

На правах рукописи

Илюхина Людмила Николаевна

**КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ**

14.01.25 – пульмонология

14.01.04 – внутренние болезни

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

Благовещенск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ.

Научные руководители:

доктор медицинских наук
Башкатов Василий Антонович

доктор медицинских наук, профессор
Красавина Надежда Павловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
Мишук Владимир Прокопьевич

доктор медицинских наук, профессор
Жарский Сергей Леонидович

Ведущая организация: ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Защита состоится «17» декабря 2010 года в 10 часов на заседании совета ДМ 298.003.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ по адресу: 675000, г Благовещенск, ул. Горького, 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ по адресу: 675000, г Благовещенск, ул. Горького, 101.

Автореферат разослан «16» ноября 2010 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Башкатов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний дыхательной системы [GINA 2008]. В Российской Федерации зарегистрировано 1,4 млн. пациентов с БА, при этом ежегодно регистрируется до 120 тыс. новых случаев и 3,6 тыс. больных умирают от этого заболевания [А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, 2010].

По неоднородным результатам многочисленных исследований патология эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ) у больных БА встречается в 50–90% случаев [Ю.В. Лобанова, 2002; Д.И. Корабельников, А.Г. Чучалин, 2002; В.И. Немцов и др., 2002; Р.И. Плешко, Л.М. Суходоло, 2006; С.М. Кириллов, 2008]. При этом полное представление о состоянии ЭГДЗ у больных БА можно иметь только при целенаправленном комплексном исследовании.

Согласно результатам С.М. Кириллова (2008) сопутствующая патология пищеварительной системы у больных БА в 70% случаев патогенетически связана с основным заболеванием. Общность эмбрионального развития, кровоснабжения, нейрогуморального обеспечения, единая иммунологическая основа, филогенетически обусловленное морфологическое сходство и универсальность строения в условиях существования сложной нейрогуморальной регуляции межсистемных и межорганных связей создают предпосылки к однотипным изменениям в слизистых оболочках различной локализации и системному реагированию их в патологии [Г.И. Непомнящих, 1996; Г.М. Чернявская, 2003; Р.И. Плешко, 2006; В. Wallaert, 1998].

Особое значение в исследовании поражения ЭГДЗ у больных БА имеет изучение влияния глюкокортикоидов (ГК). В последние годы появились клинические и экспериментальные работы, в которых высказывается предположение о гастропротективном действии физиологических доз системных ГК [А.Е. Каратеев, 1999; Л.П. Филаретова, 2000; П.Ю. Бобрышев, 2006; Г.М. Чернявская и др., 2007]. Практически отсутствуют работы по изучению влияния различных режимов глюкокортикоидной терапии на состояние гастродуоденальной зоны (ГДЗ).

Имеются единичные исследования влияния ГК на развитие патологических рефлюксов [Р.И. Плешко, 2005]. По данным некоторых авторов прием лекарственных препаратов, таких как теофиллины, расслабляющих мышечный пищеводно-желудочный сфинктер, способствует формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [Н.Р. Палеев, В.А. Исакова, 2005; К.А. Peterson et al., 2009]. Среди стратегий решения основной задачи пульмонологов, заключающейся в достижении контроля над БА, является выявление групп высокого риска по развитию ГЭРБ, способствующей утяжелению течения БА [П.Н.Барламов, 2003; А.Б. Кривошеев, 2007; E. DiMango, 2009]. Это и стало предпосылкой к изучению данных факторов как предикторов развития ГЭРБ для больных БА.

Представленная работа является продолжением исследований по изучению проблемы сочетания БА и патологии ЭГДЗ, так как выяснение характера взаимоотношений между ними может способствовать раскрытию некоторых механизмов формирования болезней и разработке тактики ведения пациентов данной категории.

Цель исследования

Изучить клинико-морфофункциональные особенности эзофагогастродуоденального отдела у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания и вида глюкокортикоидной терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать клинические особенности, характер поражения и функциональное состояние ЭГДЗ у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания и режима глюкокортикоидной терапии.
2. Выявить предикторы развития ГЭРБ у больных, страдающих БА, посредством проведения логистического регрессионного анализа.
3. С помощью гистологической и морфометрической оценки установить закономерности и особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка, в том числе обсеменение *Helicobacter pylori*, у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания и влияния различных видов глюкокортикоидной терапии.

Научная новизна работы

С помощью комплексной клинико-морфофункциональной оценки изучены особенности поражения ЭГДЗ в зависимости от видов глюкокортикоидной терапии. Показано, что помимо малых доз СГК ингаляционные ГК в средне-высоких дозах способствуют уменьшению активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Получены данные о положительной динамике воспалительных изменений слизистой оболочки желудка на фоне купирования обострения БА, что может быть связано как с противовоспалительным действием ингаляционных ГК, реализующимся не только в органах – мишенях, так и с универсальным реагированием слизистых оболочек бронхов и желудка. Впервые с помощью логистического регрессионного анализа установлено, что предикторами развития ГЭРБ у больных, страдающих БА, являются длительный прием СГК и теофиллинов. Выявлено, что *Helicobacter pylori* (Hр) является отягощающим фактором при сочетанном течении патологии желудка и БА аллергической и смешанной формы, выступая в качестве дополнительного сенсibiliзирующего агента.

Практическая значимость работы

Выполненная работа позволила подтвердить необходимость проведения дополнительного обследования органов ЭГДЗ у больных БА, в частности, эзофагогастродуоденоскопии с последующим морфологическим исследованием

биоптатов слизистой оболочки с целью своевременной коррекции патологии желудка и двенадцатиперстной кишки.

Дополнительные знания о патогенетических механизмах формирования патологии ЭГДЗ при БА и выявленные эффекты различных видов глюкокортикоидной терапии на состояние слизистой оболочки желудка способствуют обеспечению индивидуального подхода к тактике ведения этих пациентов.

Полученные результаты, доказывающие важную роль системных ГК и метилксантинов в развитии ГЭРБ у больных БА, диктуют необходимость, во-первых, внимательного отношения к больным, длительно принимающим данные лекарственные препараты, во-вторых, назначения адекватной базисной терапии, своевременной диагностики и лекарственной коррекции ГЭРБ с учетом взаимоотношающего влияния этих состояний друг на друга.

Установленная роль Нр-инфекции как дополнительного усугубляющего фактора в течении аллергической и смешанной форм БА обосновывает целесообразность дополнительного обследования больных с неконтролируемым течением БА на предмет выявления Нр и проведения эффективных схем эрадикационной терапии в составе оптимального комплексного лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенностью клинических проявлений гастроудоденальной патологии у больных БА является стертость клинической картины заболевания и преобладание диспептического синдрома.
2. При нарастании степени тяжести БА, а также при длительном применении СГК в дозе более 15 мг в сутки усугубляются воспалительные, эрозивно-язвенные, атрофические процессы слизистой оболочки желудка и отчетливо угнетаются показатели внутрижелудочной кислотности.
3. Предикторами развития ГЭРБ у больных БА являются длительный прием СГК и теофиллинов, которые увеличивают шанс возникновения патологических рефлюксов в 5,7 и 5,5 раз соответственно.
4. При утяжелении БА наблюдается повышение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в виде интенсивной клеточной инфильтрации собственной пластинки, усугубление патологии секреторного компартмента. У больных, получающих малые дозы СГК и ингаляционные ГК в средне-высоких дозах уменьшена выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, что свидетельствует о противовоспалительном действии глюкокортикоидных гормонов.

5. Инфицированность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных БА аллергической и смешанной формы можно рассматривать как фактор отягощения заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практическую деятельность специализированного пульмонологического отделения Амурской областной клинической больницы, отделений терапевтического профиля МУЗ Городская клиническая больница г. Благовещенска, а также используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами и врачами-интернами ГОУ ВПО Амурской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации представлены и обсуждены на научных конференциях и форумах регионального, российского и международного уровня: на 42-й ежегодной Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (г. Тюмень, 2008); Всероссийской научной конференции «Нейробиологические аспекты морфогенеза и регенерации», (г. Оренбург, 2008); 6-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины». (г. Астрахань, 2008); IX, X, XI межвузовских научно-практических конференциях «Молодежь XI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 2008, 2009, 2010); 6-м Российско-Китайском фармацевтическом форуме «Современные лекарственные субстанции и биологически-активные добавки, выделенные из флоры и фауны Азиатского региона в профилактике и лечении заболеваний человека» (г. Благовещенск, 2009); научной конференции «Молодые ученые – науке», посвященной дню науки в России (г. Благовещенск, 2009).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ. Из них 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией.

Заключение этической комиссии

Методы работы были одобрены этической комиссией Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития РФ.

Личный вклад автора

Автором разработан протокол исследования, проведен отбор и осмотр обследуемых пациентов с бронхиальной астмой. Доля участия автора в работе с протоколами – 100%, сборе материала диссертации, осмотре больных – 90%, анализе и обобщении материала – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 42 рисунка и 21 таблицу. Указатель литературы включает 145 отечественных и 88 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008) и одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГОУ ВПО Амурская ГМА. Выполненная работа основана на результатах комплексного обследования больных БА, находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях Амурской областной клинической больницы и клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, а также здоровых лиц, составивших контрольную группу. Проведено обследование 108 больных БА, средний возраст которых составил $44 \pm 13,7$ лет. Среди обследованных преобладали женщины – 64 (59,3%), мужчин было 44 (40,7%). Диагноз БА устанавливался на основании критериев, принятых Международным консенсусом ВОЗ (1995). Определение степени тяжести БА проводилось в соответствии с Глобальной инициативой по профилактике и лечению БА [Global Initiative for Asthma, 2008]. Общее количество больных с легким персистирующим течением БА составило 18 человек, со среднетяжелым персистирующим течением – 50, тяжелым персистирующим течением – 40 пациентов. Все больные имели неконтролируемое течение БА. Смешанная форма БА наблюдалась у 75 (69,5%) больных, аллергическая – у 13 (12%), неаллергическая – у 20 (18%) пациентов.

Ведущими клиническими симптомами являлись приступы удушья, кашель с выделением мокроты и одышка. Приступы удушья отмечали 108 (100%) пациентов. Жалобы на одышку при физической нагрузке предъявляли 88 (81,5%) больных, одышка в покое беспокоила 30 (27,8%) пациентов, на кашель с выделением мокроты жаловались 83 (76,9%) человека. Только у 22 (20,4%) обследуемых были жалобы на сухой кашель.

В соответствии с поставленной целью исследования, учитывая возможность влияния ГК на состояние ЭГДЗ, все больные БА в зависимости от

степени тяжести и применяемой стероидной терапии были разделены на следующие группы: I группа – 8 больных с тяжелой степенью БА (ТБА), получающих СГК постоянно в поддерживающей дозе более 15 мг/сут более 1 года. В среднем, доза СГК в пересчете на преднизолон составила $18,1 \pm 1,3$ мг в сутки. II группа – 21 больных ТБА, принимающих СГК постоянно в поддерживающей дозе до 15 мг/сут более 1 года средняя суточная доза в пересчете на преднизолон $9 \pm 1,5$ мг. III группа – 36 больных: ТБА (n=3), среднетяжелой степенью БА (СБА) (n=23), легкой степенью БА (ЛБА) (n=10), не получающих СГК постоянно, а эпизодически короткими курсами во время обострения. Максимальная суточная доза СГК в пересчете на преднизолон составила $25,6 \pm 2,2$ мг. IV группа – 43 больных ТБА (n=8), СБА (n=27), ЛБА (n=8), использующих ингаляционные ГК (бекламетазон, флутиказон, будесонид) в качестве базисной терапии в средней суточной дозе $1650,5 \pm 345,8$ мкг/сут в пересчете на бекламетазона дипропионат. V контрольная группа – 10 пациентов с Нр- ассоциированной патологией ГДЗ без БА, аллергических заболеваний и паразитарных инвазий.

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мокроты, исследование иммуноглобулина E, показатели газового состава крови. Газовый состав определялся на газоанализаторе AVL-950 (Австрия).

Анализировались показатели спирографии, пикфлоуметрии, электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате Facuda (Япония) в утренние часы, натощак, до приема больными лекарственных препаратов. Диагностическое фибробронхоскопическое исследование осуществлялось в бронхологическом кабинете с использованием фибробронхоскопа фирмы "Olympus" (Япония).

Визуальный осмотр ЭГДЗ осуществлялся при помощи эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), которая производилась при первичном обследовании до назначения терапии и после курса лечения фиброгастродуоденоскопом фирмы «Olympus» модель GF-40 (Япония).

Выявление нарушений кислотопродуцирования и нейтрализации проводили методом [суточной рН-метрии](#) при помощи комплекса «[Гастроскан-24](#)» (ЗАО НПО Исток-система, Россия) [Л.Е. Мишулин, М.М. Трифонов, 2000].

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка выполнялась прицельная биопсия из фундального, антрального отделов желудка и мест наиболее выраженного воспаления. Морфологическое исследование начиналось с фиксации биоптата в спирт-формоловой смеси, изготовлении парафиновых срезов толщиной 5-10 мкм с последующей окраской гематоксилином-эозином, азур II-эозином, конго красным-гематоксилином, ШИК-реакцией по Мак-Манусу (1954) с контрольной обработкой срезов а-амилазой на нейтральные полисахариды. Из смыва желудка делали мазки, которые окрашивали по Паппенгейму для выявления

H. pylori. Микрофотографии изготовлены на микроскопе NIKON microphot-FXA.

Характер гистологических изменений в слизистой оболочке желудка оценивали в соответствии с положениями Сиднейской системы в Хьюстенской модификации (1996) с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Dixon M.F. et al., 1996) с использованием 3-бальной системы и выделением степени и стадии хронического гастрита. На окрашенных гематоксилином-эозином и азур II-эозином (для подсчета эозинофилов) срезах биоптатов из антрального и фундального отделов желудка проводился подсчет суммарной плотности воспалительного инфильтрата (в 1 мм²) и отдельных составляющих его, клеточных элементов (плазмочитов, лимфоцитов, гистиомакрофагальных элементов, полиморфноядерных клеток, эозинофилов).

Статистический анализ данных проводился с помощью программ: STATISTICA версия 6.0 (StatSoft, Inc. 2003), дополнительно для логистической регрессии использовались NCSS (Hintze. J. 2007. NSCC, LLC. Kaysville, Utah), SPSS for Windows версия 17.0.0 (SPSS Inc. 2008. Chicago).

Средние выборочные значения количественных признаков в зависимости от характера распределения приведены в тексте в виде $M \pm m$ (M – среднее выборочное, m – стандартное отклонение) или Me (LQ – UQ) (Me – медиана, нижний (LQ) и верхний (UQ) квартиль). Выбор статистического критерия зависел от типа распределения данных, числа и характера групп. При сравнении количественных показателей при нормальной распределении использовались: однофакторный дисперсионный анализ (для попарных сравнений применялся критерий Дункана), парный и непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении: критерий Краскэла-Уоллиса, для попарного сравнения использовался критерий Манна-Уитни. Для определения достоверности совпадений и различий качественных показателей исследуемых объектов применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат. Исследование зависимостей в связи ненормальным распределением данных производилось с помощью корреляции Спирмена. Для анализа связи между несколькими **независимыми переменными** и зависимой переменной использовалась логистическая регрессия. Для точечной оценки отношения шансов применяли тест Мантеля-Хенцеля (расчеты отдельно по каждому параметру производились в программе SPSS).

Результаты исследования и их обсуждения

С помощью специально разработанных анкет у больных БА проведено целенаправленное изучение анамнеза и жалоб, указывающих на патологию ЭГДЗ.

Клинические проявления поражения ЭГДЗ были выявлены у 53/108 (58,8%) больных БА, особенностями которых явились атипичность проявлений

болевого синдрома и преобладание диспептического синдрома. Боли в животе с локализацией в эпигастрии и пилородуоденальной зоне беспокоили 19/108 (17,6%) больных БА, носили непостоянный характер, отсутствовала связь с приемом пищи. Интенсивность боли в большинстве случаев была слабая и умеренная. Чувство дискомфорта в подложечной области отмечали 28/108 (25,9%) пациентов. В клинической картине ведущее место занимал диспептический симптомокомплекс. Так, жалобы на тошноту предъявляли 18/108 (16,7%) больных, метеоризм – 25/108 (23,2%), изжогу – 17/108 (15,8%) больных. При объективном исследовании у 43(47,2%) человек отмечалась обложенность языка. Болезненность живота при пальпации (преимущественно в эпигастральной и пилородуоденальной областях) наблюдалась у 39 (42,9%) пациентов. Явления метеоризма кишечника определялись почти у половины больных.

По данным эндоскопического исследования патология ЭГДЗ зафиксирована у 91 (84,2%) больных БА, причем в 38/91 (41,2%) случаев она носила субклинический, неманифестированный характер. Впервые патологические процессы верхних отделов пищеварительного тракта диагностированы у 42 (46,2%) человек. У 48 (52,7%) пациентов эти изменения носили воспалительный характер, у 24 (26,4%) – выявлены эрозивные поражения слизистой оболочки (СО) ГДЗ с преимущественной локализацией в желудке, в 2 (2,2%) случаях наблюдались язвы тела желудка малых размеров, в 7 (7,7%) – язвы и послеязвенные деформации двенадцатиперстной кишки. Атрофический гастрит выявлен у 15 (16,5%) больных, атрофический дуоденит у 3 (3,3%) обследуемых.

Достоверно чаще ($p=0,04$) воспалительные изменения СО гастродуоденальной зоны (ГДЗ) встречались у больных БА I группы (87,5%), принимающих СГК постоянно в дозе более 15 мг в сутки и у пациентов III группы (77,8%; $p=0,045$), которые СГК принимали эпизодически во время обострения, по сравнению со II группой (47,6%), получающей СГК постоянно до 15 мг в сутки (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика эндоскопических изменений слизистой оболочки ГДЗ у больных в зависимости от применяемой стероидной терапии

Эндоскопическая картина	Группы больных				p	p*
	I(n=8)	II(n=21)	III(n=36)	IV(n=43)		
Эрозивно-язвенные поражения ГДЗ	3(37,5)	6(28,5)	11(30,6)	13(30,2)	p>0,05	-
Воспалительные изменения СО ГДЗ	7(87,5)	10(47,6)	28(77,8)	25(58,2)	p=0,04	p ₁ =0,04 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ =0,045 p ₅ >0,05 p ₆ >0,05
Атрофические изменения СО ГДЗ	2(25)	5(23,8)	4(11,1)	7(16,2)	p=0,049	p ₁ >0,05 p ₂ =0,049 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05 p ₆ >0,05

Примечание: в таблице приведены абсолютные числа, в скобках указан процент к числу больных в группе; достоверность различий в группах изучалась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). p – уровень значимости, p* – уровень значимости при попарном сравнении. p₁ –уровень значимости различий между I и II группами, p₂ – между I и III группами, p₃ –между I и IV группами, p₄ –между II и III группами, p₅ –между II и IV группами, p₆ – между III и IV группами.

Полученные результаты позволяют предположить об отсутствии негативного влияния малых доз СГК на слизистую оболочку ГДЗ у больных БА и, более того, судить об их гастропротективном действии, о котором указывают в современных работах некоторые авторы [А.Е. Каратеев, В.А. Насонова, 1999; Л.П. Филаретова, Т.Р. Багаева, 2000; Г.М. Чернявская, 2003]. Также достоверно чаще (p=0,049) атрофические процессы СО ГДЗ наблюдались у больных I группы (25%) по сравнению с больными III группы (11,1%).

Были получены достоверные отличия у больных легкой и тяжелой степенью БА по встречаемости воспалительных (38,9% и 75% соответственно; p=0,025), эрозивно-язвенных (16,7% и 42,5%; p=0,0499) и атрофических изменений (5,6% и 25%; p=0,037) в СО ГДЗ. Частота данных патологических процессов была достоверно выше у больных ТБА. Наблюдалась положительная корреляционная связь между продолжительностью БА и встречаемостью патологии ГДЗ (r=0,20, p=0,049). Медиана продолжительности астмы у лиц с патологией ГДЗ составила 12(5;18) лет, что достоверно больше, чем у больных БА без сопутствующей патологии ГДЗ, где медиана продолжительности

заболевания была 8 (2;13) лет ($p=0,018$). Также выявлена достоверная положительная корреляция ($r=0,24$, $p=0,033$) между встречаемостью эрозивно-язвенных поражений и продолжительностью БА.

Одной из задач исследования явилось изучение у больных БА секреторной функции желудка. С помощью суточной рН-метрии обследовано 59 больных БА с выявленной эндоскопически патологией ГДЗ, где оценивались показатели среднего рН тела желудка.

Достоверных различий по встречаемости гиперацидного состояния желудка в зависимости от приема ГК, получено не было ($p>0,05$), повышение кислотопродукции в теле желудка диагностировано у половины больных в каждой группе. Гипоацидность выявлена у 1 пациента (14,3%) во II и 3 (12%) в III группе, что достоверно ниже, чем в I группе, где лиц с гипоацидным состоянием желудка было 3 (60%) ($p=0,03$ и $p=0,017$ соответственно).

При изучении желудочной секреции у больных БА различной степени тяжести выявлено, что гиперацидность встречается у 6 (46,1%) больных ЛБА, 15 (53,6%) при СБА, 9 (50%) у пациентов с ТБА. Достоверных различий получено не было ($p>0,05$). Наблюдались отличия по встречаемости гипоацидности в желудке, так при ТБА пониженная кислотность диагностирована у 6(33,3%) человек, что достоверно выше ($p=0,004$), чем у больных СБА – 1 (3,5%). Обращает внимание тот факт, что у 4/5 (80%) человек с аллергической формой БА наблюдалась повышенная кислотность в теле желудка, что достоверно выше, чем у лиц с неаллергической формой – у 5/13(38,5%), $p=0,048$.

Таким образом, при нарастании тяжести течения БА а также при длительном применении СГК более 15 мг в сутки отчетливо угнетаются показатели кислотности, что можно объяснить выраженными атрофическими процессами в СО желудка у данной категории больных [Л.В. Краснова, 1995; Д.И. Корабельников, 2005]. Возможной причиной усиления кислотопродукции в желудке у больных с аллергической формой БА является повышение чувствительности кислотопродуцирующих клеток к гормональной стимуляции, повышение концентрации гистамина, гастрин и других биологически активных веществ в крови, которые оказывают стимулирующий эффект на париетальную клетку [Р.М. Хаитов, 2006].

Согласно исследованиям, патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) диагностируются у 80-90% взрослых, страдающих БА и является одной из причин недостаточного контроля над БА [Н.Р. Палеев, 2005; Р.И. Плешко, Л.М. Огородова, 2006; R.G. Stirling, K.T. Chung, 2001; S.K Field, 2002]. Обследовано 61 больных БА, имеющие клинические признаки ГЭРБ. Из них 21 мужчин и 40 женщин, средний возраст пациентов составил $44,7\pm 13,6$ лет. При целенаправленном опросе жалобы на изжогу предъявляли 27 (44,2%) больных, на отрыжку «кислым» 9 (14,6%) пациентов. У 58 (95,1%) больных имелись факторы риска развития ГЭРБ, такие как курение – 25(41%) человек (медиана индекса курящего человека (ИКЧ) составила 37 (20;49) пачка/лет), ожирение –

12 (19,7%) человек (медиана индекса массы тела (ИМТ) – 37 (26;44) кг/м²), длительное применение теофиллинов в анамнезе – 22 (36,1%) человек.

В результате обследования у 26 (42,6%) больных диагностирована ГЭРБ. По данным ЭГДС эндоскопически позитивная форма ГЭРБ была выявлена у 7/61 (11,5%) человек, при этом рефлюкс-эзофагит (РЭ) I степени наблюдался у 5 (8,2%) пациентов, у 2(3,3%) – РЭ II степени. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы обнаружена в 4 (6,7%) случаях. ГЭРБ эндоскопически негативной формы по данным 24-часовой рН-метрии была выявлена у 19/61 (31,1%) больных БА.

Для исследования предикторов развития ГЭРБ больные БА (n=61) были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=35) не имела ГЭРБ, 2-я группа (n=26) имела ГЭРБ. Для оценки степени влияния факторов риска на развитие заболевания дополнительно производился расчет отношения шансов, представляющего собой отношение вероятности развития ГЭРБ при наличии исследуемого показателя к вероятности развития ГЭРБ при отсутствии этого показателя.

Достоверная связь развития ГЭРБ была обнаружена только с длительным приемом теофиллинов и СГК (табл. 2). Остальные параметры не оказали в данной когорте пациентов значимого влияния на прогноз. Выявлено, что использование теофиллинов и СГК достоверно увеличивают шанс возникновения ГЭРБ в 5,5 и 5,7 раз соответственно ($p=0,003$ и $p=0,018$).

Для получения математической модели, позволяющей предсказывать вероятность наличия ГЭРБ в зависимости от присутствия факторов риска, использовался метод логистической регрессии. Было получено уравнение вида:

$$Z = -1,353597 + 1,816004 * \text{теофиллин} + 1,898672 * \text{СКГ}$$

В качестве предикторов выступают прием теофиллина и СГК. При этом расчетная вероятность P вычисляется по формуле: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где e – основание натурального логарифма. В качестве порогового значения используется $P = 0,5$. Все наблюдения с вероятностью P больше пороговой можно классифицировать как имеющие диагноз ГЭРБ. При вероятности менее 0,5 диагноз ГЭРБ отвергается (расценивается как маловероятный).

Построенная модель оказалась высоко значимой ($p = 0,00035$), специфичность ее составила – 0,71 (0,59 – 0,8), чувствительность – 0,73 (0,57 – 0,86). Значимость коэффициентов уравнения регрессии составила $p = 0,003$ и $p = 0,016$ для переменных "теофиллин" и "СКГ" соответственно.

Таблица 2

Оценка общего отношения шансов (ОШ) развития ГЭРБ (тест Мантеля-Хенцеля)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	1,33 (0,45-3,91)	0,6
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	1,07 (0,38-3,02)	0,9
Курение (ИК>10 пачка/лет)	0,39 (0,14-1,12)	0,08
Прием теофиллинов более 1 года	5,46 (1,75-16,99)	0,003
Применение СГК более 1 года	5,65 (1,35-23,67)	0,018

Для демонстрации предсказательной способности модели была построена ROC – кривая (рис. 1). AUC (Area Under Curve- показатель площади под кривой), равный 78% , свидетельствовал о хорошем качестве модели.

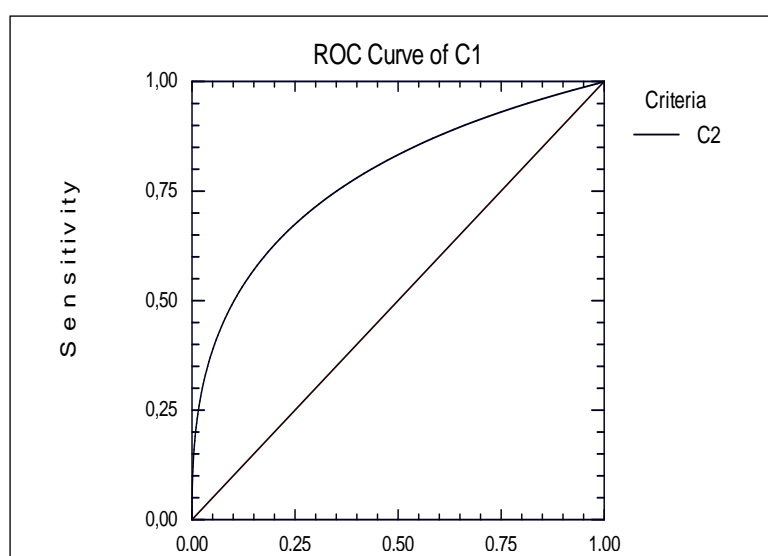


Рис. 1. ROC- кривая. Sensitivity – чувствительность модели, Specificity – специфичность.

Негативное влияние СГК на развитие ГЭРБ можно связать с трофическими и дисрегенераторными расстройствами в виде атрофии при длительном их применении, которые несомненно сказываются на тонусе всех мышечных структур желудка, включая сфинктеры, что может способствовать развитию недостаточности нижнепищеводного сфинктера [Р.И. Плешко, 2005].

Метилксантины обладают миорелаксирующим действием на нижнепищеводный сфинктер, тем самым усугубляют выраженность рефлюкса у больных БА. Сложность проблемы данной сочетанной патологии заключается в том, что патологические рефлюксы способствуют утяжелению течения БА, в свою очередь, прогрессирование БА приводит к необходимости увеличения медикаментозной нагрузки в целях достижения контроля над заболеванием, что и обуславливает появление ятрогенного компонента, в частности, усугубление несостоятельности кардии, в связи с миопатическим эффектом СГК и миорелаксирующим действием теофиллинов [Е.И. Шмелев, 2003]. Таким образом, возможность прогнозирования наличия ГЭРБ у лиц, страдающих БА, может способствовать формированию эффективной стратегии ведения этой когорты пациентов.

Морфологическое исследование биопсийного материала позволило детализировать изменения ГДЗ у больных БА.

Выявлено, что изменения СО желудка при БА в большинстве случаев сопровождались Нр – инфицированием: морфологически Нр обнаружен у 42 (64,6%) из 65 больных БА, наблюдали, в основном, слабую и среднюю степень обсеменения СО. Достоверной зависимости степени хелибактериоза у больных БА от степени тяжести заболевания, а также от применяемой стероидной терапии не было обнаружено.

Гастрит у больных БА диагностирован в антральном отделе (АО) у 36 (55,4%) больных, в теле у 60 (92,3%) пациентов. Степень активности хронического гастрита (ХГ) в фундальном (ФО) и АО желудка, выраженная в баллах, достаточно отличалась в зависимости от принимаемой стероидной терапии (табл. 3). Средний показатель активности ХГ в антруме у больных I группы был достоверно выше по сравнению с показателями во II ($3,9 \pm 1,21$ и $2,7 \pm 0,85$ балла; $p=0,001$) и IV группах ($3,9 \pm 1,21$ и $2,4 \pm 0,84$ балла; $p=0,0001$). В ФО зафиксированы аналогичные достоверные различия между теми же I и II ($2,7 \pm 1,6$ и $1,5 \pm 0,75$ балла; $p=0,003$), и I и IV группами ($2,7 \pm 1,6$ и $1,4 \pm 0,9$ балла; $p=0,002$). Отмечались достоверные различия активности хронического гастрита в АО у больных III группы, где средний балл ($4,1 \pm 1,05$) был достоверно выше ($p=0,0001$) по сравнению с больными IV группы ($2,4 \pm 0,84$).

Выявленные особенности подтвердили мнение о том, что малые дозы СГК не усугубляют состояние СО желудка у больных БА [А.Е. Каратеев, В.А. Насонова, 1999; Г.М. Чернявская, 2004; Д.И. Корабельников, 2006]. Более того, отмечается меньшая выраженность воспаления СО желудка у больных, использующих ингаляционные ГК по сравнению с больными, не принимающими стероиды постоянно. Это можно связать с противовоспалительным действием ГК, оказывающих влияние не только на СО бронхов, но и на родственную им слизистую гастродуоденальной зоны. Средние и высокие дозы ИГК обладают противовоспалительным эффектом, сравнимым с 7,5–10 мг/сут преднизолона. ИГК попадают в системную циркуляцию, абсорбируясь из желудочно-кишечного тракта и легких. Из всей

дозы только приблизительно 10–40% (в зависимости от способа доставки) осаждаются в легких, откуда происходит их полная абсорбция. Остальная часть ингалируемой дозы (60–90%) осаждается во рту, заглатывается и абсорбируется из желудочно-кишечного тракта [В.А. Фисенко, 2006; Н.П. Княжеская, 2006; R.V. Mash, 2002; D.B. Allen, 2003].

Таблица 3

Показатели степени активности и стадии хронического гастрита, выраженные в баллах, между группами больных в зависимости от принимаемой стероидной терапии

		Группы больных				p	p*
		I (n=7)	II (n=13)	III (n=17)	IV (n=28)		
Активность воспалительного процесса в СО желудка	АО	3,9±1,21	2,7±0,85	4,1±1,05	2,4±0,84	p=0,02	p ₁ =0,001 p ₂ >0,05 p ₃ =0,0001 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05 p ₆ =0,0001
	ФО	2,7±1,6	1,5±0,75	2,7±1,27	1,4±0,9	p=0,01	p ₁ =0,003 p ₂ >0,05 p ₃ =0,002 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05 p ₆ >0,05
Выраженность атрофии СО желудка	АО	1,7±0,49	1,3±0,8	1,3±0,68	1,1±0,58	p>0,05	-
	ФО	2,2±0,38	1,4±0,74	1,6±0,74	1,2±0,7	p=0,02	p ₁ =0,005 p ₂ >0,05 p ₃ =0,004 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05 p ₆ >0,05
Тяжесть кишечной метаплазии СО желудка.	АО	1,3±0,95	1,0±0,7	1,0±0,62	0,8±0,47	p>0,05	-
	ФО	0,7±0,35	0,33±0,08	0,7±0,09	0,5±0,1	p>0,05	-

Примечание: в табл. 3 приведены средние показатели со стандартным отклонением, достоверность различий в группах изучалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа, а далее для попарного сравнения использовался критерий Дункана, p – уровень

значимости, p^* – уровень значимости при попарном сравнении. p_1 – уровень значимости различий между I и II группами, p_2 – между I и III группами, p_3 – между I и IV группами, p_4 – между II и III группами, p_5 – между II и IV группами, p_6 – между III и IV группами.

Атрофические изменения в АО и теле желудка были обнаружены у 51 (56%) и 55 (60%) больных соответственно. При воздействии СГК в дозах более 15 мг в сутки на СО желудка итогом длительного воспалительного процесса является развитие атрофических изменений. Это может служить одним из объяснений большей выраженности атрофии у больных БА I группы по сравнению с пациентами, принимающими малые дозы СГК или ингаляционные ГК.

Атрофические процессы в АО отсутствовали в большей степени у больных III и IV групп (41,2 и 60,7%), достоверных же различий по степени тяжести атрофии между группами в зависимости от приема ГК получено не было ($p > 0,05$).

В ФО средний балл, отражающий тяжесть атрофии, у пациентов I группы был достоверно выше, чем во II ($2,2 \pm 0,38$ и $1,4 \pm 0,74$ балла; $p = 0,0004$) и IV группах ($2,2 \pm 0,38$ и $1,2 \pm 0,7$ балла; $p = 0,005$). Кишечная метаплазия СО ФО желудка встречалась у 24 (36,4%) и АО у 14 (21,8%) больных. При этом в 46% и 59% соответственно была представлена I степенью. Достоверные различия тяжести кишечной метаплазии в зависимости от приема ГК отсутствовали.

Были получены данные, подтверждающие мнение о том, что в формировании активного воспалительного процесса в СО желудка играют роль и изменения, обусловленные основной патологией – бронхиальной астмой, которые нарастают с утяжелением заболевания, и выраженные процессы атрофии и кишечной метаплазии в СО желудка встречаются преимущественно у больных с тяжелой формой БА.

У больных ТБА (рис. 2) активность ХГ в АО составила $2,06 \pm 0,69$ балла и была достоверно выше, чем при ЛБА – $1,36 \pm 0,67$ балла ($p = 0,0012$). В ФО желудка достоверные различия обнаружены у пациентов ТБА и СБА, где средний показатель активности ХГ составил $1,13 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,75$ ($p = 0,001$) балла соответственно. Степень активности воспалительных изменений СО тела и антрума коррелировала как со степенью хелибактериоза (АО $r = +0,26$, $p = 0,02$, ФО $r = +0,33$, $p = 0,0048$), так и со степенью тяжести БА (АО $r = +0,33$, $p = 0,0016$, ФО $r = +0,34$, $p = 0,001$).

Были зафиксированы положительные корреляции между степенью тяжести БА и стадией ХГ: степенью атрофии и кишечной метаплазии, а именно с утяжелением БА усугублялись атрофические изменения (АО $r = +0,38$, $p = 0,00022$, ФО $r = +0,31$, $p = 0,003$) и процессы кишечной метаплазии в АО ($r = +0,25$, $p = 0,016$).

Средний показатель, выраженный в баллах, отражающий тяжесть атрофии (рис. 3), в АО при ЛБА составил $0,55 \pm 0,32$ и достоверно отличался от показателей больных со СБА – $0,96 \pm 0,2$ ($p = 0,0002$) и ТБА – $1,03 \pm 0,39$ ($p = 0,00006$). В ФО, аналогичным образом, выраженность атрофии у пациентов

ЛБА составила $0,64 \pm 0,31$ балла и достоверно отличалась с показателями при СБА – $0,96 \pm 0,29$ ($p=0,009$), и ТБА – $1,09 \pm 0,41$ балла ($p=0,0004$). В результате анализа данных выявлено, что средний балл, характеризующий степень кишечной метаплазии в АО был достоверно ниже у больных ЛБА по сравнению с лицами со СБА и ТБА ($0,36 \pm 0,01$ и $0,8 \pm 0,4$ балла, $p=0,0016$; $0,36 \pm 0,01$ и $0,82 \pm 0,46$ балла, $p=0,0014$ соответственно). В ФО достоверно значимых различий между больными в зависимости от степени тяжести БА получено не было.

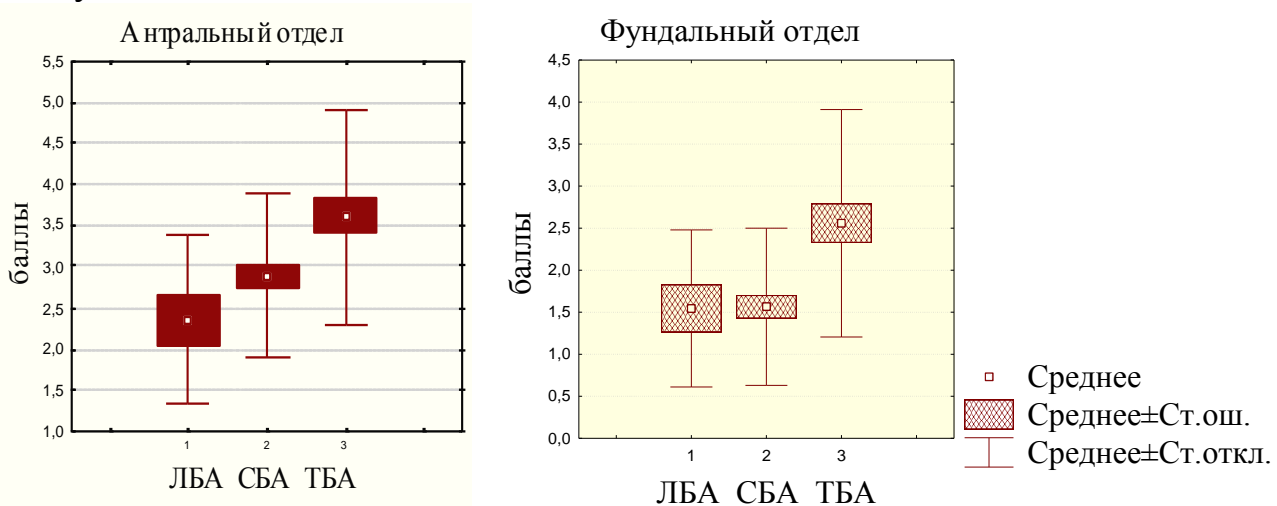


Рис. 2. Степень активности хронического гастрита антрального и фундального отделов желудка в зависимости от степени тяжести БА.

Примечание: различия достоверны в АО между больными ЛБА и ТБА ($p=0,0012$), в ФО между больными СБА и ТБА ($p=0,01$) применялся однофакторный дисперсионный анализ и критерий Дункана.

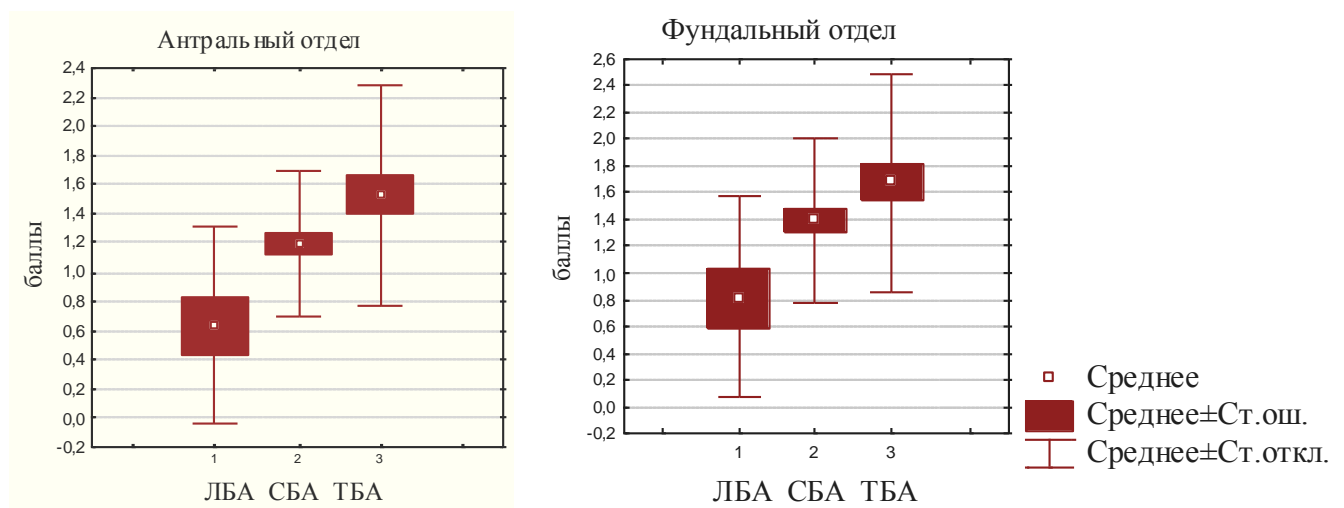


Рис. 3. Степень тяжести атрофии слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка в зависимости от степени БА.

Примечание: различия достоверны в АО между больными ЛБА и СБА ($p=0,0002$), и больными ЛБА и ТБА ($p=0,00006$); в ФО аналогично ($p=0,009$; $p=0,0004$), использовался однофакторный дисперсионный анализ и критерий Дункана.

При светооптическом исследовании биоптатов был выявлен ряд особенностей структурных изменений СО АО и ФО желудка у больных БА различной степени тяжести. Во-первых, наблюдалась лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки с различным соотношением лимфоцитов или плазмочитов, отражающая напряжение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Во-вторых, патология секреторного компартмента усугублялась при утяжелении степени БА. От минимальной и нерезко выраженной дистрофии покровно-ямочного и железистого эпителия, в единичных случаях - атрофией и тонкокишечной метаплазией у больных легкой и средней степени БА, до глубоких структурных изменений в поверхностном эпителии и железистом аппарате у больных тяжелой степени БА. В-третьих, наблюдалась глубокая дезорганизация соединительной ткани и ее структуры с появлением фибриноида и очагов амилоида у больных с тяжелой степенью БА.

При морфометрическом изучении обнаружено, что суммарная клеточность воспалительного инфильтрата (табл. 4) в СО желудка АО и ФО у больных БА ($2955,4 \pm 810,4$ и $2884,2 \pm 971,5$ кл в мм^2) достоверно выше ($p=0,03$ и $p=0,04$), чем у лиц контрольной группы ($1400,4 \pm 361,5$ и $1341,2 \pm 454,9$ кл в мм^2) и доказано, что воспаление в СО желудка у больных БА иммунного характера, о чем свидетельствовала преимущественно лимфоплазмочитарная инфильтрация (в АО при БА $1091,1 \pm 428,8$ кл в мм^2 , что достоверно выше по сравнению с контрольной группой $964,2 \pm 277,3$ кл в мм^2 ; $p=0,001$). По приросту полиморфно-ядерных лейкоцитов в клеточном инфильтрате (в АО при БА $196,6 \pm 56,9$ кл в мм^2 , что достоверно выше по сравнению с контрольной группой $49,2 \pm 17,1$ кл в мм^2 ; $p=0,002$) можно было судить об активности воспалительного процесса. Отмечалось и достоверное увеличение ($p=0,03$ и $p=0,002$) плотности эозинофильной инфильтрации в СО АО и ФО отделов желудка у больных БА ($115,5 \pm 68$ и $124,9 \pm 60,9$ кл в мм^2) по сравнению с группой сравнения ($42,2 \pm 16,8$ и $35,6 \pm 16,2$ кл в мм^2 соответственно).

Таблица 4

Количественный и качественный состав воспалительного инфильтрата слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка у больных бронхиальной астмой

Показатель, в 1 мм ²	АО		ФО	
	Больные БА (n=65)	Контроль- ная группа (n=10)	Больные БА (n=65)	Контроль- ная группа (n=10)
Суммарная клеточность	2955,4±810,4**	1400,4± 361,5	2884,2 ±971,5*	1341,2± 454,9
Плазмоциты	390,5±99,2***	168,9±25,2	366,9±143,7*	181,3±40
Лимфоциты	1091,1±428,8***	358,5±55,2	964,2±277,3	361,8±42,4
Эозинофилы	115,5±68*	42,2±16,8	124,9± 60,9****	35,6±16,2
Полиморфно- ядерные клетки	196,6±56,9****	49,2±17,1	188,6±63,2	40,1±11,2

Примечание: в таблице приведены средние показатели со стандартным отклонением, различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы * - p=0,03; ** - p=0,04; *** - p=0,001; **** - p=0,002 (применялся непарный критерий Стьюдента).

Плотность клеточного инфильтрата различалась у больных в зависимости от вида стероидной терапии. Самые высокие значения суммарной клеточности как в АО, так и ФО наблюдались у больных I группы (3998,4±650,2 и 3309,4±560,7 кл в мм²) и отличались от показателей у лиц во II (2810,2±760,4 и 2760,2±860,1 кл в мм² соответственно; для АО p=0,045) и IV группах (2520,2±508,8 кл в мм²; p=0,03 и 2439,3±594,3 кл в мм²; p=0,036 соответственно).

Получены достоверные данные по различию объемной плотности клеточного инфильтрата между пациентами ЛБА и ТБА. При ЛБА суммарная клеточность в ФО и АО (1985,4±378,45 и 2118,6±470,1 кл в мм² соответственно) была достоверно ниже (p=0,04 и p=0,045), чем у больных ТБА (3584,4±590,2 и 3997,1±406,8 кл в мм²). Выявленной морфологической особенности, такой как увеличение выраженности клеточной инфильтрации в СО желудка у больных БА ряд исследователей находят несколько объяснений.

В первую очередь, можно предположить, что выявленные изменения в СО ГДЗ являются составной частью системного поражения СО при БА. Об этом свидетельствует и тот факт, что характер воспалительных изменений в СО ГДЗ у больных БА во многом совпадает с картиной в СО бронхиального дерева [М.Ю. Денисов, Л.Ф. Казначеева, 1999; С.И. Эрдес, 2001; В.Wallaert, 1997]. Такой подход к изучаемой проблеме обусловлен сложившимся в последние

годы представлением о единстве всех слизистых оболочек организма. В процессе эволюции сформировалась мощная система местной иммунной защиты слизистых оболочек организма. Имунокомпетентные клетки желудочно-кишечного тракта постоянно находятся в движении, обмениваясь между собой информацией и выискивая чужеродные субстанции. Вследствие этого независимо от очага антигенного стимула наблюдается инициация иммунного ответа во всех слизистых оболочках организма [Р.М. Хаитов, 1998].

С целью изучения характера воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, рассматриваемых предположительно как составная часть системного поражения всех слизистых при БА, было проведено исследование 13 пациентов с хроническим активным гастритом (5 пациентов ТБА и 8 пациентов СБА), получающих базисную терапию БА в виде высоких доз ингаляционных ГК ($1653,9 \pm 87,4$ мкг в сутки в пересчете на бекламетазона дипропионат) (бекламетазон, будесонид) и бронхолитиков пролонгированного действия без назначения сопутствующей гастропротекторной терапии. После купирования обострения БА, на 10-14 день им выполнялась контрольная ЭФГДС с прицельной биопсией. На фоне базисной терапии БА отмечалось снижение интенсивности клеточной инфильтрации собственной пластинки СО лимфоцитами и плазмócитами (рис. 4). Было обнаружено достоверное уменьшение активности воспаления в антруме, так средний балл активности изменился с $3,8 \pm 1,4$ до $2,4 \pm 1,1$ балла ($p=0,047$), для ФО достоверно значимых

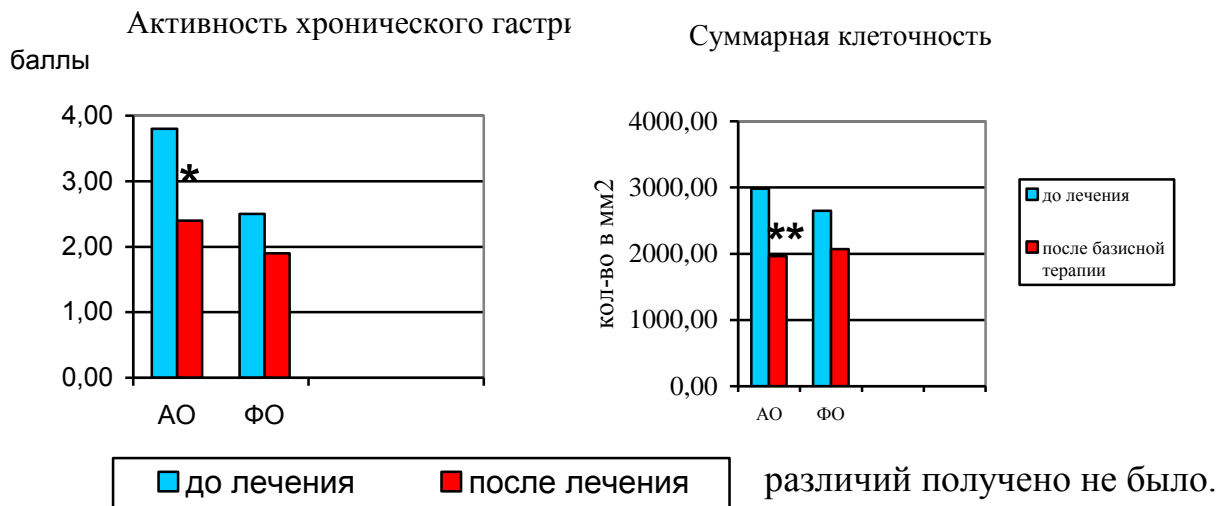


Рисунок 4. Показатели активности воспаления и суммарной клеточности инфильтрата слизистой оболочки АО и ФО желудка на фоне базисной терапии БА.

Примечание: применялся парный критерий Стьюдента, различия достоверны со средними показателями до лечения: * - $p=0,047$; ** - $p=0,049$.

При исследовании плотности клеточной инфильтрации также получены достоверные данные в пользу уменьшения суммарной клеточности инфильтрата СО АО желудка на фоне базисной терапии БА (с $2981,1 \pm 805,4$ кл в мм^2 до $1966,2 \pm 634,2$ кл в мм^2 , $p=0,049$).

Несомненно, что полученные результаты лишь косвенно подтверждают наличие универсального реагирования слизистых при БА. Большой вклад в уменьшении клеточной инфильтрации, в СО желудка, вносит и мощное противовоспалительное действие ГК, реализующееся не только в органе-мишени (СО бронхов), но и в слизистых гастродуоденальной зоны.

Во-вторых, выраженная клеточная инфильтрация СО желудка у больных БА может быть связана с тем, что у большинства обследованных обнаружена Нр-инфекция.

Для оценки изменений характера воспалительной инфильтрации 42 больным БА с выявленной Нр-ассоциированной гастродуоденальной патологией (28 больных со СБА и 14 больных с ТБА) проводилась 3-х компонентная эрадикационная терапия, включающая блокатор протоновой помпы омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Контрольное исследование проводили через 4-5 недель после проведения эрадикационной терапии.

При гистологическом исследовании биоптатов СО после лечения Нр обнаружен не был, выявлено достоверное уменьшение активности гастрита у больных в АО и ФО желудка. Так, средний балл, отражающий активности воспаления достоверно уменьшился с $3,5 \pm 1,2$ и $2,3 \pm 1,4$ до $1,5 \pm 0,6$ ($p=0,044$) и $1,0 \pm 0,7$ ($p=0,049$). Суммарная клеточность воспалительного инфильтрата в АО достоверно уменьшилась с $2864,5 \pm 960,2$ до $1754,6 \pm 398,2$ кл в мм^2 ($p=0,002$), но при этом оставалась выше, чем у больных контрольной группы ($1400,4 \pm 361,5$ кл в мм^2 ; $p>0,05$). Таким образом, полученные результаты позволяют согласиться с мнением ряда исследователей [И.А. Карельская, В.К. Игнатъев, 2005; I. Stelmach, 2003], что в развитии воспалительные изменений слизистой желудка у больных БА Нр играет немаловажную, но не главную роль.

В-третьих, в условиях дистрофического процесса СО ГДЗ при БА выявленную значительную лимфоплазмодитарную инфильтрацию также можно рассматривать как реакцию СО ГДЗ в рамках осуществления ею барьерной функции на местное воздействие антигенов. Объяснить увеличение объемной плотности клеточной инфильтрации при утяжелении БА можно нарастанием дистрофических процессов СО желудка и в связи с этим снижением барьерной функции, в результате чего облегчается доступ антигенов к антиген-презентирующим клеткам, что приводит их активации.

Аналогичным образом объясняется причина отличий в плотности клеточного инфильтрата между группами больных в зависимости от вида глюкокортикоидной терапии. Длительный прием СГК в дозах более 15 мг в сутки (I группа больных) обуславливает выраженные морфофункциональные

нарушения СО желудка и следовательно, уменьшение ее барьерной функции, в связи наблюдается выраженную клеточную инфильтрацию СО у данной категории пациентов.

Несомненный интерес представляет изучение роли Нр в ситуации сочетанного поражения ГДЗ и бронхолегочной системы. В современных исследованиях имеются указания, что снижение протективных свойств СО желудка, возникающее в процессе хеликобактерного воспаления приводит к усилению поступления антигенного материала во внутреннюю среду организма [Р.И. Плешко, 2005]. В то время как по результатам масштабных исследований National Health and Nutrition Survey (NHANES) (1999-2000) отмечена обратная связь между наличием БА, аллергического ринита, дерматита и сыпи и Нр, особенно выраженная с *sa*gA+ штаммом Нр и лицами молодого возраста [М.Д. Блайзер и соавт., 2008].

Обнаружено, что у больных с аллергической формой БА Нр встречается в 100% случаев, при смешанной форме в 45,5% ($p=0,0479$). При анализе сопутствующей аллергической патологии у больных БА наблюдалась более частая встречаемость алергозов у Нр-инфицированных лиц. Достоверно чаще у Нр(+) больных по сравнению с Нр(-) лицами встречались: пищевая аллергия (10/42 (23,8%) и 1/23 (4,4%) соответственно, $p=0,03$), крапивница (18/42 (42,9%) и 5/23 (21,7%), $p=0,049$), атопический дерматит (4/42 (9,5%) и 1/23 (4,4%), $p=0,048$).

Также была проанализирована частота обострения БА за год в зависимости от Нр-инфицированности больных БА. У Нр(+) пациентов число обострений составило $2,4 \pm 0,7$ р/год, у Нр(-) – $2,0 \pm 0,8$ р/год, при этом достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных БА, с аллергической и смешанной формами требуется своевременная диагностика Нр, т.к. в условиях персистенции *H. pylori* еще больше нарушаются барьерные свойства СО желудка, и могут привести к массивным поступлением провоспалительных цитокинов и антигенного материала во внутреннюю среду организма. Это в свою очередь может приводить к дополнительной сенсibilизации и потере контроля над БА.

ВЫВОДЫ

1. Преобладающим в клинической картине патологии гастродуоденального отдела у больных БА является диспептический синдром. У 41,2% больных поражение верхних отделов пищеварительного тракта носит субклинический характер.
2. Длительное применение СГК в дозе более 15 мг в сутки, а также утяжеление БА способствуют возникновению и усугублению воспалительных, эрозивно-язвенных и атрофических процессов слизистой оболочки желудка, а также угнетению показателей внутрижелудочной кислотности.

3. Системные глюкокортикоиды и теофиллины при длительном применении увеличивает шанс возникновения патологических рефлюксов в 5,7 и 5,5 раз соответственно и выступают в качестве предикторов развития ГЭРБ у больных БА.
4. У больных БА, получающих малые дозы СГК и ингаляционные ГК в средне-высоких дозах в сравнении с пациентами, принимающими ГК эпизодически во время обострения, уменьшена выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка у больных БА зависит от тяжести основного заболевания. При утяжелении БА наблюдается повышение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в виде выраженной клеточной инфильтрации собственной пластинки, усугубление патологии секреторного компартмента.
5. *Helicobacter pylori* у больных БА выступает в качестве дополнительного сенсibiliзирующего агента и может быть отнесен к факторам отягощения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексный план обследования верхних отделов пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой должен включать эндоскопические, функциональные, гистологические и цитологические методы. Повышение эффективности лечения БА можно достичь только с учетом своевременно выявленной у данных пациентов патологии ЭГДЗ и ее коррекции.
2. Выявленное повышение кислотообразующей функции желудка у больных аллергической формой БА диктует необходимость своевременного проведения функционального исследования желудка у данной категории лиц.
3. Для определения возможного наличия ГЭРБ у больных БА следует учитывать длительный прием системных ГК и теофиллинов и использовать уравнение вида: $Z = -1,353597 + 1,816004 * \text{теофиллин} + 1,898672 * \text{СКГ}$, при этом расчетная вероятность P вычисляется по формуле: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где e – основание натурального логарифма. В качестве порогового значения применять $P = 0,5$. Все наблюдения с вероятностью P больше пороговой расцениваются как диагноз ГЭРБ.
4. Рекомендовано выделять среди больных БА группу риска по развитию ГЭРБ, применяющих в качестве базисной терапии СГК и теофиллины с целью выработки оптимальной тактики ведения данной категории пациентов.

5. Учитывая большую сопряженность Нр-инфекции и аллергозов у больных БА аллергической и смешанной формы, при недостаточном контроле над заболеванием рекомендуется обследование пациентов на предмет выявления Нр с целью дальнейшей коррекции лечения и проведения эрадикационной терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Илюхина Л.Н. Особенности морфологической картины гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой // «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации»: Материалы 42-й ежегодной Всероссийской научной конференции. – Тюмень, 2008. – С. 143.
2. **Илюхина Л.Н., Башкатов В.А., Красавина Н.П. Морфофункциональные особенности гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой на фоне лечения. (Материалы Всероссийской научной конференции «Нейробиологические аспекты морфогенеза и регенерации») // Морфология. – 2008. – Том 134. – №5. – С. 71.**
3. Илюхина Л.Н. Морфологические критерии оценки эффективности лечения у больных бронхиальной астмой с патологией гастродуоденальной зоны // «Проблемы и перспективы современной морфологии»: Сборник научных трудов. Вып. 1. – Томск, 2008. – С. 36.
4. Илюхина Л.Н. Проблема патологии гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой // «Молодежь XXI века: шаг в будущее»: Материалы IX региональной научно-практической конференции. – Благовещенск, 2008. – С. 84. – 85.
5. Илюхина Л.Н., Мажарова О.А., Красавина Н.П., Башкатов В.А. Диагностика и лечение сочетанной патологии бронхиальной астмы с поражением гастродуоденальной зоны. (Материалы 6-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины») // Астраханский медицинский журнал. Приложение. – 2008. – Том 3. – №3. – С.165 – 166.
6. **Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов А.В. Морфофункциональные особенности гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой до и после применения ингаляционных глюкокортикоидов и препаратов эрадикационной терапии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 5 – 8.**
7. Илюхина Л.Н. Оценка морфофункционального состояния гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой тяжелой степени

- // «Молодежь XXI века: шаг в будущее»: Материалы X региональной научно-практической конференции. – Благовещенск, 2009. – С. 54 – 56.
8. Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов В.А. Эрозивные поражения гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // «Актуальные проблемы биомедицинской антропологии и морфологии»: Сборник научных трудов. – Красноярск, 2009. – С. 196 – 198.
 9. Iyukhina L.N., Krasavina N.P., Bashkatov V.A. Morphological changes in members of gastroduodenal system at sick of the bronchial asthma // 6-й Российско-Китайский фармацевтический форум «Современные лекарственные субстанции и биологически-активные добавки, выделенные из флоры и фауны Азиатского региона в профилактике и лечении заболеваний человека»: Сборник тезисов. – Благовещенск, 2009. – Р. 97 – 100.
 10. Илюхина Л.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме // «Молодежь XXI века: шаг в будущее»: Материалы XI региональной научно-практической конференции. – Благовещенск, 2010. – С. 125 – 126.
 11. **Илюхина Л.Н. Патология гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Том 17. – №2. – С. 148 – 150.**

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АО	Антральный отдел
БА	Бронхиальная астма
ГДЗ	Гастродуоденальная зона
ГК	Глюкокортикоиды
ГЭР	Гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЛБА	Бронхиальная астма легкой степени тяжести
СБА	Бронхиальная астма средней степени тяжести
СГК	Системные глюкокортикоиды
СО	Слизистая оболочка
ТБА	Бронхиальная астма тяжелой степени
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия
ФО	Фундальный отдел

ХГ Хронический гастрит
ЭГДЗ Эзофагогастродуоденальная зона
ЭФГДС Эзофагогастродуоденоскопия
Нр/Н.pylori Helicobacter pylori

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>