

**ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ОСОБЕННОСТИ
МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО
H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА
В СОПОСТАВЛЕНИИ С АДАПТАЦИОННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ**

Рудой А.С., Горустович А.Г., Бурак А.Ю.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Определение адаптационных резервов кардиореспираторной системы, состояния желудочно-кишечного тракта в связи с повышенными требованиями к здоровью военнослужащих является крайне актуальным при решении экспертных вопросов. Однако, зачастую от внимания ускользает сопутствующая патология, особенно т.н. недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), которая в силу повсеместного присутствия соединительной ткани (СТ) в организме проявляется разнообразием патологии и клиническим полиморфизмом заболеваний. Распространенность в популяции НДСТ в силу реализации различных диагностических «порогов стигматизации» чрезвычайно вариабельна (8-80%) (2, 4), в связи с чем генерализованный дефект СТ вызывает интерес к этой проблеме специалистов, работающих в самых разных областях медицины (кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов и др.), тем самым ставя ее в разряд междисциплинарных.

НДСТ или современный термин – наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — гетерогенная группа моно- и/или полигенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани – служат фоновой основой хронизации, неэффективности лечения ассоциированной патологии и, особенно, атрофического хронического гастрита (ХГ) (2, 4, 5). Известно модулирующее влияние вегетативной нервной системы (ВНС) на эффективность элиминационных механизмов (1), в частности иммунного реагирования на инфекцию *H. pylori*(5). Напротив, хроническое течение инфекции *H. pylori* влияет на характер вегетативной регуляции (3). Учитывая, что вегетативная дисфункция при ННСТ является «средовым» независимым, интегральным фактором риска с генетически детерминированными изменениями метаболизма и механизмов адаптации на стрессорогенные факторы (в т.ч. на инфекцию) (2), вопросы взаимосвязи ННСТ с характером взаимоотношений вегетативного гомеостаза и инфекции *H. pylori* - ведущей предпосылки атрофических процессов при ХГ в общей популяции – представляются актуальными (6). Существует предположение, что инфицированность *H. pylori* в меньшей степени влияет на развитие атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ), чем ННСТ у лиц молодого возраста (5). При этом характер указанных взаимоотношений с учетом сопутствующих ННСТ остается малоизученным (2). Исходя из доказанной причинно-

следственной связи с наследственностью нарушений вегетативного гомеостаза при ННСТ (4), можно ожидать, что имеющийся дисбаланс ВНС проявит себя в ухудшении параметров функции внешнего дыхания (ФВД), усугублении процессов дезадаптации, функционального состояния организма и, в конечном варианте, в виде особенностей эпителиально-стромальных взаимоотношений СОЖ. Однако, характер взаимосвязи ВНС и параметров ФВД с их влиянием на течение хронического гастрита при ННСТ в литературе крайне ограничены.

Цель исследования: установить характер влияния фенотипических характеристик ННСТ (диспластических синдромов и фенотипов (ДСиФ)) на параметры ФВД и особенности морфологической картины СОЖ в сопоставлении с вегетативным обеспечением кардиореспираторной системы у лиц молодого возраста.

Материал и методы исследования

В результате простого одномоментного исследования обследовано 217 молодых мужчин (средний возраст $20,65 \pm 1,25$ года). В 1-ю группу включены пациенты с повышенной диспластической стигматизацией (3-5 внешних фена ННСТ; $n=65$); во 2-ю - с системным вовлечением СТ с делением их на две подгруппы: 2-я А – с первичным ПМК и гипермобильным фенотипом (ГМФ) ($n=27$); во 2-ю Б группу с марфаноподобным (МПФ) и неклассифицируемым фенотипом ($n=28$). Группу контроля ($n=97$) составили пациенты с 1-2 фенами ННСТ. Для распознавания ДСиФ нами разработаны алгоритм и автоматизированная информационная система диагностики ДСиФ. В частности, использовали Международные рекомендации диагностики синдрома Марфана – Пересмотренные Гентские критерии /Therevised Ghent nosology for the Marfan syndrome (Loeys B. et al., 2010), переведенные на русский язык под редакцией заведующего лабораторией соединительнотканых дисплазий сердца Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова д.м.н., профессора Э.В. Земцовского, Международные рекомендации диагностики синдрома Элерса-Данло — Вилльфаншские критерии/Villefranchecriteria (Beighton P. et al., 1998), Международные рекомендации диагностики синдрома гипермобильности суставов — Брайтонские критерии, 1998 с последующей их ревизией R. Grahame (2000). Параметры ФВД изучали при помощи автоматизированного спирометра «МАС-1-А»; вегетативного статуса – по анализу variability ритма сердца (VРС) (Нейрософт, Иваново). Морфологическую оценку гистологических препаратов из антрального отдела желудка проводили в соответствии с Сиднейской системой с помощью визуально-аналоговой шкалы и с полуколичественной оценкой выраженности инфицированности *H. pylori*, активности воспаления и выраженности атрофии (слабая, умеренная и выраженная). Дополнительно учитывали наличие фовеолярной гиперплазии, лимфоидных фолликулов. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 6, Stat. Soft Inc., USA) с применением методов максимального правдоподобия, анализа

вариаций (ANOVA) по Краскелу-Уолису (критерий согласия Пирсона (χ^2)) и многофакторного дисперсионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Вегетативная реактивность. В 1-й и 2-ой группах отмечено снижение общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции (TP) в сравнении с контролем ($p < 0,3$). В базальных условиях у пациентов с ННСТ отмечено повышение до $39,21 \pm 12,17\%$ ($p < 0,05$) низкочастотных колебаний сердечного ритма (LF), отражающих симпатическую активность.

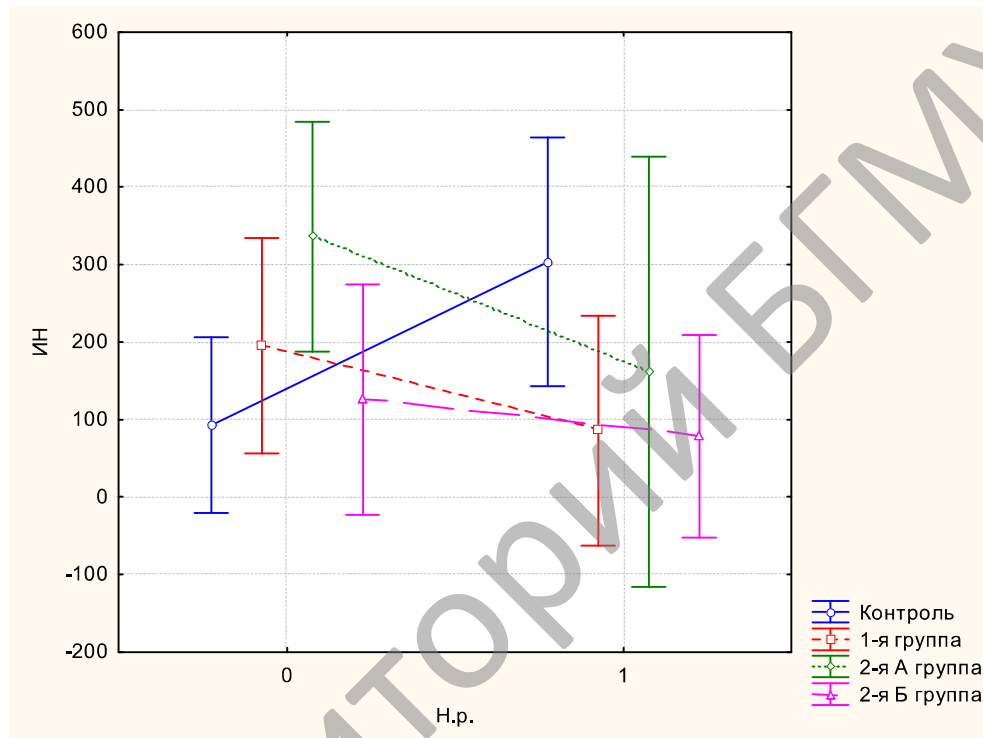


Рис.1. Зависимость индекса напряжения от инфекции *H. pylori*

Примечание: 0 - отсутствие *H. pylori*; 1- наличие *H. pylori*; вертикальные столбцы равны 0,95 доверительных интервалов ($F(3,50)=2,4218$, $p < 0,05$).

Высокочастотные колебания сердечного ритма (HF), отражающие парасимпатическую активность не различались ($p < 0,2$). Баланс симпатических и парасимпатических влияний имел тенденцию ($p < 0,1$) к увеличению в 1-й ($1,21 \pm 0,7$) и 2-ой Б ($1,18 \pm 0,7$) группах в сравнении с контролем ($0,99 \pm 0,59$).

В случае инфицированности *H. pylori* индекс напряжения (ИН) резко (в три раза) увеличивался в контроле, тогда как у больных с признаками ННСТ, напротив, уменьшался ($p < 0,05$) (рис. 1).

При проведении многофакторного дисперсионного анализа значимые линейные эффекты ННСТ и *H. pylori* объясняли основную часть дисперсии показателя-отклика – ИН - на 16,24 % ($F=2,5$; $p < 0,05$). Доля ошибок (случайных факторов) на дисперсию признака ИН составила 83,76% ($p < 0,001$) (таб.).

Оценка степени влияния *H. pylori* и ННСТ на дисперсию ИН

Факторы		Кj,%	F	p
I. Контролируемые факторы	354563	16,24	-	-
ННСТ	26583	1,67	0,33	0,72
<i>H. pylori</i>	1894	0,09	0,04	0,83
<i>H. pylori</i> и ННСТ	326085	14,94	4,08	0,023
II. Неконтролируемые случайные факторы и ошибки	1473644	83,76	36,84	0,001
Все факторы	2182769	100	-	-

Примечание: p – уровень значимости, SS – сумма квадратов отклонений параметра, Kj,% – степень влияния контролируемых и неконтролируемых факторов, F – критерий Фишера.

2. При анализе показателей ФВД выявлены тенденции к снижению функциональных резервов кардиореспираторной системы: увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ у пациентов 2-ой Б и снижение ПОС_{выд} во 2-ой А (p<0,09) групп в сравнении с контролем, объясняемые относительно полным выполнением легочной тканью значительно ограниченного объема грудной клетки (при марфаноподобном фенотипе) и снижением эластических свойств (повышением растяжимости) легочной ткани (при гипермобильном фенотипе) соответственно. Прослеживалась вариативность параметров ФВД среди лиц с ННСТ, в частности повышение ПОС_{выд} и МОС₂₅ во 2-ой Б в сравнении с 1-ой группой (p<0,05). Отмечены внутригрупповые различия параметров ФВД, вероятно, отражающие различные патогенетические механизмы формирования диспластических фенотипов: во 2-ой А и 2-ой Б группах изменения ОФВ₁ и МОС₅₀ носили разнонаправленный характер (p<0,05), снижалась СОС₂₅₋₇₅ в группе с ГМФ (p<0,08), что свидетельствовало о нарушениях в крупных и средних бронхах. Исходя из приведенных данных можно предположить сопряженность генеза функциональных нарушений ФВД у лиц с ГМФ с активностью СО ВНС, что представляется возможным через два принципиальных механизма снижения объемных и скоростных параметров ФВД: 1 – избыточную растяжимость и нарушенную эластичность легочной ткани на фоне измененной структуры белков СТ; 2 – сдвиг симпато-вагального равновесия в виде преимущественной активации холинергических рецепторов бронхов (а именно М₃) или более сложных взаимодействий парасимпатического и симпатического отделов ВНС на уровне эффекторных гладких мышечных клеток бронхов.

3. Морфологические особенности СОЖ. В группе контроля, в 1-й группе и во 2-й А группе выявлено незначимое преобладание низкой активности воспаления, тогда как во 2-й Б группе – умеренной (p<0,3). В целом в исследуемых группах активный гастрит выявлялся в 68,9 % случаев. В 1-й и 2-й А группах лимфоплазмозитарная инфильтрация выявлена в 100% случаев (в

контроле 90%), т.е. имели место более явные признаки хронического воспаления. Частота лимфоидных фолликулов (рис. 2) в изучаемых группах достоверно не различалась и составила 32,3% и 41,9% в контроле и 1-й группе соответственно, 22,22% – во 2-й А группе, 39,13% – в 3-й группе ($p < 0,51$). Признаки фовеолярной гиперплазии чаще наблюдали во 2-й А (22,2%) и во 2-й Б (8,7%) группах ($p < 0,21$), в контроле и 1-й группе только в 4%. Глубокие морфологические изменения антральной СОЖ, такие как метаплазия, выявлены лишь в группах с признаками ННСТ (6,8%).

H. pylori чаще обнаруживался во 2-й Б (56,5%) и в 1-й (54,8%) группах, преимущественно с умеренной и низкой степенью контаминации (43,5% и 45,2% соответственно). В контроле и 2-й А группе инфицированность *H. pylori* составила 42% и 22,2% соответственно. Таким образом, инфицированность *H. pylori* в целом была сопоставима, за исключением лиц с ГМФ (2-я А группа).

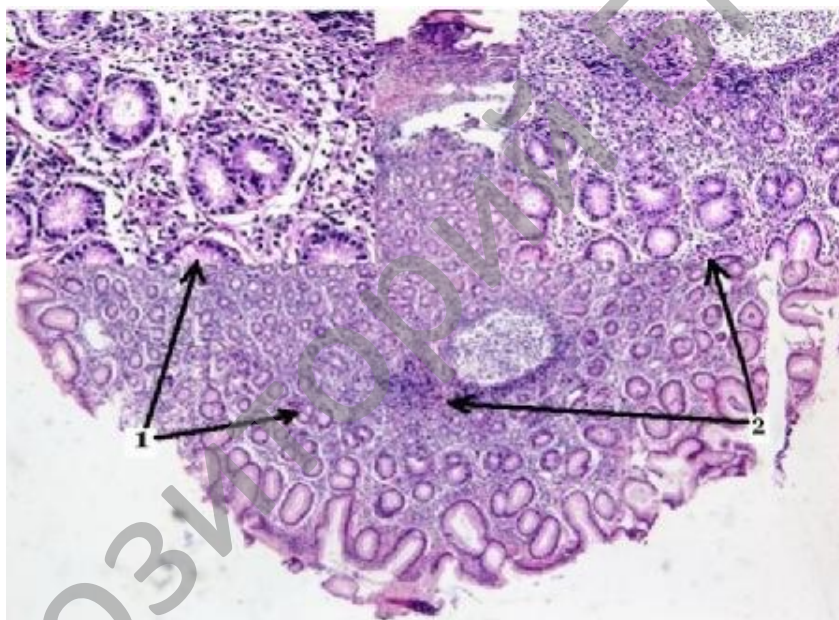


Рис.2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка пациента с марфаноподобной внешностью с хроническим *H. pylori*-позитивным гастродуоденитом умеренной активности

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа: ок. $\times 10$, об. $\times 5$. Слайды 1 и 2 (ок. $\times 10$, об. $\times 40$): умеренная активность; умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, крупный лимфоидный фолликул с явлениями запустевания

Атрофия антрального отдела СОЖ (рис. 3) в контроле была обнаружена в 12,9% случаев, с нарастанием в 1-й и 2-й А группах – до 16,2% и 22,2% соответственно и значимо во 2-й Б группе – 26,1% ($p < 0,05$).

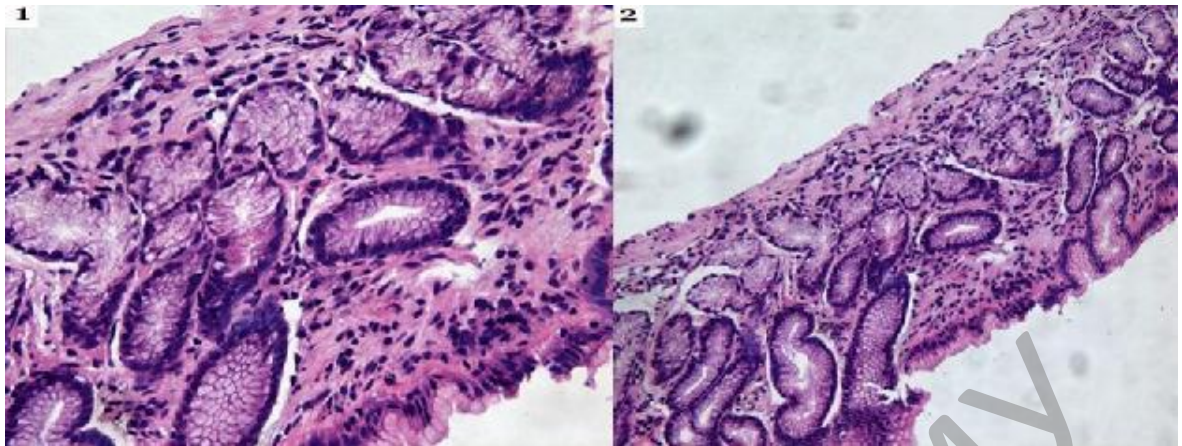


Рис.3. Слизистая оболочка антрального отдела желудка пациента с марфаноподобной внешностью с хроническим *H. pylori*-негативным гастродуоденитом слабой активности

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа: Слайд 1 (ок. $\times 10$, об. $\times 20$); Слайд 2 (ок. $\times 10$, об. $\times 10$)

Слайды 1 и 2: слабая активность, слабая лимфоплазмоцитарная инфильтрация, выраженная степень атрофии

Взаимосвязь ННСТ и атрофии антрального отдела СОЖ также подтвердил расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($R=0,09$; $p<0,05$). Напротив, корреляционной связи инфекции *H. pylori* у пациентов с ННСТ с атрофическими процессами в СОЖ не выявлено ($R= - 0,125$; $p>0,2$). Оба обстоятельства подтверждают также данные дисперсионного анализа, иллюстрирующие повышение частоты и степени атрофии при ННСТ (рис. 4).

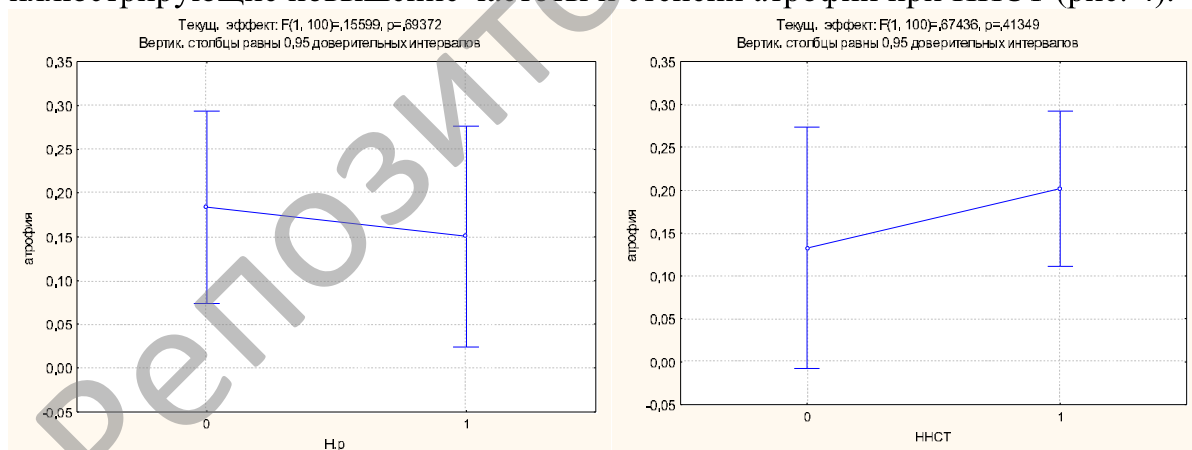


Рис.4. Результаты дисперсионного анализа зависимости степени атрофии от инфицированности *H. pylori* ННСТ

Примечание: 0 – отсутствие ННСТ, *H. pylori*; 1 – наличие ННСТ, *H. pylori*.

На основании проведенного анализа можно предположить следующее: во-первых – наличие ННСТ является предиктором атрофических и дисрегенераторных процессов со склонностью к прогрессивности течения

особенно при МПФ, во-вторых – *H. pylori* в общеизвестном каскаде P. Correa может уступать ведущую роль ассоциированным ННСТ, что обусловлено «генерализованным дефектом» СТ, т.н. «аномальной подложкой» собственной пластинки СОЖ (рис. 5), в-третьих, указанный дисбаланс компонентов ВНС может приводить к развитию атрофических (на фоне фиброза) процессов в СОЖ посредством микроциркуляторно-гипоксических нарушений.

Следовательно, патогенез атрофического ХГ у пациентов с ННСТ затрагивает отличные от общей популяции механизмы, так как у лиц с ННСТ *H. pylori*-инфекция не является ведущей предпосылкой развития атрофических процессов с СОЖ.



Рис.5. Возможные механизмы развития атрофических процессов в СОЖ у лиц с ННСТ

Выводы:

1. Сравнительное снижение общей мощности спектра у лиц с ННСТ, отражает имеющееся ухудшение общего текущего функционального состояния.
2. Вегетативное обеспечение в 1-ой и 2-ой Б группах, характеризующееся избыточной активацией СО ВНС с отсутствием повышения его модулирующего влияния в динамике (при ортопробе), указывает на снижение адаптационных резервов.
3. В контроле напротив, рост ИН характеризовал адекватную реакцию на контаминацию слизистой оболочки *H. pylori* на фоне сохраненных адаптационно-компенсаторных возможностей.
4. У лиц с ГМФ (2-ая А группа) снижение показателей форсированного дыхания (ОФВ₁, МОС₅₀, СОС₂₅₋₇₅), характеризующее функциональные нарушения проходимости крупных и средних бронхов, в сопряжении с выявленной у них дезадаптацией, может отражать снижение резерва кардиореспираторной системы.
5. Установленная взаимосвязь параметров ФВД и ВРС у лиц с ННСТ, свидетельствующая о снижении скоростных и объемных показателей на фоне

преобладания активности СО ВНС, может ухудшать трофическое обеспечение СОЖ через микроциркуляторно-гипоксические нарушения.

6. У лиц с ННСТ морфологические особенности заключаются в формировании гиперплазии поверхностно-ямочного эпителия и атрофии секреторных желез.

7. Частота атрофии СОЖ значительно преобладает с нарастанием клинических проявлений ННСТ, тогда как инфицированность *H. pylori* в обследуемых группах была в целом сопоставима, за исключением минимальной контаминации *H. pylori* СОЖ у лиц с ГМФ.

8. Активный антральный гастрит выявляется в 68-87% случаев независимо от выраженности ННСТ.

9. Учитывая отсутствие статистически значимой взаимосвязи инфекции *H. pylori* с атрофией СОЖ, причинным фактором риска формирования ранних дисрегенераторных процессов СОЖ, включая фовеолярную гиперплазию, у лиц молодого возраста может являться ассоциированная ННСТ.

Литература

1. Абрамов, В.В. Основы нейроиммунологии: учеб. пособие. / В.В. Абрамов [и др.]. - Новосибирск: Изд. НГПУ, 2004. - 264 с.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. ДСТ. Рук. для врачей. – СПб.: Элбис-СПб, 2009. – 704 с.
3. Михайлов, В.М. ВРС: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. 2-е изд. перераб. и доп. - Иваново, 2002. – 290 с.
4. ННСТ. Российские рекоменд. / под ред. Земцовского Э.В. // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – 24 с. – Прил. № 5.
5. Рудой, А.С. Заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с ННСТ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук:14.01.04, 14.03.09 / А.С. Рудой; «ВМеДА им. С.М. Кирова» - СПб., 2010. – 50 с.
6. Чернин, В.В. Хронический гастрит. – Тверь: ООО “Издательство “Триада”, 2006. - 304 с.