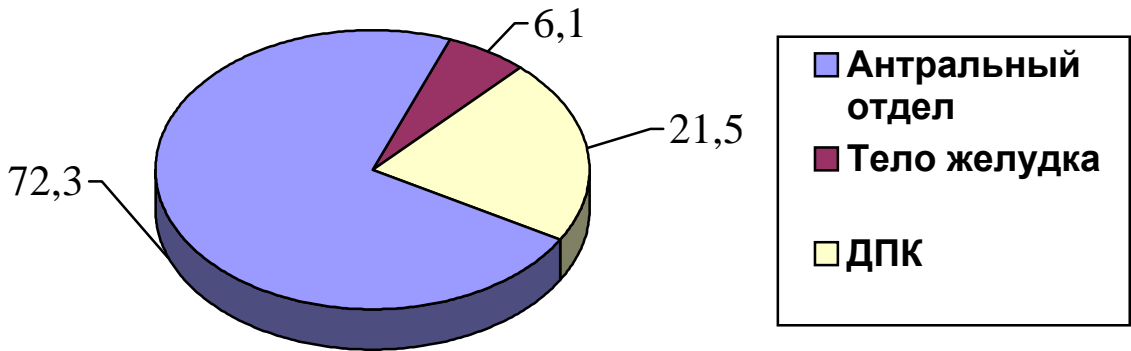


Рисунок 18. Локализация эрозий слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой (%)

Частота эрозивных поражений ГДЗ среди больных ЛБА, СБА и Т4БА существенно не отличалась и в среднем в 1 группе составила 32,5% (53/163), что достоверно выше, чем во 2 группе – 15,2% (12/79),  $p=0,0037$  (Рисунок 19). При этом среди больных 2а группы ЭП ГДЗ выявлены только у 9,4% (5/53) обследованных, а среди пациентов 2б группы – в 26,9% (7/26). Таким образом, дополнение к базисной терапии больным тяжелой БА небольших доз СГК приводит к существенному уменьшению эрозивных процессов в слизистой ГДЗ.

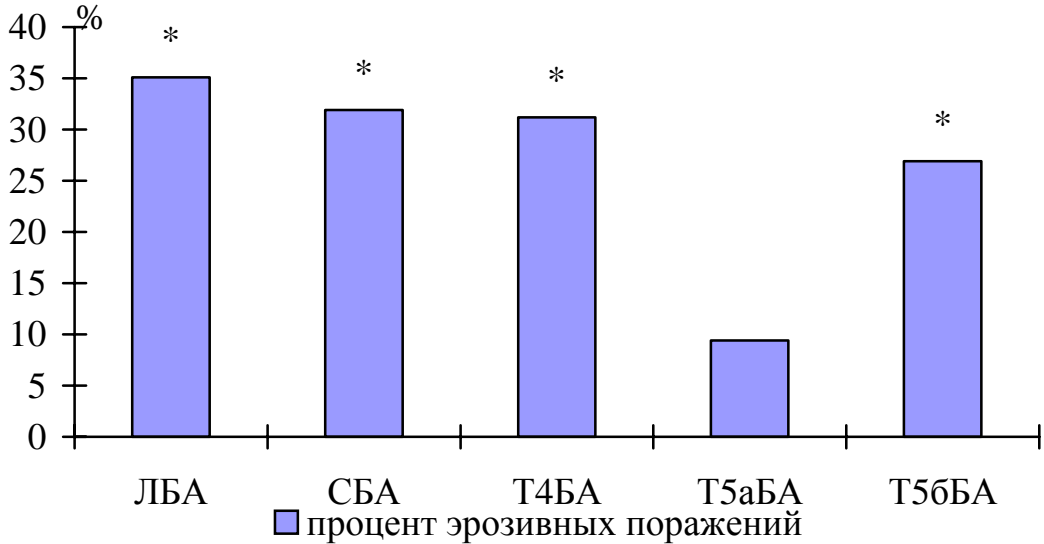


Рисунок 19. Частота эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести  
Примечание: различия достоверны в сравнении с Т5аБА, \* -  $p < 0,05$ .

Следует обратить внимание на частое обнаружение у больных БА с эрозивными поражениями ГДЗ рефлюкс-эзофагитов. Так, среди больных БА

с ЭП ГДЗ эндоскопически РЭ диагностирован у 46,1% (30/65). Среди больных ЛБА, СБА и Т4БА явления эзофагита эндоскопически диагностированы в 30,8; 39,4 и 42,8% случаев, соответственно. Однако наиболее часто РЭ обнаруживался у больных 2 группы – в 83,3% (10/12) случаев.

Клиническая картина эрозивных поражений ГДЗ при БА характеризовалась малосимптомностью течения. При анализе жалоб установлено, что для острых эрозий желудка было свойственно бессимптомное течение (в 67% случаев). Для хронических эрозий симптоматика, указывающая на поражение верхнего этажа желудочно-кишечного тракта, встречалась в 66,1% (43/65) случаев.

Ведущей жалобой являлась изжога. На ее наличие (чаще, чем 2 раза в неделю) указывали 61,5% (40/65) больных. Почти половина больных предъявляли жалобы на метеоризм. Боль в эпигастральной и пилорoduodenальной области испытывали 40% (26/65) больных. Частота диспепсических явлений у больных БА с ЭП ГДЗ нарастала с утяжелением БА и при СБА, Т4БА и Т5БА составила 60,0%; 60,0% и 91,7%, соответственно. Полученные данные позволяют предположить, что клиническая картина эрозивных поражений ГДЗ при БА определяется наличием сопутствующей ГЭРБ, как выявляющейся эндоскопически, так и, учитывая наличие изжоги, эндоскопически – негативной. Бессимптомное течение ЭП ГДЗ отмечено у 34% больных БА.

Возможной причиной высокой частоты ЭП ГДЗ при БА мы склонны считать изменение функционального состояния и структурные изменения СО ГДЗ при БА. Данные проведенного морфологического исследования СО у больных БА дают нам основание предполагать, что эрозивный процесс связан не только со снижением регенераторных потенциалов эпителиального покрова слизистой и наличием в ней активного воспалительного процесса, но и с проявлениями васкулопатии, особенно выраженной в регионе подэпителиальной микроциркуляции.

К повреждающим агентам можно также отнести дуоденогастральный рефлюкс, выявленный у ¼ больных БА. Важную роль в формировании ЭП ГДЗ в настоящее время придается нарушению в системе местной иммунной защиты. Цимерман Я.С. (2000) считает, что местная гиперпродукция IgG и формирование иммунных комплексов является важным механизмом хронизации эрозивных поражений ГДЗ, поскольку фиксация иммунных комплексов нарушает местный метаболизм и ведет к нарастанию дистрофических процессов в СО желудка, торможению регенерации. При БА нами обнаружены нарушения механизмов местной иммунной защиты желудка: переход на более эффективный, но «агрессивный» механизм гуморальной защиты СОЖ – гиперпродукцию IgG. Косвенным подтверждением роли иммунных механизмов в формировании деструктивных процессов СО является уменьшение частоты ЭП ГДЗ параллельно со снижением уровня IgG и ЦИК в желудочной слизи у больных, применяющих СГК в физиологических дозах.

Важным фактором, способствующим формированию ЭП следует считать выраженную клеточную инфильтрацию слизистой. Увеличение объемной плотности клеточного инфильтрата в СО антрального отдела желудка у больных с Нр-ассоциированной патологией желудка с БА более, чем в 2 раза относительно показателей в группе Нр-ассоциированной патологии без БА и аллергозов, за счет увеличения лимфоцитов, плазмоцитов и клеток с агрессивным потенциалом – эозинофильных гранулоцитов, способствующих лизису экстрацеллюлярного матрикса, приводит к рассогласованию эпителиально-стромальных взаимодействий и играет важную роль в формировании эрозивных поражений при БА.

Подтверждением высказанного предположения служат представленные на рисунке данные сравнительной оценки плотности воспалительного инфильтрата слизистой антрального отдела желудка у больных **1** и **2а** группы с Нр-ассоциированной патологией желудка при наличии и отсутствии эндоскопических признаков эрозивного поражения слизистой антрального отдела желудка (Рисунок 20).

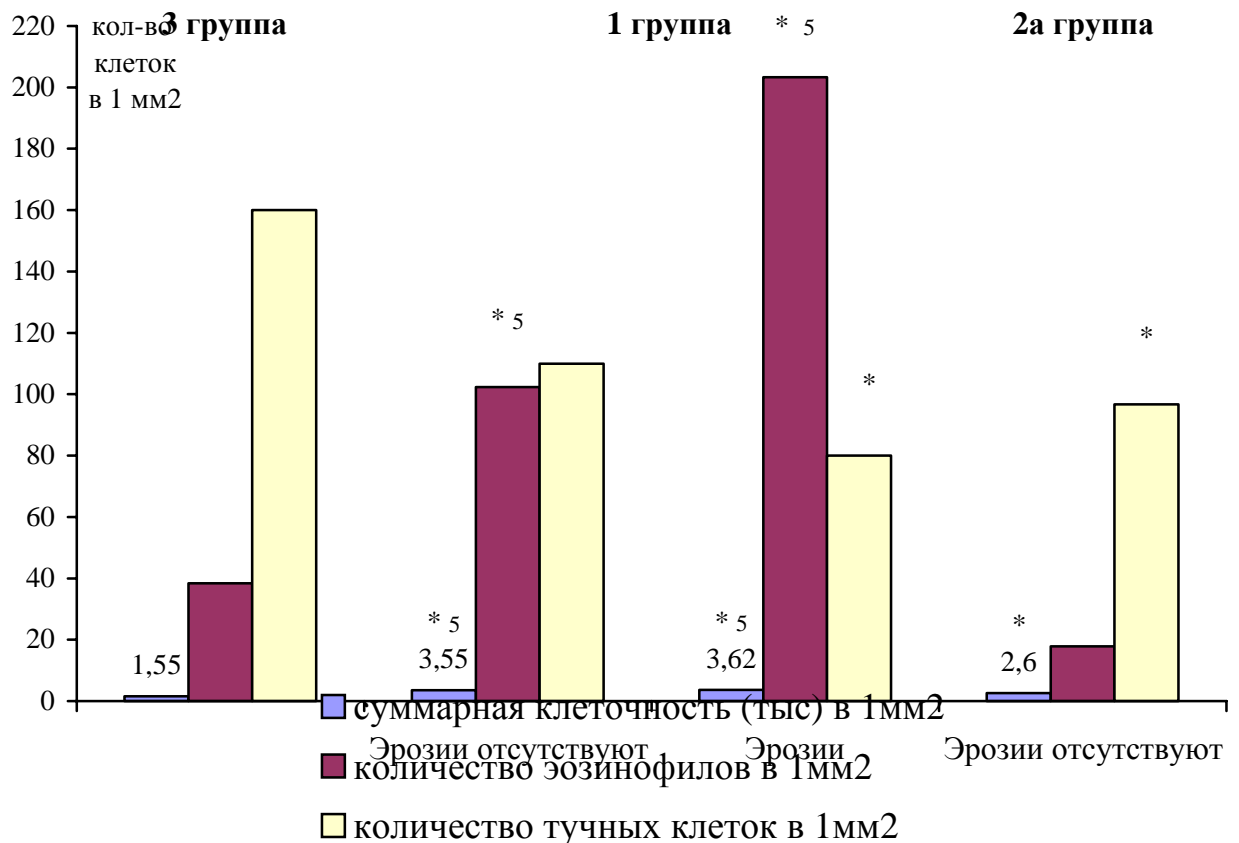


Рис. 20. Сравнительная плотность воспалительного инфильтрата (1 мм<sup>2</sup>) оболочки желудка у больных **1** и **2а** группы с Нр-ассоциированной патологией желудка при наличии и отсутствии эндоскопических признаков эрозивного поражения слизистой антрального отдела желудка.

Примечание:

- \* - различия соответствующего показателя достоверны с 3 группой;
- <sup>5</sup> - (p<0,05), различия достоверны с 2а группой (p<0,05).

Показано, что плотность суммарной клеточной инфильтрации СО у больных **1** группы с эрозиями и без эрозий СО желудка не отличалась:  $3622,1 \pm 229,4$  и  $3557,2 \pm 264,3$  в  $\text{мм}^2$ , соответственно  $p=0,8420$ , но была достоверно выше показателя в **3** группе. При этом количество эозинофилов в СО антрального отдела желудка достоверно выше у больных БА с эрозиями, чем у пациентов не имеющих эндоскопических признаков эрозивных поражений желудка:  $203,3 \pm 30,0$ , в сравнении с  $102,33 \pm 24,22$  в  $1 \text{ мм}^2$  ( $p=0,0479$ ), что свидетельствует о большей выраженности у них аллергического компонента воспаления и подтверждает мнение о том, что тканевая эозинофилия слизистой является фактором риска эрозивно-язвенных поражений ГДЗ (Черногорюк Г.Э., 2002).

У больных **2а** группы показатели плотности суммарной клеточности и эозинофильной инфильтрации СО антрума оказались достоверно ниже соответствующих показателей в **1** группе:  $2596,3 \pm 89,3$  в сравнении с  $3557,2 \pm 264,3$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $p=0,0247$  и  $17,78 \pm 5,34$  в сравнении с  $102,33 \pm 24,22$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $p=0,0510$ , соответственно (Рисунок 21). Этот факт косвенно указывает на уменьшение риска развития хронических эрозий желудка у больных, получающих СГК в физиологических дозах, что и нашло подтверждение в приведенных данных эндоскопического исследования ГДЗ.

## 5.2. Клинико-морфологическая характеристика язвенных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме

Из общего числа обследованных 242 пациентов БА (150 женщин и 92 мужчин) язвенные поражения ГДЗ диагностированы у 58 (24,0%) – 27 женщин и 31 мужчины. Они составили основную группу больных с сочетанной (ЯП ГДЗ и БА) патологией. Для выявления особенности течения ЯП ГДЗ и БА в условиях взаимовлияния патологий использовали две группы сравнения: одну группу составили 35 больных с язвенной болезнью ДПК без БА и аллергозов, в другую группу сравнения вошли 184 больных БА без язвенных поражений ГДЗ.

Выявлены некоторые особенности течения БА при наличии ЯП ГДЗ. Так, у больных с микст-патологией по сравнению с пациентами с изолированным течением БА отмечалась тенденция к более частому аллергическому поражению слизистых (74% в сравнении с 62%, соответственно,  $p=0,0902$ ) и достоверно чаще встречались различные формы аллергического поражения кожи (атопический дерматит, крапивница, ангионевротический отек) (24% в сравнении с 9%, соответственно,  $p=0,0030$ ).

Проведенный сравнительный анализ выявил некоторое отрицательное влияние сопутствующего ЯП ГДЗ на течение БА, которое заключается преимущественно в увеличении при микст-патологии больных с частыми (более 2 раз за ночь) ночными приступами удушья ( $p=0,0054$ ) и более выраженных обструктивных нарушений вентиляции, преимущественно у больных СБА и Т4БА. Мы предполагаем, что отягощающее влияние ЯП ГДЗ на течение БА связано с рефлюкс-эзофагитом, который встречается у

больных с микст-патологией достоверно чаще, чем у больных БА без ЯП (67,2 в сравнении с 40,8%,  $p=0,0004$ ).

При БА встречаемость ЯП ГДЗ среди мужчин была достоверно выше, чем среди женщин, и составила 34 и 18%, соответственно. Это свидетельствует о том, что риск развития ЯП ГДЗ у мужчин больных БА в 1,9 раз выше, чем у женщин. Наследственная отягощенность по язвенной болезни выявлена у 46 (19,0%) больных БА. При этом, встречаемость ЯП ГДЗ у больных БА с наследственной отягощенностью по язвенной болезни составила 54,0% (25/46), а среди больных, не имеющих наследственной отягощенности по язвенной болезни – 16,8% (33/196). Приведенные данные являются подтверждением важности генетических факторов в формировании ЯП ГДЗ, в том числе при БА, а также свидетельствуют, что у больных БА с наследственной отягощенностью по язвенной болезни повышен риск развития (более, чем в 3 раза) ЯП ГДЗ.

Частота ЯП ГДЗ не зависела от степени тяжести БА, что косвенно является указанием на то, что при БА создаются одинаковые условия для реализации генетической предрасположенности к ЯП ГДЗ (Таблица 5).

Применение стероидной терапии в физиологических дозах также не оказывало влияния на встречаемость ЯП ГДЗ при БА. Так, среди больных 1 группы встречаемость составила 23,9%; среди больных 2 группы – 24,0%. При этом, среди больных 2а группы ЯП ГДЗ диагностирована у 18,8% случаев; среди пациентов 2б группы – у 34,6%. Приведенные данные являются свидетельством того, что у больных БА 1 группы и 2а группы риск развития ЯП ГДЗ практически одинаков. В то время как у больных 2б группы, он почти в 2 раза выше. Таким образом, полученные данные позволяют выделить группы риска для ЯП ГДЗ среди больных БА: мужчины, лица с отягощенной наследственностью по язвенной болезни, а также больные, получающие СГК в высоких дозах.

Таблица 5.

Частота встречаемости ЯП ГДЗ в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Группа наблюдения		Кол-во обследованных больных	Количество больных с ЯП ГДЗ	
			абс.	%
1 группа	Всего	163	39	23,9
	ЛБА	37	8	21,6
	СБА	94	24	25,5
	Т4БА	32	7	21,8
2 группа	Всего	79	19	24,0
	2а группа	53	10	18,8
	2б группа	26	9	34,6
Всего		242	58	24,0

Из 19 больных ЯП ГДЗ, принимающих поддерживающую терапию СГК только у 5 (26,3%) ЯП ГДЗ появились после назначения постоянной поддерживающей терапии СГК. У остальных возникновение ЯП ГДЗ предшествовало СГК терапии, а у 6 (31,5%), появление ЯП ГДЗ опережало развитие БА. Представленные данные опровергают мнение большинства клиницистов о том, что СГК играют ведущую роль в возникновении ЯП ГДЗ при БА.

Клиническая картина ЯП ГДЗ у больных БА также имеет некоторые черты своеобразия. Отмечена преимущественно дуоденальная локализация язвенного процесса (86,2%) (Рисунок 21).

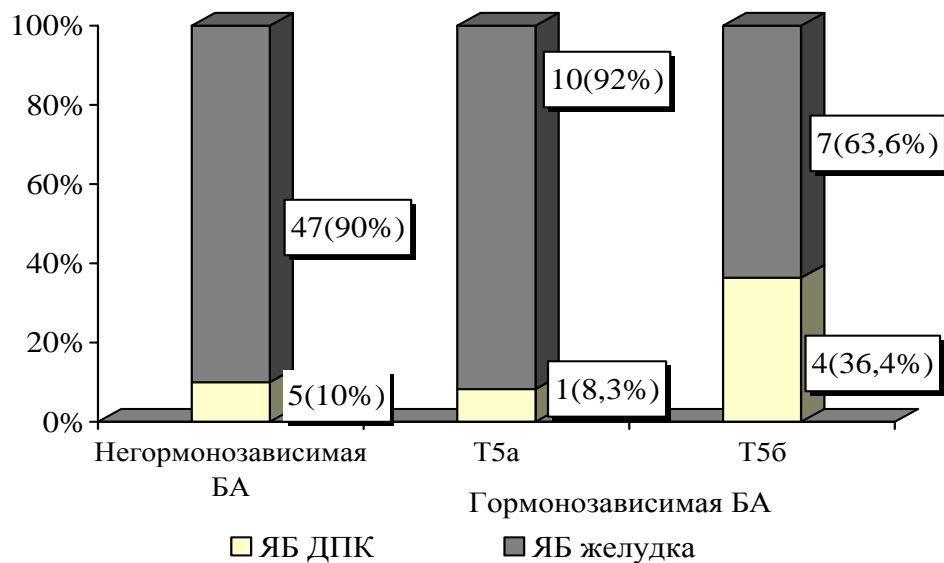


Рисунок 21. Локализация язвенного процесса ГДЗ у больных БА

Клиническая картина ЯП ГДЗ при БА почти у половины больных протекает с атипичным болевым синдромом или его отсутствием. В клинической гастроэнтерологической картине на первый план выступает диспепсическая симптоматика (изжога, отрыжка, метеоризм), которая, как указывалось, связана чаще всего с моторными нарушениями верхнего этажа желудочно-кишечного тракта. Это нашло подтверждение в высокой частоте рефлюкс-эзофагита (68%) у больных ЯП ГДЗ.

Отличительной особенностью течения ЯП ГДЗ при БА является редкость (31% случаев) осенне-весенней сезонности обострений. В 2/3 случаев пациенты основной группы отмечали сопряженность обострений БА и ЯП ГДЗ, а также улучшение состояния при контролируемом течении БА, что подтверждает вывод о том, что течение ЯП ГДЗ тесно связано с БА.

По сравнению с данными литературы констатированная нами частота осложнений гастродуоденальных язв была невысока, и у большинства больных БА течение ЯП ГДЗ было неосложненным. Хронические осложнения заболевания (стеноз и грубая рубцовая деформация) выявлены у 6 (10%) больных и не зависели от стероидной терапии; острые осложнения



(кровотечения из язвы в анамнезе) – у 5 больных, при этом 3 пациента получали высокие дозы СГК.

Для большинства больных основной группы было характерно рецидивирующее течение ЯП ГДЗ с периодическими обострениями, но в  $\frac{3}{4}$  случаев обострения возникали не чаще одного-двух раз в год. Тяжелая форма ЯП ГДЗ с частыми рецидивами, отсутствием стойких ремиссий и цикличности обострений наблюдали редко и, преимущественно, у больных 2б группы (Таблица 6).

Таблица 6

## Течение ЯП ГДЗ у больных БА в зависимости от СГК-терапии

Течение ЯП		тяжелая форма		средняя форма		легкая форма		всего	
		к-во б-х (абс.)	%	к-во б-х (абс.)	%	к-во б-х (абс.)	%	к-во б-х (абс.)	%
Больные БА+ЯП	1 группа	8	20,5	23	58,9	8	20,5	39	100
	2а группа	2	20,0	6	60,0	2	20,0	10	100
	2б группа	6	66,7	3	33,3	-	-	9	100
	всего	16	27,6	32	55,2	10	17,2	58	100
Больные с ЯБ ДПК		5	14,3	25	71,4	5	14,3	35	100

В целом тяжесть течения ЯП ГДЗ у больных 1 и 2а групп, достоверно не отличалась: для  $\frac{3}{4}$  больных было характерно легкое и средней тяжести течение ЯП ГДЗ. Больные 2а группы в большинстве случаев отмечали, что начало лечения СГК в малых дозах отрицательно не влияло на клиническое течение ЯБ, но, как правило, увеличение суточной дозы СГК (более 15-25 мг) усиливало боль и изжогу. Эндоскопическая картина СО ГДЗ у больных 1 и 2а групп в целом также не отличалась. Сравнительный анализ плотности воспалительного инфильтрата в СО антрума у больных 2а и 1 группы позволяет говорить о том, что у лиц, принимающих СГК в физиологических дозах, отмечены более низкие значения общей клеточности инфильтрата, а также числа эозинофильных лейкоцитов. Количество тучных клеток, напротив, имело тенденцию к возрастанию (Рисунок 22).

Применение СГК в супрафизиологических дозах заметно утяжеляло течение ЯП ГДЗ. Так, среди больных постоянно получавших поддерживающую терапию СГК в дозах более 15 мг/сут тяжелое течение ЯБ выявлено в 67% случаев, легкого течения у этой категории больных мы не наблюдали. Имелась тенденция к более частому выявлению гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов у больных 2б группы.

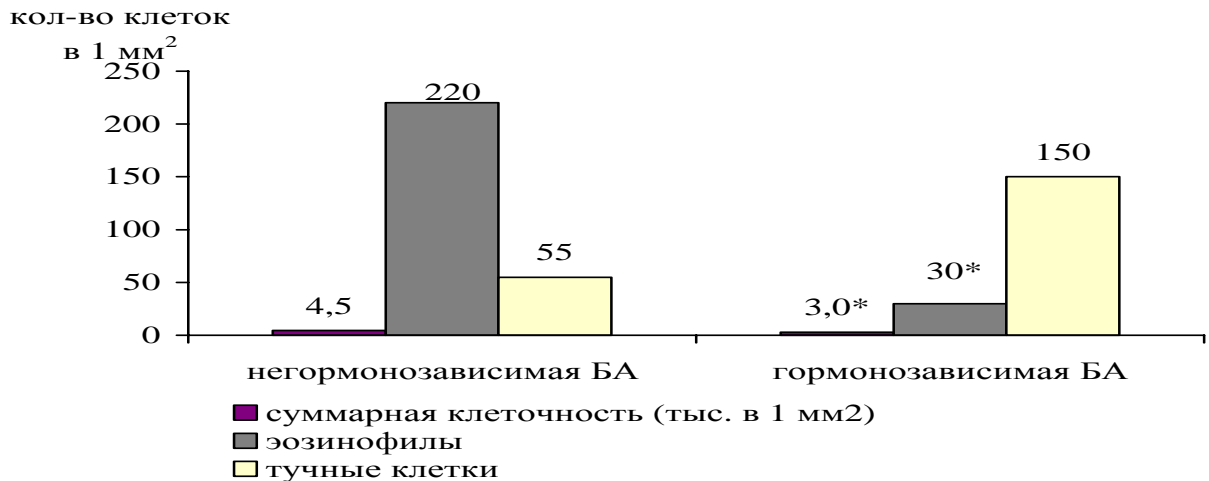


Рисунок 22. Плотность воспалительного инфильтрата СО антрального отдела желудка у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастродуоденальными язвами в зависимости от принимаемой стероидной терапии.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  для соответствующих показателей между группами

Лечение больных ЯП ГДЗ с БА проводилось в соответствии с общепринятыми принципами. Всем пациентам проводилась тройная схема эрадикационной терапии (согласно Маастрихтскому консенсусу, 2000г.), включающую оmez, кларитромицин, метронидазол. После проведения эрадикационной терапии больные продолжали принимать антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса). Через 4 недели проводили контрольное эндоскопическое исследование. Из 28 больных **1** группы рубцевание язвенного дефекта (до красного рубца) наблюдали у 22 (78,6%), в **2а** группе – из 5 у 4 (80%) и в **2б** группе – из 6 у 3 (50%) больных. В группе с язвенной болезнью ДПК без БА рубцевание через 4 недели наблюдалось в 94,3% случаев. Вышеизложенное свидетельствует о том, что у большинства больных **1** и **2а** группы с сочетанной (БА и ЯП ГДЗ) патологией рубцевание язвенного дефекта происходит в обычные сроки, однако, у части пациентов для достижения рубцевания требуются более длительные курсы терапии. Это необходимо учитывать при мониторинге больных: определении длительности терапии и назначении сроков эндоскопического контроля. У половины больных, получающих супрафизиологические дозы СГК рубцевание язвенного дефекта не происходит в обычные сроки, за ними необходимо длительное динамическое наблюдение.

### Выводы.

1. Комплексное исследование гастродуоденальной системы у 242 больных экзогенной бронхиальной астмой, включающее клинические, функциональные, эндоскопические, морфологические методы, выявило у всех обследованных поражение желудка и двенадцатиперстной

- кишки, характер и выраженность которого зависит от тяжести бронхиальной астмы и принимаемой стероидной терапии.
2. Клинические проявления, указывающие на вовлечение верхнего этажа пищеварительного тракта, встречаются более, чем у  $\frac{3}{4}$  больных бронхиальной астмой и характеризуются преимущественно наличием диспепсического синдрома, частота которого нарастает с утяжелением бронхиальной астмы. Наибольшая встречаемость диспепсического симптомокомплекса наблюдается у больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой.
  3. Эндоскопически патологические изменения слизистой гастродуоденальной зоны обнаружены у 95% больных бронхиальной астмой, при этом в 84% случаев имеет место содружественное поражение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, преимущественно (52%) эрозивно-язвенного характера, которому в 47% случаев сопутствует эндоскопическая картина рефлюкс-эзофагита и в 24% – дуоденогастрального рефлюкса.
  4. Функциональное состояние желудка при бронхиальной астме характеризуется в большинстве случаев усиленной кислотно-пепсической функцией, гиперсекрецией слизи с высоким содержанием гликопротеинов, а также изменением показателей местного гуморального иммунитета желудочной слизи: увеличением содержания лизоцима, отсутствием у 32% больных sIgA, увеличением у больных негормонозависимой бронхиальной астмой концентрации IgG.
  5. Гистологическими особенностями изменений слизистой оболочки желудка на фоне БА являются: преобладание активных форм хронического гастрита антрума в 82% и тела в 45% случаев, на фоне *Helicobacter pylori*-контаминации в теле в 80% и антруме в 91% случаев, при малой выраженности атрофических изменений как в теле, так и в антральном отделе желудка на начальных стадиях и их прогрессированием с утяжелением бронхиальной астмы.
  6. При комплексном патоморфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных бронхиальной астмой выделен комплекс стереотипных реакций: дистрофия и атрофия поверхностного, ямочного, криптального и железистого эпителия, иногда мета- и дисплазия, диффузная клеточная, преимущественно лимфоплазмочитарная инфильтрация слизистой оболочки с тенденцией к формированию лимфоидных агрегатов, эозинофильная инфильтрация, системная васкулопатия и диффузный умеренно выраженный фиброз стромы. Специфические структурные реакции зависели преимущественно от степени тяжести основного заболевания.
  7. При электронно-микроскопическом изучении клеточных популяций паренхимы и стромы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных бронхиальной астмой доминируют дегенеративные изменения эндотелия микрососудов,

- поверхностного и железистого эпителия (особенно в фундальном отделе желудка), сопровождающиеся компенсаторной гиперфункцией сохранившихся слизепродуцирующих клеток, гиперплазией и усиленной функциональной активностью тучных, эндокринных и иммунокомпетентных клеток. Возникновение эрозий в большинстве случаев ассоциировано с гиперплазией тучных и эндокринных клеток слизистой оболочки.
8. Объемная плотность суммарной клеточной инфильтрации в слизистой оболочке желудка на фоне *Helicobacter pylori* – ассоциированного инфекционного процесса у больных негормонозависимых бронхиальной астмой более выражена, чем у пациентов, не имеющих сопутствующих бронхиальной астмы и аллергических заболеваний. При этом, прирост клеточного инфильтрата у больных бронхиальной астмой вызван преимущественно лимфоплазмочитарными элементами, характеризующими хроническое иммунное воспаление в слизистой, а также эозинофильными лейкоцитами, являющимися показателем наличия гиперергического (аллергического) компонента этого воспаления. Объемная плотность суммарной клеточной и эозинофильной инфильтрации слизистой желудка при бронхиальной астме зависят не только от степени контаминации *Helicobacter pylori*, но и от степени тяжести бронхиальной астмы, а также определяются уровнем общей сенсibilизации организма.
  9. Комплекс структурных изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой можно рассматривать как мультифакторный воспалительно-дистрофический процесс с последующей атрофией эпителиального компартмента, возникновением эрозивных дефектов и внутриэпителиальных микроабсцессов. Компенсаторные реакции реализуются гиперплазией и гиперфункцией сохранившихся эпителиоцитов, диффузной инфильтрацией слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками и формированием лимфоидных агрегатов.
  10. У больных, получающих в качестве базисной терапии пероральные системные глюкокортикостероиды в физиологических дозах в сравнении с пациентами негормонозависимой бронхиальной астмой уменьшена выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, что проявляется снижением активности воспалительного процесса, суммарной клеточности воспалительного инфильтрата (преимущественно в слизистой антрума), а также снижением содержания IgG и иммунных комплексов в желудочной слизи.
  11. Язвенные поражения гастродуоденальной системы выявлены у каждого четвертого больного бронхиальной астмой, с преимущественной локализацией процесса в двенадцатиперстной кишке. Одним из возможных факторов, способствующих реализации наследственной предрасположенности к язвенной болезни и

определяющих ее хроническое рецидивирующее течение при бронхиальной астме, является иммунное воспаление с гиперергическим компонентом в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Базисная терапия системными глюкокортикостероидами в физиологических дозах больным бронхиальной астмой не повышает риск развития язвенных поражений при БА и не усугубляет процессы ulcerogenezа гастродуоденальной зоны, а, напротив, уменьшает выраженность этого воспаления.

12. У больных негормонозависимых бронхиальной астмой имеет место высокая частота (33%) эрозивных поражений гастродуоденальной зоны с преимущественной локализацией процесса в антральном отделе желудка. Применение больными бронхиальной астмой системных глюкокортикостероидов в дозах менее 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в качестве базисной терапии приводит к существенному снижению (до 9%) встречаемости эрозивных поражений пилороантральной зоны.

### **Практические рекомендации.**

1. Выявленная высокая частота и закономерности развития эзофагогастродуоденальной патологии у больных бронхиальной астмой диктует необходимость включения в стандарт обследования больных комплексного исследования состояния эзофагогастродуоденальной системы: тщательный сбор гастроэнтерологических жалоб и анамнеза с акцентацией на наличие диспепсического симптомокомплекса; проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (постановкой морфологического диагноза, оценкой наличия и степени Нр-обсеменения, выраженности и активности воспалительного процесса); а также проведение рН-метрии пищевода и желудка. Выявленные изменения гастродуоденальной системы могут служить дополнительным критерием тяжести бронхиальной астмы.
2. Выявленная высокая встречаемость ГЭРБ у больных гормонозависимой астмой требует обязательного проведения обследования и терапии этой патологии у данной категории больных.
3. Рекомендовано выделять среди больных бронхиальной астмой группу риска по язвенным поражениям гастродуоденальной зоны. Повышен риск возникновения язвенных поражений гастродуоденальной зоны у мужчин, пациентов с наследственной предрасположенностью к язвенной болезни, а также пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды в дозах более 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон).
4. Подход к лечению язвенных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме имеет свои особенности. Обязательным является проведение в качестве «первой линии» семидневной комплексной эрадикационной терапии с включением ингибиторов протонной

помпы, кларитромицина и метронидазола (назначение больным бронхиальной астмой полусинтетических пенициллинов является нежелательным). После окончания комбинированной эрадикационной терапии рекомендуется назначение антисекреторных препаратов в течение шести недель при дуоденальной и восьми недель при желудочной локализации язв, а также применение прокинетики с переходом на длительную поддерживающую терапию (в половинной дозе) указанных препаратов. Обоснование назначения такой схемы лечения связано, с одной стороны, высокой частотой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с микст-патологией, с другой, с выявленным отрицательным влиянием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение бронхиальной астмы у данной категории больных. Эффективность лечения контролируется эндоскопически после проведения эрадикационной терапии через 4-8 недель (не менее, чем через 8 недель у больных с микст-патологией, получающих супрафизиологические дозы стероидов) с проведением гистологических исследований и определением успешности эрадикации Нр. Больным с микст-патологией возможно назначение системных глюкокортикоидов в физиологических дозах, если это необходимо для достижения контроля над астмой. При этом такие больные нуждаются в активном наблюдении с использованием мероприятий, предупреждающих язвообразование. Поддерживающие дозы системных глюкокортикостероидов должны быть минимально необходимыми и следует сочетать их с обязательным назначением ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных  $\beta_2$  агонистов.

5. С целью повышения эффективности лечения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны, резистентных к обычной терапии у больных бронхиальной астмой, разработан новый способ лечения, который заключается в проведении при неэффективности традиционной терапии (эрадикационной терапии и применения антисекреторных препаратов), дополнительного назначения перорально системных глюкокортикостероидов в дозе 10-15 мг/сут. (в пересчете на преднизолон) в течение 14 дней. Способ осуществляют следующим образом: После диагностирования эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой проводится терапия традиционным способом, включающим назначение семидневной антихеликобактерной эрадикационной терапии (кларитромицин 500мг 2 раза в день; омез 20мг 2 раза в день; метронидазол 250мг 4 раза в день) с переходом на поддерживающее лечение ингибиторами протоновой помпы, через 5-7 недель проводится повторное эндоскопическое обследование гастродуоденальной зоны и контроль за эффективностью эрадикации (гистологическое исследование биоптатов из тела и антрального отделов желудка). При успешной эрадикации Нр, но отсутствии положительной

эндоскопической динамики больному наряду с антисекреторными препаратами назначают пероральный прием системных глюкокортикоидов в дозе 10-15мг/сут. (в пересчете на преднизолон) в течение 10-14 дней, с последующим эндоскопическим контролем состояния гастродуоденальной зоны (патент № RU №2215530 С1 от 10.10.03).

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Системный анализ различных лечебных воздействий на аппарат внешнего дыхания // Тез.докл. научн.-пр. конф.,посв. 100-летию ТМИ.- Томск, 1988.- С. 37 (Соавторы: Бодрова Т.Н., Емельянова Н.В., Шифанова Р.А. и др.)
2. Объективизация лечебного действия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения при нарушениях внешнего дыхания // Тез. докл. Всерос. конф. "Акт. вопросы патологии дыхания".- Кубышев, 1988.- с. 233 (Соавторы: Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Шифанова Р.А. и др.)
3. Влияние ингаляций разовой дозы атрорента на вентиляционную функцию легких и механику дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер.архив.- 1989.- №8.- с. 53-55 (Соавторы: Тетенев Ф.Ф.)
4. Патофизиологическая оценка недостаточности внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом // Тез. докл. научн.-практ. конф. врачей Сибири и Дальнего Востока.- Барнаул, 1989.- с. 15-16 (Соавторы: Бодрова Т.Н., Шифанова Р.А., Левченко А.В.)
5. Изменения механики дыхания под действием холинолитиков при хроническом обструктивном бронхите // Тез. докл. научн.- практ. конф. врачей Сибири и Дальнего Востока.- Барнаул, 1989.- с. 72-74 (Соавторы: Тетенев Ф.Ф.)
6. Сравнительная оценка действия различных групп бронхолитиков на субъективное состояние и основные показатели вентиляции легких у больных хроническим обструктивным бронхитом // Сборник трудов Томской областной клинической больницы.- Томск, 1995.- с. 102-104
7. Особенности течения заболеваний гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 1998.- №7.- с. 380 (Соавторы: Плеханова Е.В., Поздняков Р.А.)
8. Значение лечения гастроэзофагального рефлюкса для больных бронхиальной астмой // Сборник резюме 9 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Москва, 1999.- с. 57 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
9. Выявление тревожно- депрессивных состояний у больных бронхиальной астмой // Сборник резюме 9 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Москва, 1999.- с. 57 (Соавторы: Устюжанина Е.А., Плеханова Е.В. и др.)
10. Влияние патологии эзофагодуоденальной системы и тревожно депрессивных состояний на течение бронхиальной астмы // Сборник

- трудов Томской областной клинической больницы.- Томск, 1999.- с. 155-156 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
11. Влияние гастроэзофагального рефлюкса на течение бронхиальной астмы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1999, №5.- с. 13 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
  12. Влияние гастроэзофагального рефлюкса и тревожно-депрессивных состояний на течение бронхиальной астмы // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 1999, №8.- с. 95 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
  13. Влияние бронхорасширяющих препаратов на механику дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом // Сборник трудов к юбилею ФУВ СГМУ.- Томск, 1999.- с. 20
  14. Влияние лечения гастроэзофагального рефлюкса на течение бронхиальной астмы // Российский гастроэнтерологический журнал.- 1999, №2.- с. 82 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
  15. Патоморфология желудка и двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме // Сборник резюме 10 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Москва, 2000.- с. 222 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А.)
  16. Поражение гастродуоденальной системы при бронхиальной астме // Материалы Всероссийской конф. «Физиологические науки клинической гастроэнтерол.».- Ессентуки, 2001.- с. 173-174 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
  17. Изменения в органах гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2000, №10,11.- с. 205-206 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А.)
  18. Частота поражения гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Сборник резюме 11 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Москва, 2001.- с.60 (№148) (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
  19. Влияние применения системных глюкокортикостероидов на развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной системы при бронхиальной астме // Сборник резюме 11 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Москва, 2001.- с. 61 (№149) (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
  20. Клинико-эндоскопические особенности язвенных поражений гастродуоденальной зоны при БА // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2001, №12,13.- с. 39-42 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А.)
  21. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2001, №12,13.- с. 216 (Соавторы: Плешко Р.И., Суходоло И.В., Белобородова Э.И. и др.)



22. Гипотеза о снижении риска развития эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой при лечении системными глюкокортикостероидами в физиологических дозах // Деп. рук. ВНИИЦ №72200200030 7 августа 2002.- 9с. (Соавторы: Плешко Р.И., Белобородова Э.И., Плеханова Е.В.)
23. Роль лечения системными глюкокортикоидами в возникновении язвенной болезни при бронхиальной астме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2002.- №1.- с. 181-182 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В.)
24. Влияние применения системных глюкокортикоидов на возникновение и течение язвенной болезни при бронхиальной астме // Мат-лы 30 конф. гастроэнтерологов. – Смоленск, 16-18 мая, 2002.- (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Плешко Р.И. и др.)
25. Инфицированность слизистой желудка *Helicobacter pylori* у больных бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2002. - № 2 (приложение).- с. 112 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Плешко Р.И. и др.)
26. Морфологическая характеристика слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных бронхиальной астмой и язвенной болезнью // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. – Томск, 2002.- с. 216-217 (Соавторы: Плешко Р.И., Суходоло И.В.)
27. Сравнительная морфологическая характеристика бронхиальных биопсий у больных хроническими заболеваниями легких // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. – Томск, 2002.- с. 223-224 (Соавторы: Суходоло И.В., Геринг Е.А., Плешко Р.И. и др.)
28. Морфологическая характеристика бронхобиоптатов при хронических заболеваниях легких // Современные аспекты биологии и медицины. – Томск, 2002.- с. 38-40 (Соавторы: Геринг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др.)
29. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при бронхиальной астме в сочетании с хроническом описторхозом // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2002.- № 14-15.- с. 49-51 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Красовский С.В. и др.)
30. Влияние длительной терапии системными глюкокортикостероидами на частоту эрозивных поражений гастродуоденальной системы при бронхиальной астме // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002.- №2,3.- с. 505 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Устюжанина Е.А. и др.)
31. Особенности течения язвенной болезни при бронхиальной астме // Сборник резюме 12 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Москва, 2002.- № 138 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Устюжанина Е.А. и др.)
32. Тревожные и депрессивные состояния в клинике бронхиальной астмы // Сборник резюме 12 национального конгресса по болезням органов

- дыхания.- Москва, 2002.- № 139 (Соавторы: Устюжанина Е.А. Максименко Г.В.)
- 33.Влияние длительной терапии системными глюкокортикостероидами на возникновение и течение язвенной болезни при бронхиальной астме // Клиническая медицина.- 2003.- №2.- с. 41-44 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Поздняков Р.А. и др.)
- 34.Клинико-иммунологические сопоставления при изучении эрозивных поражений гастродуоденальной системы при бронхиальной астме // Бюллетень сибирской медицины.- 2003.- №1.- с. 39-44 (Соавторы: Белобородова Э.И., Перевозчикова Т.В., Поздняков Р.А.)
- 35.Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с БА // Сибирский медицинский журнал.- 2003.- №1-2.- с. 17-21 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плешко Р.И., Суходоло И.В. и др.)
- 36.Клинико-иммунологические параллели эрозивных поражений гастродуоденальной системы при бронхиальной астме // Клиническая медицина.- 2003.- №12.- с.51-55 (Соавторы: Белобородова Э.И., Перевозчикова Т.В., Поздняков Р.А.)
- 37.Влияние системных глюкокортикостероидов на воспалительные изменения слизистой желудка у больных бронхиальной астмой // Сборник резюме 13 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Санкт-Петербург, 2003.- с.78 (№133) (Соавторы: Белобородова Э.И., Варлакова Н.Н.)
- 38.Влияние уровня общего IgE сыворотки крови на выраженность воспалительных изменений слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2003, том 13.- №5. Материалы 9 гастроэнтерологической недели, Москва, 2003.- с.148 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плешко Р.И., Варлакова Н.Н.)
- 39.Патогенетические основы формирования и особенности течения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2003.- №16.- с 59-62 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плешко Р.И.)
- 40.Состояние местного гуморального иммунитета желудка при бронхиальной астме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003.- № 1.- с 117-118 (Соавторы: Белобородова Э.И., Перевозчикова Т.В., Дегтярев С.Д. и др.)
- 41.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., Плешко Р.И. и др.)
- 42.Особенности механизмов нарушения в системе местной защиты слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы Третьей Восточно-Сибирской

- гастроэнтерологической конференции.- Красноярск, 2003.- с.127-132 (Соавторы: Белобородова Э.И., Дегтярев С.Д., Плешко Р.И. и др.)
- 43.Способ лечения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны, резистентных к обычной терапии, у больных бронхиальной астмой / Патент на изобретение RU № 2215530 С1 опубл. 10.11.03, Бюл. №31
- 44.Клинико-эндоскопические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при бронхиальной астме в сочетании с хроническим описторхозом. // Бюллетень сибирской медицины.- 2003.- №4.- с.31-35 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плеханова Е.В., Дегтярев С.Д.)
- 45.Бронхиальная астма: поражение гастродуоденальной системы (клинические, функциональные и патоморфологические аспекты).- Томск: Печатная мануфактура, 2004.- 155с. (Соавторы: Белобородова Э.И., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В.)
- 46.Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме (клинические и патоморфологические аспекты) // Тер. архив.- 2004.- №1.- с.58-62 (Соавторы: Белобородова Э.И., Плешко Р.И., Суходоло И.В. и др.)

### Список сокращений

- БА – бронхиальная астма  
 ЛБА – легкая бронхиальная астма  
 СБА – среднетяжелая бронхиальная астма  
 Т4БА – тяжелая негормонозависимая бронхиальная астма  
 Т5БА – тяжелая гормонозависимая бронхиальная астма  
 ГДЗ – гастродуоденальная зона  
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
 ДПК – двенадцатиперстная кишка  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 РЭ – рефлюкс-эзофагит  
 SGK – системные глюкокортикостероиды  
 СО – слизистая оболочка  
 СОЖ – слизистая оболочка желудка  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 ХГ – хронический гастрит  
 ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
 ЭГДЗ – эзофагогастродуоденальная зона  
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
 ЭП – эрозивные поражения  
 ЯБ – язвенная болезнь  
 ЯП – язвенные поражения  
 Ig – иммуноглобулин  
 IgG – иммуноглобулин G  
 sIgA – секреторный иммуноглобулин A  
 Hp – Helicobacter Pylori

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)