

УДК 616.33-002.44:616.12/.2

Пашкевич П.П., Горустович А.Г., Савко О.А., Бурак А.Ю.

**ПАРАЛЛЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
КАРТИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО
ГАСТРИТА ПРИ ГИПЕРМОБИЛЬНОМ И МАРФАНОПОДОБНОМ
ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

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, от внимания зачастую 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

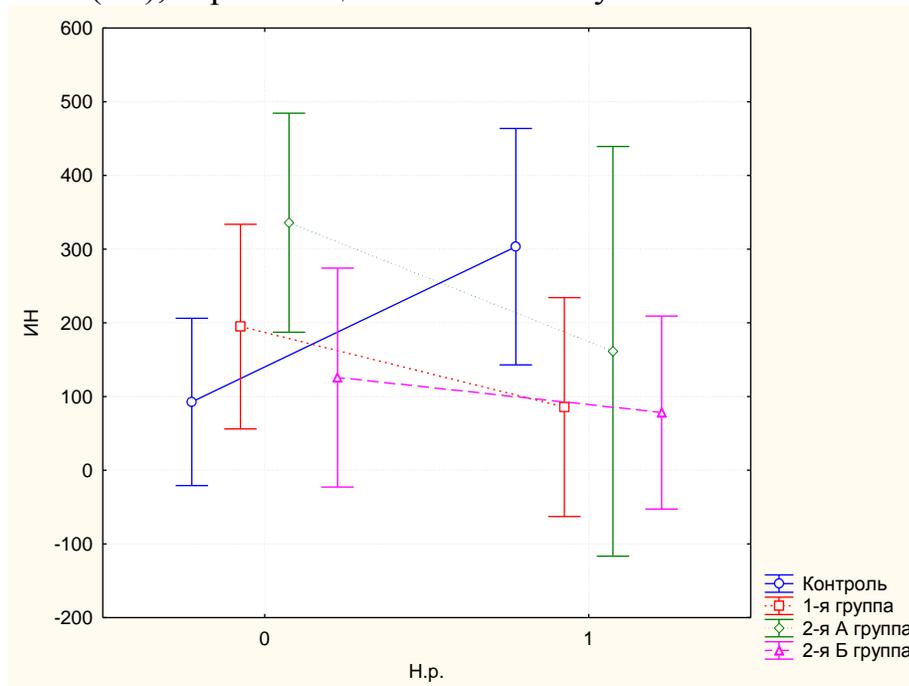
метаболизма и механизмов адаптации на стрессорогенные факторы (в т.ч. на инфекцию) [2], вопросы взаимосвязи ННСТ с характером взаимоотношений вегетативного гомеостаза и инфекции *H. pylori* - ведущей предпосылки атрофических процессов при ХГ в общей популяции – представляются актуальными [6]. Существует 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 фенотипов) на параметры ФВД и особенности морфологической картины СОЖ в сопоставлении с вегетативным обеспечением 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 [4]. Параметры ФВД изучали при помощи автоматизированного спирометра «МАС-1-А»; вегетативного статуса – по анализу вариабельности ритма сердца (ВРС) (Нейрософт, Иваново). Структуру СОЖ оценивали в гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, согласно «Сиднейской системы». 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.



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

Рисунок 1 – Зависимость индекса напряжения от инфекции *H. pylori*

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).

Таблица 1 - 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 – р- уровень значимости, SS –сумма квадратов отклонений параметра, K_j,% – степень влияния контролируемых и неконтролируемых факторов, F – критерий Фишера.

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. 1).

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 сопряжённость 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 симпатовагального 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 лимфоплазмоцитарная инфильтрация выявлена в 100% случаев (в контроле 90%), т.е. имели место более явные признаки хронического воспаления. Частота лимфоидных фолликулов 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 ($p < 0,51$). Атрофия антрального отдела СОЖ 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% ($p < 0,05$). 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 ($R = - 0,125$; $p > 0,2$). 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).

На основании проведенного анализа можно предположить, во-первых - наличие ННСТ является предиктором атрофических и дисрегенераторных процессов со склонностью к прогрессивности течения при МПФ, во-вторых - вопреки многоцентровым исследованиям роль *H. pylori* в общеизвестном каскаде Коррея (воспаление, атрофия, метаплазия, дисплазия, рак) может уступать ассоциированным ННСТ и быть обусловлено «генерализованным дефектом СТ, т.н. «аномальной подложкой» собственной пластинки СОЖ. 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.

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 значимо 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.

Литературные источники:

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.: Элби-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 “Трида”, 2006. - 304 с.

Pashkevich P.P. , Gorustovich A.G. , Savko A.O. , A.Y. Burak

**THE CONDUCT A PARALLEL OF VEGETATIVE SUPPORT OF
CARDIORESPIRATORY SYSTEM AND MORPHOLOGICAL PICTURE OF THE
CHRONIC *H. PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS BETWEEN HYPER MOBILITY AND
MARFAN-LIKE DYSPLASTIC PHENOTYPES**

EI « Belarusian State Medical University»

Summary

The purpose of the study – to establish the nature of the influence of phenotypic characteristics of heritable disorders of connective tissue (dysplastic phenotypes) on the parameters of lung function and features of the morphological picture of the gastric mucosa versus vegetative support in young men.

The 217 men at the age of $20,6 \pm 1,3$ years with classified and unclassified dysplastic phenotypes were investigated in result a comprehensive clinical and instrumental examination.

In general, installed that breach of speed and volume indices of respiratory function in in concert with abnormal autonomic software and with large degree and frequency of detection of atrophic processes were specific to associated dysplastic phenotypes.