

На правах рукописи



ШАКУРОВА НАДЕЖДА РЕВГАТОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДКА И ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
ПРИ HELICOBACTER PYLORI – АССОЦИИРОВАННОЙ
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ**

14.00.05 – внутренние болезни
03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Черногорюк Георгий Эдинович

доктор медицинских наук, профессор Суходоло Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Белобородова Эльвира Ивановна

кандидат медицинских наук Фомина Татьяна Ивановна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится _____ 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «__» _____ 2009г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Язвенная болезнь относится к широко распространённым заболеваниям пищеварительной системы. Полагают, что ею страдает около 10% населения земного шара (Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков 1998; Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович, 2000; В.А. Исаков, 2004). Язвенная болезнь в России по-прежнему является актуальной медико-социальной проблемой в связи с широкой распространённостью заболевания, значительным увеличением частоты его осложнённых форм и связанных с ними оперативных вмешательств (Я.С. Циммерман, И.А. Кочуров, Е.В. Владимирский, 2006). Эпидемиологические исследования в Сибири (С.А. Курилович, О.В. Решетников, 2000, 2002) выявили, что 70 – 90% (в зависимости от региона) взрослого населения инфицировано *H. pylori* (С.А. Курилович, О.В. Решетников, 2001, 2002; D.V. Lin, J.V. Lin, C.Y. Chen, S.C. Chen, W.K. Chen, 2007).

H. pylori у человека персистирует годы, а нередко и всю жизнь, обитая в слизи желудка и вызывая различные по выраженности и интенсивности повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК – от латентного хронического гастродуоденита до язвообразования. До конца неясным остается вопрос, какие факторы определяют различные клинические проявления хеликобактериоза. Существуют исследования, согласно которым, возникновение язвенной болезни и её осложнений при хеликобактериозе объясняется наличием особых “язвенных” штаммов. А тяжесть клинического течения хеликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов возбудителя (J.V. Solnick, D.V. Schauer, 2001; N. Figura, 1999; J.C. Atherton, R.M.Jr. Peek, K.T. Tham, T.L. Cover, M.J. Blaser, 1997). Установлено, что в повреждении слизистой оболочки желудка и ДПК при хеликобактериозе помимо инфекционного фактора участвует и другая группа факторов, так называемая опосредованная, которая реализуется через агрессивные свойства иммунной системы и характера воспалительного инфильтрата (N. Figura, 1999). Клинические проявления хеликобактериоза в значительной степени могут определяться генетически детерминированным ответом организма на бактериальную контаминацию. Большая роль в повреждении слизистой оболочки желудка при хеликобактерной инфекции отводится полиморфно-ядерным лейкоцитам. Отмечено важное влияние нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка (Г.Э. Черногорюк, Ф.Ф. Тетнев, Е.П. Рослякова, 2002; N. Ohtani, H. Ohtani, M. Oki, 2002; N. Kim, S.I. Cho, J.Y. Yim, 2006). В норме многие органы, в том числе слизистая оболочка желудка находятся в состоянии “контролируемого” воспаления. Утрата контроля над этим процессом может реализовываться через различные механизмы. Конечным результатом которых может быть возрастание агрессивных свойств воспалительного инфильтрата с последующими регенераторными, а при хронизации процесса — дисрегенераторными изменениями в слизистой оболочке. Исходя из этого, можно предположить, что потенциальная возможность развития осложнений при хеликобактериозе возникает на фоне определённых морфологических изме-

нений слизистой оболочки желудка, спровоцированных особенностями местной воспалительной реакции. М. Blaser (1997г) считает, что «...клинически проявляющаяся болезнь (в отличии от морфологических изменений слизистой оболочки желудка) является не естественным исходом, а случайным результатом дисбаланса между паразитом и хозяином. » (М. J. Blaser, 1997).

Таким образом, имеются достаточные предпосылки, позволяющие рассматривать состояние клеточного инфильтрата слизистой оболочки желудка и ЛДПК как фактор, влияющий на различные варианты течения язвенной болезни и оценивать влияние внесредовых факторов на состояние воспалительного инфильтрата.

Цель: исследование связи патоморфоза слизистой оболочки желудка и ДПК с особенностями клинического течения язвенной болезни.

Задачи.

1. Сопоставить особенности клинической картины с дисрегенераторными изменениями в слизистой оболочке желудка и ДПК при неосложнённом и осложнённом (кровотечением, перфорацией, пенетрацией) течении язвенной болезни.

2. Дать клиническую характеристику и оценить дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка и ЛДПК при одиночных и множественных язвах пилорического отдела желудка и ЛДПК, ассоциированных с *H.pylori*.

3. Исследовать некоторые анамнестические характеристики язвенной болезни, ассоциированной с *H.pylori*, и их соотношение с патоморфозом слизистой оболочки желудка и ЛДПК.

4. Оценить особенности клеточного инфильтрата и изменения слизистой оболочки желудка и ДПК при язвенной болезни, сочетающейся с эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

5. Определить соотношение межэпителиальной и межжелезистой инфильтрации слизистой оболочки желудка и ДПК при язвенной болезни.

Научная новизна. Впервые выявлены особенности патоморфоза слизистой оболочки желудка и ЛДПК вне язвенного дефекта при пилородуоденальных язвах, ассоциированных с *H.pylori*, осложнённых перфорацией, кровотечением или пенетрацией.

Впервые показано, что при язвенной болезни, ассоциированной с *H.pylori*, у курящих пациентов чаще возникают гигантские язвы пилорического отдела желудка и ЛДПК, а величина язвенного дефекта и частота обострений связаны прямой корреляцией со «стажем» и интенсивностью курения, выраженных в виде показателя «пачка/лет».

Впервые аргументирована связь психогенных стрессовых ситуаций, предшествующих обострению язвенной болезни с высокой вероятностью развития множественных язв, выявлено влияние стрессового фактора на состав клеточного инфильтрата при пилородуоденальных язвах, ассоциированных с *H.pylori*.

Впервые обнаружена прямая зависимость между плотностью лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка и ЛДПК с количеством межэпителиальных лейкоцитов в этих же зонах.

Впервые количественно установлено «пороговое значение» плотности лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки, превышение которого приводит к появлению лейкоцитов в межэпителиальном регионе слизистой оболочки желудка.

Практическая значимость и реализация результатов работы.

Выявленные особенности патоморфоза слизистой оболочки желудка и ЛДПК при язвенной болезни, осложнённой глубокими дефектами слизистой оболочки желудка и ЛДПК, клинически проявляющиеся кровотечением, пенетрацией и перфорацией, могут использоваться в качестве предикторов подобного рода осложнений при оценке результатов морфологического исследования биоптатов.

Вторичная профилактика при язвенной болезни должна включать рекомендации по прекращению курения как фактора способствующего более тяжёлому течению заболевания.

Терапия пациентов с язвенной болезнью должна предусматривать коррекцию психогений, связанных с психотравмирующими ситуациями, как профилактику неблагоприятного течения болезни.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Слизистая оболочка желудка и ЛДПК вне язвенного дефекта при пилородуоденальных язвах, ассоциированных с *H.pylori*, осложнённых перфорацией, кровотечением или пенетрацией, характеризуется высокой плотностью инфильтрации нейтрофилами, эозинофилами и снижением количества тканевых базофилов собственной пластинки слизистой оболочки. Выраженность дисрегенераторных изменений слизистой оболочки коррелирует с плотностью эозинофильной инфильтрации.

2. При язвенной болезни, ассоциированной с *H.pylori*, у курящих пациентов чаще возникают гигантские язвы пилорического отдела желудка и ЛДПК. Величина язвенного дефекта и частота обострений напрямую связаны со «стажем» и интенсивностью курения, выраженных в виде показателя «пачка/лет». При психогенных стрессовых ситуациях, предшествующих обострению язвенной болезни, чаще наблюдались множественные язвы пилородуоденального региона, при которых слизистая оболочка желудка и ЛДПК характеризовалась выраженной лейкоцитарной инфильтрацией эозинофилами и нейтрофилами, желудка и ЛДПК – межэпителиальными нейтрофилами, эозинофилами.

3. Имеется прямая связь между плотностью нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка и ЛДПК и количеством этих клеток в межэпителиальном пространстве. При превышении «порогового значения» плотности лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки появляются лейкоциты в межэпителиальном регионе. Высокая плотность инфильтрации межэпителиальными лейкоцитами ассоциируется с выраженными деструкциями слизи-

стой оболочки желудка и ЛДПК, клинически проявляющимися пенетрацией, перфорацией, кровотечением, множественными язвами.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них одна статья в журнале рекомендованном ВАК РФ.

Работа выполнялась на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (заведующий – д-р мед наук, профессор Г.Э. Черногорюк) и на кафедре морфологии и общей патологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (заведующая – д-р мед наук, профессор И.В. Суходоло), в отделениях гастроэнтерологии, общей и гнойной хирургии Томской областной клинической больницы.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на пятой, шестой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2005, 2006); шестой международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2005); на Первом съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2005); Международной конференции «Информационные телемедицинские технологии в охране здоровья» посвященной 50-летию медицинской кибернетики и информатики в России (Москва, 2005); на всероссийской 13-й научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2005); Областной научно-практической конференции «Предопухолевые заболевания органов пищеварения» (Томск, 2005); научно-практической конференции «Современные технологии в диагностической и лечебной эндоскопии» (Томск, 2006); IV Областной научно-практической конференции «Предопухолевые заболевания органов пищеварения» (Томск, 2007); V Областной научно-практической конференции «Предопухолевые заболевания органов пищеварения» (Томск, 2008).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 195 страницах, иллюстрирована 38 таблицами, 16 рисунками, 2 диаграммами; содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования, три главы, отражающие собственные результаты, обсуждение полученных результатов и выводы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 83 пациентов Областной клинической больницы г. Томска (24 женщин и 59 мужчин) в возрасте от 17 до 62 лет с язвенной болезнью с локализацией язв в пилорическом отделе желудка или ЛДПК, находившихся на лечении в период с октября 2004 года по май 2006 года. У 50 человек язвенная болезнь сопровождалась развитием осложнений: кровотечение, перфорация или пенетрация (осложнённая язвенная болезнь). У 33 пациентов поступление на

лечение было связано с обострением язвенной болезни, и заболевание сопровождалось развитием только рубцовой деформации ЛДПК (неосложнённая язвенная болезнь) (табл.1). До поступления в стационар эрадикационная терапия больным не проводилась. Диагноз ЯБЖ и ЯБЛДПК основывался на данных анамнеза и клинической картины, результатах эндоскопического исследования, гистологического изучения биоптатов слизистой оболочки желудка и ЛДПК. При обследовании учитывался фактор курения (рассчитывался индекс курения – пачка/лет), употребление алкоголя (подсчитано количество потребляемого этанола в день), наличие стрессовых факторов в анамнезе. Фиброгастродуоденоскопия проводилась при поступлении в лечебное учреждение (у пациентов с неосложнённой язвенной болезнью) и на 3-5 день после состоявшегося и остановленного кровотечения или оперативного лечения у пациентов с перфорацией язвенного дефекта, одновременно проводился забор биопсийного материала.

Таблица 1

Локализация язвенного дефекта

Локализация язвы	Язвенная болезнь			
	Осложнённое течение (кровотечение, перфорация, пенетрация)		Неосложнённое течение	
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
Луковица ДПК	40	80	24	72,7
Пилорический отдел желудка	10	20	9	27,3

Биоптаты, независимо от локализации язвы, забирались по 2 из слизистой оболочки каждого исследуемого отдела желудка (2 из фундального, 2 из пилорического) и 2 из ЛДПК, в зоне дефекта забор осуществлялся на расстоянии не менее 2 см от края язвы.

Материалы для лабораторных исследований:

- Биоптаты слизистой оболочки, полученные у пациентов с ЯБЖ и ЯБЛДПК, подвергались гистологическому исследованию на предмет обнаружения *H.pylori*, морфологическому исследованию и уреазному тесту для диагностики хеликобактериоза. Полученные биопсийные образцы были окрашены гематоксилин-эозином; зелёным прочным, основным коричневым по методу, предложенному В.Ю. Голофеевским, С.Н. Щербаком (1987) для сочетанного выявления эозинофилов и тканевых базофилов (ТБ) и по Романовскому на предмет наличия *H.pylori*. В каждом препарате оценивались: рельеф, степень и характер инфильтрации, наличие и выраженность отека слизистой оболочки желудка и слизистой оболочки ДПК, степень колонизации слизистой оболочки желудка *H.pylori*. Кроме того, были оценены следующие патоморфологические изменения слизистой оболочки желудка: кишечная метаплазия (полная и неполная), гиперплазия покровно-ямочного эпителия, мукоцилиарная гиперплазия желез, дисрегенераторная гиперплазия, дисплазия слизистой оболочки желудка, фиброз, число лимфатических фолликулов,

а в слизистой оболочке ЛДПК: желудочная метаплазия, количество бокаловидных клеток, дисрегенераторная гиперплазия, дисплазия слизистой оболочки, фиброз, гиперплазия бруннеровых желез, атрофия ворсинок, наличие лимфоидных фолликулов. В каждом препарате в 33 полях зрения (увеличение $\times 400$) подсчитывали количество нейтрофилов, эозинофилов, ТБ, плазмочитов, лимфоцитов. Проводили перерасчет на площадь среза в 1 мм^2 . Подсчитывалось количество межэпителиальных лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов) в 1 мм^2 слизистой оболочки желудка и слизистой оболочки ЛДПК.

- Сыворотка венозной крови, полученная от 83 пациентов, страдающих ЯБДПК или ЯБЖ, для обнаружения антител против рекомбинантного антигена *СagA N.pylori* методом иммуноферментного анализа с последующей количественной оценкой титра антител стандартным набором «ХеликоБест – антитела» и для определения уровня ИЛ-8 стандартным набором ИЛ-8-ИФА-Бест от 40 пациентов с язвенной болезнью (неосложнённое течение язвенной болезни – 18 больных; осложнённое течение язвенной болезни – 22 пациента).

- Гепаринизированная и венозная кровь, полученная от всех пациентов с ЯБЖ и ЯБДПК для исследования иммунного статуса пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования. Проведён анализ вида распределения количественных признаков. Во всех выборках обнаружено несоответствие вида распределения признака закону нормального распределения. Параметры по группам оценивались и представлены медианой (Me) и процентильным интервалом 25% - 75% ($Q_1:Q_2$), средним значением (M) и ошибкой среднего значения (m). Для сравнения групп и исследования связей использовались непараметрические методы. Связь бинарных признаков с количественными признаками исследовалась методом логистического регрессионного анализа. Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$. При статистическом анализе результатов исследования использовалась литература следующих авторов – Г.Ф. Лакин (1980); В.П. Леонов (1990); В.П. Боровиков (2001); О.Ю. Реброва (2003).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При язвенной болезни, осложнённой перфорацией, кровотечением или пенетрацией, плотность инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки всех регионов желудка и ЛДПК была значительно выше, чем при неосложнённом течении. Более выражена была инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами в пилорическом отделе желудка и ЛДПК, эозинофилами в ЛДПК. При неосложнённом течении язвенной болезни выше количество ТБ в фундальном и пилорическом отделах желудка (табл. 2). Возможно, ключевая роль в развитии глубокого язвенного дефекта при осложнённом течении язвенной болезни принадлежит воздействию нейтрофилов и эозинофилов на слизистую оболочку желудка и ЛДПК на фоне участия в процессе воспаления лимфоплазмочитарного звена местной иммунной системы.

Таблица 2

Плотность лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК при осложнённой и неосложнённой язвенной болезни Me (Q_1 - Q_2)

Регион	Показатель воспалительной инфильтрации (клеток/мм ²)	Неосложнённое течение ЯБ n=30	Осложнённое течение ЯБ n=53	P
Фундальный отдел желудка	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	562,0 (438,0 – 1235,0)	636,0 (366,0–1223,0)	>0,05
	Лимфоциты	205,0 (134,0–352,0)	201,0 (147,0–352,0)	>0,05
	Плазмоциты	231,0 (143,0–518,0)	311,5 (153,0–631,0)	>0,05
	Тканевые базофилы	7,5 (0–37,0)	0 (0–6,0)	0,03
	Эозинофилы	49,0 (22,0–100,9)	32,5 (15,0–74,0)	>0,05
	Нейтрофилы	32,0 (23,0 – 46,0)	59,0 (42,0 – 89,0)	0,005
Пилорический отдел желудка	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	1755,0 (1022,0–2327,0)	1580,0 (1167,0–2160,0)	>0,05
	Лимфоциты	352,0 (214,0 – 613,0)	526,0 (282,0 – 759,0)	0,04
	Плазмоциты	861,0 (511,0–1255,0)	822,0 (596,0–1286,0)	>0,05
	Тканевые базофилы	2,0 (0–8,5)	0 (0–2,0)	0,008
	Эозинофилы	43,5 (20,5–73,5)	44,0 (18,0–85,0)	>0,05
	Нейтрофилы	58,0 (33,0 – 73,0)	69,0 (53,0 – 163,0)	0,02
Луковица ДПК	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	1029,0 (614,0 – 1524,0)	1560,0 (820,0 – 1824,0)	0,02
	Лимфоциты	320,0 (188,0 – 452,0)	652,0 (380,0 – 717,0)	0,0006
	Плазмоциты	647,0 (227,0–974,0)	705,0 (437,0–1128,0)	>0,05
	Тканевые базофилы	0 (0–16)	0 (0–1,0)	>0,05
	Эозинофилы	43,0 (17,0 – 104,0)	97,0 (66,0 – 219,0)	0,007
	Нейтрофилы	48,0 (32,0 – 82,0)	66,0 (41,0 – 137,0)	0,02

Более выраженная нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка и ЛДПК при осложнённой язвенной болезни, очевидно, приводит к более глубокой деструкции слизистой оболочки. Повреждается стройная система клеточного обновления слизистой оболочки, что приводит к возможности создания мишени для различных воздействий, ведущих к мутациям и к нарушению программы стволовых клеток. Усиливается апоптоз эпителия

слизистой оболочки желудка и ЛДПК, а это приводит к усилению процессов пролиферации камбиальных клеток (В.Д. Прокопенко, В.Н. Нелюбин, В.П. Мудров, 2001). Результатом этих событий может стать замещение собственного желудка нормального эпителия метапластическим, диспластическими, и даже неопластическим. В исследовании были выявлены более тяжёлые дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка и ЛДПК при осложнённой язвенной болезни (табл. 3, 4).

Таблица 3

Дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка при осложнённом и неосложнённом течении язвенной болезни

Степень дисрегенераторных изменений	Характер патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка											
	Кишечная метаплазия неполная, %		Гиперплазия покровного эпителия, %		Мукоцилиарная гиперплазия желез, %		Дисрегенераторная гиперплазия, %		Дисплазия, %		Фиброз, %	
	но ¹	ос ²	но	ос	но	ос	но	ос	но	ос	но	ос
0	100	93,1	84	97,6	81,6	70,5	52,6	34,1	100	86,3	83,5	71
I-III	0	6,9	16*	2,4*	18,4	29,5	47,4*	65,9*	0*	13,7*	16,5	29

Примечание: 1 - неосложнённое течение язвенной болезни

2 - осложнённое течение язвенной болезни

* - $p < 0,05$

Таблица 4

Дисрегенераторные изменения слизистой оболочки ЛДПК при осложнённом и неосложнённом течении язвенной болезни

Степень дисрегенераторных изменений	Характер патоморфологических изменений слизистой оболочки ЛДПК											
	Желудочная метаплазия %		Количество бокаловидных клеток, %		Дисрегенераторная гиперплазия, %		Дисплазия, %		Фиброз, %		Гиперплазия бруннеровых желез, %	
	но ¹	ос ²	но	ос	но	ос	но	ос	но	ос	но	ос
0	86,6	73,5	13,4	8,8	60	26,4	93	94,1	73,3	70,6	93,3	76,5
I-III	13,4	26,5	86,6	91,2	40*	73,6*	7	5,9	26,7	29,4	6,7*	23,5*

Примечание: 1 - неосложнённое течение язвенной болезни

2 - осложнённое течение язвенной болезни

* - $p < 0,05$

Интересна и выявленная нами более высокая плотность инфильтрации эозинофилами слизистой оболочки ЛДПК. Клинические наблюдения показывают, что эозинофильный гастрит способствует развитию желудочных кровотечений и пилорической обструкции (Т. Kristopaitis, С. Neghme, S. L. Yong, 1997). Y. Otani с соавторами (1997) предположили важную роль эозинофилов в развитии перфорации и рассматривали выраженность эозинофильной инфильтрации в области язвы желудка в качестве фактора риска возможной

перфорации. В нашем исследовании мы не можем рассматривать повышенную плотность эозинофильной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки ЛДПК в качестве маркера возможного развития осложнённого течения ЯБ, так как были обследованы пациенты, у которых на момент исследования, факт «катастрофы» в слизистой оболочке уже произошёл.

Можно предполагать, что эозинофилы и нейтрофилы играют особо важную роль в развитии глубоких и тяжёлых деструкций слизистой оболочки. Эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления. Эозинофильные гранулы служат источником большого количества цитотоксических продуктов, повышенное содержание которых обуславливает формирование высокого микробицидного потенциала, направленного не только в отношении инородных субстанций, но и окружающих тканей (Э.Х. Анаев, 2002; В.В. Яковлева, Т.Ф. Степанова, Е.В. Андросова, 2003; Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун, Р.И. Сепиашвили, 2005).

Связь выраженности воспалительного инфильтрата с дисрегенераторными процессами в слизистой оболочке прослеживалась и в выявленных прямых корреляциях между этими показателями. В фундальном отделе желудка были отмечены связи дисрегенераторной гиперплазии ($r=0,47, p=0,001$) и дисплазии ($r=0,38, p=0,01$) с плотностью эозинофильной инфильтрации при осложнённом течении язвенной болезни. В других отделах при осложнённой язвенной болезни также имелись прямые связи дисрегенераторных изменений преимущественно с эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки (табл.5,6). При неосложнённом течении язвенной болезни связей между дисрегенераторными изменениями слизистой оболочки и плотностью инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки эозинофилами, нейтрофилами не выявлено. Напряжение механизмов микробицидности лейкоцитов эозинофильного ряда обуславливает формирование их высокого цитотоксического потенциала, действие которого может реализоваться в отношении клеток макроорганизма, что является причиной повреждения тканей (В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Л.С. Литвинова, 2006). Вследствие этого истощаются защитные свойства слизистой оболочки, теряется её способность противостоят агрессивной желудочной среде.

Таблица 5

Соотношение эозинофильного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки и её патоморфологических изменений в пилорическом отделе желудка при осложнённом варианте течения язвенной болезни

Характер патоморфологического изменения	Эозинофилы
Неполная кишечная метаплазия	$r = 0,31, p = 0,03$
Гиперплазия покровно-ямочного эпителия	$r = - 0,31, p = 0,03$
Мукоцилиарная гиперплазия желез	$r = - 0,32, p = 0,02$
Дисрегенераторная гиперплазия	$r = 0,45, p = 0,001$
Дисплазия	$r = 0,34, p = 0,01$
Лимфатические фолликулы	$r = 0,32, p = 0,02$

Соотношение нейтрофилов и эозинофилов собственной пластинки
слизистой оболочки и её патоморфологических изменений
в луковице двенадцатиперстной кишки при осложнённом варианте
течения язвенной болезни

Характер патоморфологического изменения	Эозинофилы	Нейтрофилы
Желудочная метаплазия	$r = 0,45, p = 0,003$	$r = 0,44, p = 0,004$
Количество бокаловидных клеток	$r = -0,39, p = 0,01$	
Дисрегенераторная гиперплазия	$r = 0,48, p = 0,002$	$r = 0,44, p = 0,005$

В конечном итоге это может приводить к возникновению более глубоких дефектов стенки желудка и аррозии кровеносных сосудов, увеличивает вероятность таких опасных для больного осложнений язвенной болезни как кровотечение, перфорация или пенетрация.

При неосложнённом течении язвенной болезни нами выявлено более высокое количество ТБ фундального и пилорического отделов желудка. Они участвуют в обеспечении локального гомеостаза соединительной ткани, поддержании таких защитных реакций как воспаление и иммуногенез. Эти клетки содержат продукты, обладающие как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. Вследствие этого ТБ являются своеобразным регулятором, поддерживающим гомеостаз слизистой оболочки желудка и ЛДПК. В ответ на воздействие инфекции *H. pylori* происходит выброс содержимого гранул ТБ, что приводит к изменению состояния межклеточного вещества. ТБ выступают как своеобразные клетки, восстанавливающие нарушенный гомеостаз ткани. Возможно, небольшое количество ТБ явилось одной из причин крайне выраженных деструкций слизистой оболочки, так как в этом случае на фоне снижения числа ТБ создаётся возможность более активного повреждения слизистой оболочки клетками агрессивного лейкоцитарного инфильтрата, ведь ТБ уже не могут восстановить нарушенный баланс в системе местного гомеостаза слизистой оболочки. Причиной снижения популяции ТБ при осложнённой язвенной болезни могут быть выраженные процессы дегрануляции ТБ в предшествующем периоде, а так же генетические и другие факторы (например, специфическое действие инфекта).

При эндоскопически позитивной ГЭРБ в сочетании с язвенной болезнью дисрегенераторная гиперплазия и фиброз фундального отдела желудка были менее выражены, по сравнению с язвенной болезнью без визуальных поражений пищевода (табл. 7). С патофизиологической точки зрения, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием (А.С. Трухманов, 2001). Для развития рефлюкс-эзофагита (РЭ) необходим заброс преимущественно кислого содержимого желудка, либо щёлочного содержимого ДПК в просвет пищевода, а развитие этого обязательного условия может быть осуществлено лишь на фоне минимальных изменений слизистой оболочки. РЭ в присутствии *H. pylori* с большей вероятностью разовьётся у больных с нормальной желудочной секрецией (Т. Koike, S. Ohara, H.K. Sekine, 2001). Такая закономер-

ность была нами выявлена при язвенной болезни, сочетающейся с эндоскопически позитивной ГЭРБ.

Таблица 7

Дисрегенераторная гиперплазия и фиброз слизистой оболочки фундального отдела желудка при сочетании и без сочетания язвенной болезни с эндоскопически позитивной ГЭРБ

Дисрегенераторные изменения (балл)	Язвенная болезнь с локализацией язвы в желудке и ЛДПК		P
	Без эндоскопически позитивной ГЭРБ (n=45)	С эндоскопически позитивной ГЭРБ (n=38)	
Дисрегенераторная гиперплазия	3,2±2,6	0,1±0,1	0,001
Фиброз	2,7±2,5	0,4±0,1	0,007

При ЯБ в сочетании с эрозивной ГЭРБ плотность общей лейкоцитарной инфильтрации пилорического и фундального отделов желудка и общей межэпителиальной инфильтрации фундального отдела желудка ниже, чем при ЯБ без эндоскопически позитивной ГЭРБ (табл. 8).

При ЯБ с эрозивной ГЭРБ в фундальном отделе желудка ниже плотность межжелудочной и межэпителиальной инфильтрации нейтрофилами, а в слизистой оболочке ЛДПК ниже плотность инфильтрации эозинофилами, по сравнению с язвенной болезнью без эрозивной ГЭРБ (табл. 8, 9).

Таким образом, при сочетании *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни в стадии рецидива с эрозивной ГЭРБ несомненна патогенетическая роль клеток местного инфильтрата слизистой оболочки, особенно нейтрофилов и эозинофилов. Они участвуют в деструкции (А.А. Подколзин, А.Г. Мегреладзе, В.И. Донцов, 2001) и дисрегенераторных изменениях слизистой оболочки, приводят к её неблагоприятным изменениям, инициируют дисбаланс в системе пролиферация и апоптоз, что способствует развитию тяжёлых дисрегенераторных, а в ряде случаев и атрофических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов с язвенной болезнью без эндоскопически позитивной ГЭРБ.

Большую роль в генезе этих повреждений играют межэпителиальные лейкоциты, которые, находясь в «интимной» близости с эпителиоцитами, вызывают ещё более тяжёлую деструкцию слизистой оболочки, приводят к количественным изменениям формулы железы и, как следствие, снижению секреторной активности слизистой оболочки. Возможно, поэтому у больных данной группы при язвенной болезни отсутствуют видимые повреждения слизистой оболочки пищевода. Поэтому в патогенезе РЭ имеет значение сохранение желудочной секреции на фоне минимальных гастритических изменений (К. Haruma, Н. Hamada, М. Mihara, 2000).

По некоторым данным, при РЭ на фоне инфицирования *H. pylori* степень воспаления и атрофии в теле и антральном отделе желудка больных ниже, чем у пациентов без РЭ (Т. Mihara, К. Adachi, Y. Komazawa, М. Yoshida, 2005; R. J. Loffeld, R.W. van der Hulst, 2002; М. Yamaji, Т. Mitsushima,

Н. Ikuma, 2001; T.J. Jang, N.I. Kim, J.I. Suh, C.H. Yang, 2002). *H. pylori* не является ключевым и ведущим механизмом в развитии РЭ.

Таблица 8

Плотность общей лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки и межэпителиальной инфильтрации слизистой оболочки желудка при пилородуоденальных язвах, сочетающихся с эндоскопически позитивной ГЭРБ ($M \pm m$)

Регион	Показатель клеточной инфильтрации (клеток/мм ²)	Язвенная болезнь с локализацией язвы в ЛДПК и пилорическом отделе желудка		P
		Без эндоскопически позитивной ГЭРБ (n=45)	С эндоскопически позитивной ГЭРБ (n=38)	
Фундальный отдел желудка	Общая лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки	922±98	565,5±64	0,02
	Общая межэпителиальная инфильтрация	29,3±6,7	13,1±5,1	0,03
	Межэпителиальная инфильтрация нейтрофилами	6,6 ±2,6	1,5±0,5	0,007
Пилорический отдел желудка	Общая лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки	1812 ±127	1443,9±100	0,04
	Общая межэпителиальная инфильтрация	28±5,7	21±4,7	>0,05

Таблица 9

Плотность воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки фундального отдела желудка и луковицы ДПК при язвенной болезни, сочетающейся с эндоскопически позитивной ГЭРБ ($M \pm m$)

Регион	Показатель лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки (клеток/мм ²)	Язвенная болезнь с локализацией язвы в ЛДПК и пилорическом отделе желудка		P
		Без эндоскопически позитивной ГЭРБ (n=45)	С эндоскопически позитивной ГЭРБ (n=38)	
Фундальный отдел желудка	Лимфоциты	312,2±35,9	269,3±51,2	>0,05
	Плазмоциты	493,3±71,3	392,7±48,9	>0,05
	ТБ	15,1±5,1	16,6±4,2	>0,05
	Эозинофилы	62,9±8,8	48,0±8,7	>0,05
	Нейтрофилы	56,8±6,6	33,3± 3,4	0,03
ЛДПК	Лимфоциты	474,9 ±34,3	450,8± 51,4	>0,05
	Плазмоциты	838,6± 98,1	695,3 ±77,4	>0,05
	ТБ	7,6 ±3,4	6,7 ±3,8	>0,05
	Эозинофилы	130,2± 18,4	85,5 ±15,9	0,03
	Нейтрофилы	84,4± 8,3	75,1 ±11,5	>0,05

Выявленные различия в плотности лейкоцитарной инфильтрации в обеих группах являются проявлением реакции местной иммунной системы «хозяина», которая влияет на состояние слизистой оболочки желудка и ЛДПК. Данная реакция иммунной системы может быть обусловлена рядом обстоятельств, в частности, генетически детерминированным ответом связанным, например, с полиморфизмом генов цитокинов, особенностями экспрессии генов цитокинов эпителиоцитов. Нельзя исключить особенности иммунного ответа индивида на комбинацию штаммов *H.pylori*. В конечном итоге формируется клеточный инфильтрат, являющийся составной частью деструктивного потенциала, влияющий на дисрегенерацию слизистой оболочки желудка.

Курение повышает риск инфицирования *H.pylori* (M. Yamada, F.L. Wong, S. Fujiwara, Y. Tatsukawa, G. Suzuki, 2005), при чем факторы табачного дыма не только индуцируют, но и потенцируют язвообразование, вызванное инфекцией *H.pylori* (G. Parasher, G. L. Eastwood, 2000; P. Maity, K. Biswas, S. Roy, R.K. Banerjee, U. Bandyopadhyay, 2003). В нашем исследовании курящих пациентов с наличием язвенного дефекта было в 2 раза больше, чем некурящих ($p=0,00001$). У некурящих пациентов в 15 раз чаще выявлены малые язвы (у курящих в 2% случаев, у некурящих в 30,5%; $p=0,0003$), гигантские язвы встречались гораздо чаще у курящих больных (у курящих в 35% случаев, у некурящих в 0%; $p=0,001$).

Отмечена прямая связь между размером язвенного дефекта и числом пачка/лет ($p=0,004$). Это связано с неблагоприятным и непосредственным воздействием факторов табачного дыма на состояние слизистой оболочки желудка и ЛДПК за счёт уменьшения уровня циркуляции эпидермального фактора роста, повышения апоптоза, снижения клеточной пролиферации и миграции, а так же путём вовлечения клеточного инфильтрата в генез повреждения и вследствие усиления мутагенного эффекта (P. Maity, K. Biswas, S. Roy, R.K. Banerjee, U. Bandyopadhyay, 2003; J. K. Ko, C. H. Cho, 2000; V. Y. Shin, E. S. Liu, M. W. Koo, 2002; K. Wu, C.H. Cho, 2004). Однонаправленное неблагоприятное воздействие двух компонентов (*H.pylori* и курение) приводит к глубокой деструкции слизистой оболочки желудка и ЛДПК. При длительном воздействии факторов табачного дыма и никотина на фоне инфицирования *H.pylori* деструктивные изменения утяжеляются.

Была выявлена прямая связь количества пачка/лет с желудочной метаплазией ($p=0,03$) и дисрегенераторной гиперплазией в слизистой оболочке ЛДПК ($p=0,02$), обратная связь количества пачка/лет с мукоцилиарной гиперплазией желез слизистой оболочки пилорического отдела желудка ($p=0,003$). У курящих отмечены стойкие связи между длительностью заболевания и желудочной метаплазией ($p=0,01$), атрофией ворсин ($p=0,02$) ЛДПК и фиброзом ($p=0,002$) в пилорическом отделе желудка, в то время у некурящих с язвенной болезнью выявлена лишь связь с фиброзом в этом же отделе ($r=0,48$, $p=0,01$). Таким образом, при увеличении количества потребляемых сигарет и стажа курения возрастает выраженность тяжёлых дисрегенераторных изменений. H. Wang, L. Ma, Y. Li, C.H. Cho (2000) выявили дозозависимые

мый эффект повышения апоптоза в слизистой оболочке желудка крыс при воздействии дыма сигарет, который усиливался при длительном влиянии.

При множественных язвах стрессовые ситуации в преддверье обострения язвенной болезни встречались в 1,6 раз чаще (74,1%), чем при одиночных (44,2%) ($p=0,006$). При язвенной болезни со стрессовым фактором в анамнезе была выявлена более выраженная плотность эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки, межэпителиальной инфильтрации эозинофилами и нейтрофилами пилорического отдела желудка, а в ЛДПК – межэпителиальной инфильтрации нейтрофилами (табл. 10, 11). Это обстоятельство свидетельствует о более тяжёлых и выраженных изменениях слизистой оболочки желудка и ЛДПК, которые являются фоном для развития язвенных дефектов. Иммунная и нервная системы взаимно регулируют друг друга, а воздействие этиологического фактора приводит к нарушению корковой и подкорковой регуляции, следствием чего является дисфункция вегетативной, иммунной и гормональной регуляции, которая в итоге ведет к расстройству иммунной системы и местных регуляторных механизмов гастродуоденобилиарной зоны (Т.Ю. Кравцова, 2000). Я.С. Циммерман с соавторами (2003) относят нормальное функционирование иммунной системы организма к важным факторам, предотвращающим рецидивирование ЯБДПК. Психологические факторы приводят к срыву ранее надёжных механизмов саморегуляции (Я.С. Циммерман, 2006). Возможно, на фоне воздействия стрессовых факторов происходит изменение реакции местной иммунной системы непосредственно в зоне колонизации *H.pylori*, что, приводит к неблагоприятной реакции местного воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка и ЛДПК на патоген и к изменению активности клеток.

Таблица 10

Плотность лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки пилорического отдела желудка при пилородуоденальных язвах со стрессовым фактором в анамнезе, Ме (Q_1 - Q_2)

Показатель воспалительной инфильтрации (клеток/мм ²)	Язвенная болезнь		Р
	Отсутствие стрессового фактора n=38	Стрессовый фактор n=45	
Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	1454,0 (1112,0 – 2006,0)	1724,5 (1103,5 – 2264,0)	>0,05
Лимфоциты	464,5 (270,0 – 683,0)	492,5 (281,5 – 765,5)	>0,05
Плазмоциты	829,0 (615,0 – 1200,0)	810,0 (521,0 – 1 412,5)	>0,05
Тканевые базофилы	2,0 (0 – 4,0)	0 (0 – 2,0)	>0,05
Эозинофилы	32,5 (10,5 – 63,5)	46,5 (20,0 – 90,5)	0,04
Нейтрофилы	57,5 (41,0 – 77,0)	72,0 (52,0 – 111,0)	0,02

Таблица 11

Плотность межэпителиальной инфильтрации слизистой оболочки пилорического отдела желудка и луковицы ДПК при пилородуоденальных язвах со стрессовым фактором в анамнезе, Ме (Q_1 - Q_2)

Регион	Показатель межэпителиальной инфильтрации (клеток/мм ²)	Язвенная болезнь		P
		Отсутствие стрессового фактора n=38	Стрессовый фактор n=45	
Пилорический отдел желудка	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	0 (0 – 27,0)	17,5 (0 – 43,5)	>0,05
	Лимфоциты	0 (0 – 20,0)	15,0 (0 – 33,0)	>0,05
	Эозинофилы	0 (0 – 0)	0 (0 – 1,0)	0,005
	Нейтрофилы	0 (0 – 3,0)	2,5 (0 – 5,0)	0,02
Луковица ДПК	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	42,0 (21,0 – 100,3)	60,0 (45,0 – 131,0)	>0,05
	Лимфоциты	36,0 (15,0 – 82,0)	48,0 (33,0 – 120,0)	>0,05
	Эозинофилы	2,0 (0 – 7,0)	2,0 (0 – 5,0)	>0,05
	Нейтрофилы	4,0 (3,0 – 10,0)	10,0 (4,0 – 21,0)	0,02

По данным современной литературы патогенез стресс-индуцированного поражения слизистой оболочки характеризуется активацией воспалительных клеток, усилением продукции ими воспалительных цитокинов, повышением уровня миелопероксидазы, фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-1 β (M. Odashima, M. Otaka, M. Jin, 2005). В результате более выраженной активности воспаления повышается уровень плотности инфильтрации эозинофилами, нейтрофилами как собственной пластинки слизистой оболочки, так и межэпителиального пространства. Активное участие этих лейкоцитов в фагоцитозе приводит к их масштабной дегрануляции, что способствует деструкции слизистой оболочки (J. Ishii, K. Naitro, S. Miyata, 2000; A.M. Levy, K. Yamazaki, V.P. Van Keulen, 2001).

В каждом исследуемом регионе биоптаты были разделены на 2 группы: без межэпителиальной инфильтрации (МЭИ) и с МЭИ. При анализе состава межжелудочковой и МЭИ была выявлена следующая закономерность: чем выше плотность инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки определённым клеточным элементом, тем выше плотность инфильтрации этим же элементом межэпителиального пространства. Такую закономерность мы отметили для эозинофилов и нейтрофилов в фундальном отделе желудка, для эозинофилов – в пилорическом отделе желудка и ЛДПК, для общей межэпителиальной и общей межжелудочковой лейкоцитарной инфильтрации во всех исследуемых нами регионах (табл.12).

Соотношение воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки и межэпителиальной инфильтрации при пилородуоденальных язвах

Регион	Межэпителиальная инфильтрация	Клетки воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки		
		Эозинофилы	Нейтрофилы	Общая воспалительная инфильтрация
Фундальный отдел	Нейтрофилы		$r = 0,26, p = 0,02$	
	Эозинофилы	$r = 0,36, p = 0,002$		
	Общая			$r = 0,37, p = 0,002$
Пилорический отдел	Эозинофилы	$r = 0,23, p = 0,04$		
	Общая			$r = 0,25, p = 0,03$
ЛДПК	Эозинофилы	$r = 0,39, p = 0,001$		
	Общая			$r = 0,32, p = 0,01$

Присутствие межэпителиальных нейтрофилов и эозинофилов в слизистой оболочке желудка описывается как признак активного гастрита (Н.Л. Иванова, И.Л. Соколова, 2003). Мы выявили прямую связь определенного клеточного элемента в воспалительном инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки с этим же клеточным элементом в межэпителиальном инфильтрате, поэтому можно утверждать, что их количество повышается и снижается параллельно и зависимо друг от друга.

Мы предположили, что при нарастании воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки как желудка, так и ЛДПК наступает момент, когда лейкоцитарная инфильтрация раздвигает железы, но активность воспалительного процесса настолько велика, что строма уже не может вмещать все клеточные элементы и происходит смещение определённых клеточных элементов непосредственно в межэпителиальное пространство.

В фундальном отделе желудка плотность общей лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки в биоптатах с МЭИ выше в 1,7 раза (пороговым значением общей лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки для фундального отдела желудка является число $884,0$ клеток/ мм^2), в пилорическом отделе желудка общая плотность лейкоцитарной инфильтрации оказалась выше в биоптатах с МЭИ примерно в 1,4 раза (пороговым для плотности воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки пилорического отдела желудка оказалось значение $1861,0$ клеток/ мм^2). Для слизистой оболочки ЛДПК пороговое значение плотности лейкоцитарной инфильтрации в собственной пластинке не было определено (табл. 13). В случае превышения этого значения клеточные элементы накапливаясь в собственной пластинке слизистой оболочки постепенно начинают проникать в межэпителиальное пространство, заполняя его и утяжеляя течение основного заболевания.

Таблица 13

Плотность лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка при пилородуоденальных язвах с межэпителиальным инфильтратом и без межэпителиального инфильтрата
Me (Q₁- Q₂) n₁ – биоптаты без МЭИ; n₂ – биоптаты с МЭИ

Регион	Показатель воспалительной инфильтрации (клеток/мм ²)	Язвенная болезнь с локализацией язвы в ЛДПК и пилорическом отделе желудка		P
		Отсутствие межэпителиального инфильтрата	Наличие межэпителиального инфильтрата	
Фундальный отдел желудка n ₁ = 45, n ₂ = 38	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	506,0 (366,0 – 808,0)	884,0 (525,0 – 1357,0)	0,01
Пилорический отдел желудка n ₁ = 38, n ₂ = 45	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	1349,0 (1097,0 – 1796,0)	1861,0 (1188,0 – 2327,0)	0,04
Луковица ДПК n ₁ = 27 n ₂ = 56	Общая плотность лейкоцитарной инфильтрации	1238,0 (1002,0 – 1656,0)	1420,0 (1002,000 – 1969,0)	>0,05

Практическое значение полученных результатов. При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка и ЛДПК при язвенной болезни возможно использование выявленных особенностей патоморфоза в качестве предикторов развития различных вариантов течения язвенной болезни. Получены доказательства необходимости отказа от курения как фактора, способствующего более тяжёлому течению заболевания; коррекции психогений, связанных с психотравмирующими ситуациями, как профилактики неблагоприятного течения болезни.

Выводы

1. При *H.pylori*-ассоциированных пилородуоденальных язвах, осложнённых перфорацией, кровотечением или пенетрацией слизистая оболочка всех отделов желудка и ЛДПК характеризуется высокой плотностью инфильтрации нейтрофилами, ЛДПК – эозинофилами, меньшим количеством тканевых базофилов в слизистой оболочке желудка, по сравнению с неосложнённым течением язвенной болезни.

2. Дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка и ЛДПК при язвенной болезни, ассоциированной с *H.pylori* и осложнённой кровотечением, перфорацией и пенетрацией, коррелируют преимущественно с эозинофильной инфильтрацией, в меньшей степени с нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией, с общим количеством межэпителиальных лейкоцитов. Дисрегенераторные процессы слизистой оболочки желудка и ЛДПК при неосложнённой язвенной болезни, ассоциированной с *H.pylori*, коррелируют с интенсивностью лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации.

3. При множественных язвах пилородуоденального региона, ассоциированных с *H.pylori*, лейкоцитарный инфильтрат слизистой оболочки содержит больше нейтрофилов в пилорическом отделе желудка и ЛДПК и плазмоцитов в пилорическом отделе желудка, по сравнению с одиночными язвами.

4. При *H.pylori*-ассоциированной язвенной болезни, сочетающейся с эндоскопически позитивной ГЭРБ, собственная пластинка слизистой оболочки фундального и пилорического отделов желудка меньше инфильтрирована лейкоцитами, в том числе нейтрофильными, а в фундальном отделе меньше лейкоцитарная инфильтрация межэпителиальных пространств, по сравнению с язвенной болезнью без эндоскопически позитивной ГЭРБ.

5. У курящих пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, чаще возникают гигантские язвы пилорического отдела желудка и ЛДПК. Величина язвенного дефекта и частота обострений прямо коррелируют со «стажем» и интенсивностью курения, выраженных в виде показателя «пачка/лет».

6. Острые стрессовые ситуации, предшествующие обострению *H.pylori*-ассоциированной язвенной болезни, чаще сочетаются с появлением множественных язв. При язвенной болезни с острым стрессовым эпизодом в анамнезе более выражена лейкоцитарная инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами собственной пластинки слизистой оболочки пилорического отдела желудка, а пилорического отдела желудка и ЛДПК межэпителиальными нейтрофилами, эозинофилами по сравнению с *H.pylori*-ассоциированной язвенной болезнью без воздействия стрессового фактора.

7. Межэпителиальная инфильтрация в слизистой оболочке желудка и ЛДПК появляется после превышения порогового значения плотности лейкоцитарной инфильтрации в собственной пластинке. Пороговое значение общей лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки составляет по медиане 884,0 клеток/мм² для фундального отдела желудка и 1861,0 клеток/мм² для пилорического отдела желудка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Черногорюк, Г.Э. Клеточный воспалительный инфильтрат и дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка при язвенной болезни и хронических эрозиях ассоциированных с *Helicobacter pylori* [текст] / Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Н.Р. Шакурова. // Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы пятой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием / под ред. проф. Цуканова В.В. – Красноярск, 2005 – С. 117-124.

2. Шакурова Н.Р., Дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка и клеточный инфильтрат при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [текст] / Н.Р. Шакурова, И.В. Суходоло, Е.Г. Ламброва и др. // Здоровье и образование в XXI веке: Материалы шестой междунар. научн.-практ. конф. (Москва, 23-25 сентября) – М., 2005. – С. 588.

3. Шакурова Н.Р., Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при Н.рylogi-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки осложненной кровотечением [текст] / Н.Р. Шакурова, И.В. Суходоло, Е.П. Рослякова и др. // Первый съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: Сборник тезисов докладов, 6-8 декабря 2005 года, г. Новосибирск. Новосибирск, «Авангард», 2005. – С. 791-792.

4. Янковская А.Е., Интеллектуальная медицинская система выявления закономерностей и оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка [текст] / Янковская А.Е., Аметов Р.В., Муратова Е.А., Шакурова Н.Р. и др. // Материалы Международной конференции «Информационные телемедицинские технологии в охране здоровья» посвященной 50-летию медицинской кибернетики и информатики в России. – Москва, 2005. – С. 155-156.

5. Шакурова Н.Р., Гистопатологические изменения слизистой оболочки желудка при Н.рylogi-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки осложнённой кровотечением [текст] / Н.Р. Шакурова, И.В. Суходоло, А.И. Хвощевский и др. // Естествознание и гуманизм. Сборник научных работ. – Том 2. – № 5. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2005. – С. 83.

6. Шакурова Н.Р., Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при Н.рylogi-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением [текст] / Н.Р. Шакурова, И.В. Суходоло, Е.П. Рослякова и др. // Первый съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: Сборник тезисов докладов, 6-8 декабря 2005 года, г. Новосибирск, «Авангард», 2005. – С. 636-638.

7. Янковская А.Е., Интеллектуальная медицинская система выявления закономерностей и оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка [текст] / А.Е. Янковская, Р.В. Аметов, Е.А. Муратова, Н.Р. Шакурова и др. // Врач и информационные технологии. – 2006. – №3. – С. 23-25.

8. Шакурова Н.Р., Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при язвенной болезни ДПК осложнённой кровотечением [текст] / Н.Р. Шакурова, Е.Г. Африкантова, И.В. Суходоло, Е.П. и др. // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы шестой Восточно-сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием. – Красноярск, 2006. – С. 103-107.

9. Хвощевский А.И., Воспаление и дисрегенерация слизистой оболочки желудка и ЛДПК при язвенной болезни ассоциированной с Н.рylogi. [текст] / А.И. Хвощевский, А.Н. Полторацкий, Н.Р. Шакурова и др. // Сборник трудов ТОКБ, выпуск XIII. Томск, изд-во ТПУ, 2006. – С. 109-110.

10. Черногорюк Г.Э., Клинико-морфологические сопоставления при Н.рylogi-ассоциированных дуоденальных язвах неосложнённых и осложнённых кровотечением и перфорацией [текст] / Г.Э. Черногорюк, И.В. Суходоло, Е.П. Рослякова и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – №20. – С. 41-44.

11. Шакурова Н.Р., Особенности воспаления в слизистой оболочке желудка и ЛДПК при пилородуоденальных язвах, ассоциированных с Н.рylogi в со-

четании с эндоскопически позитивной ГЭРБ [текст] / Н.Р. Шакурова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Пр. №. 5– С. 134.

12. Шакурова Н.Р., Патоморфоз слизистой оболочки желудка при пилородуоденальных язвах, ассоциированных с *H.pylori* и осложнённых кровотечением и перфорацией [текст] / Н.Р. Шакурова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Пр. №. 5– С. 135.

13. Шакурова Н.Р., Патоморфоз слизистой оболочки желудка и клинические варианты язвенной болезни [текст] / Н.Р. Шакурова, А.И. Хващевский, А.И. Полторацкий и др. // Сборник трудов Томской областной клинической больницы под ред. Б. Т. Серых, Л. Г. Ленской : Выпуск 14. – Томск: изд политехнич университета. – 2007. – С. 66-73.

14. Шакурова Н.Р., Клинические варианты *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни и морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [текст] / Н.Р. Шакурова, Е.П. Рослякова, А.И. Хващевский и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №1. – С. 23 – 24.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЛДПК	луковица двенадцатиперстной кишки
МЭИ	межэпителиальная инфильтрация
РЭ	рефлюкс-эзофагит
ТБ	тканевые базофилы
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>H.pylori</i>
ЯБЖ	язвенная болезнь желудка
ЯБДПК	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Тираж 100. Заказ № 235.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40