

**Раиса Плешко
Ирина Суходоло
Елена Геренг**

Бронхиальная астма и патология желудка: основы коморбидности

Монография

LAP LAMBERT Academic Publishing

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

OmniScriptum GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: info@lap-publishing.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-659-49010-1

Zugl. / Утверд.: Томск, Сибирский медицинский университет, дисс., 2005

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2013 OmniScriptum GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2013

Содержание:

Список сокращений	2
Введение	3
Структурные изменения бронхов при тяжелой бронхиальной астме	5
Морфофункциональные аспекты поражения слизистых оболочек при бронхиальной астме (обзор литературы)	9
Материал и методы исследования	29
Особенности морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой, связь с <i>Helicobacter pylori</i>	35
Морфологические изменения слизистой оболочки желудка как предикторы тяжелого течения бронхиальной астмы	65
Гастроэзофагеальный рефлюкс как фактор отягощения бронхиальной астмы	83
Заключение	97
Литература	99

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

Нр - *Helicobacter pylori*

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ИЛ - интерлейкины

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СО – слизистая оболочка

ГДЗ – гастродуоденальная зона

Эф – эозинофилы

Нф - нейтрофилы

Мф - макрофаги

ТК- тучные клетки

Лф – лимфоциты

Гп- гликопротеины

БЛ- бронхиальный лаваж

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ЯБ – язвенная болезнь

СГК – системные глюкокортикостероиды

ДПК – двенадцатиперстная кишка

Введение

Изучение патогенеза бронхиальной астмы (БА) тесно связано с поиском факторов, которые способствуют формированию и закреплению структурно-функциональных нарушений в бронхах, утяжеляют течение и ухудшают прогноз заболевания. При многих впечатляющих успехах в профилактике, диагностике и лечении БА тканевые и клеточные аспекты морфологических изменений в слизистой оболочке (СО) бронхов у больных тяжелой формой астмы недостаточно изучены.

В последние годы особое значение приобретает изучение патологии, предшествующей или сопутствующей БА, оценка взаимосвязи ее с основным заболеванием. Так, важным является выявление механизмов высокой сопряженности поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов (ЖКТ) у больных астмой.

Сообщается о широкой распространенности *Helicobacter pylori* (Hр)-инфекции среди пациентов, страдающих БА (84-98%) [38,74,98]. Однако нет сведений о роли этих микроорганизмов в структурно-функциональных нарушениях слизистой оболочки желудка (СОЖ), о характере Hр-индуцированных клеточных реакций при аллергических состояниях. Отсутствуют данные об особенностях межклеточных и межтканевых взаимодействий в СОЖ при тяжелой БА, хотя имеются отдельные сообщения об увеличении язвенных поражений ЖКТ по мере утяжеления заболевания [10]. Актуальным является исследование структурной организации СО желудка и бронхов у больных БА в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), отягощающим ее течение [7,8,9,10,12,19,99,110,158,168 и др.]. Несомненную ценность могут иметь исследования биохимического состава желудочной и бронхиальной слизи, определяющих состояние защитных свойств слизистых оболочек. Выявление роли хеликобактериоза и воспалительных изменений в СО желудка в формировании недостаточности кардиального сфинктера, а также определение цитоморфологических маркеров ГЭР в СО бронхов может

стать ключом к пониманию причин сопряженности поражения
пищеварительного канала при тяжелой БА.

Структурные изменения бронхов при тяжелой бронхиальной астме

Механизмы развития БА весьма разнообразны и могут быть связаны с ранее неизвестными маркерами иммунного воспаления в СО бронхов. Тяжелое течение заболевания отличается более активным клеточным ответом и повышенной продукцией критических цитокинов даже на фоне кортикостероидной терапии [40,70,90,91]. Тяжелая астма характеризуется эозинофильной и нейтрофильной моделью воспаления и формированием выраженных структурных деформаций в СО бронхов.

Морфологический анализ бронхобиоптатов показал, что плотность и гетерогенность клеточного инфильтрата СО бронхов не всегда отражает степень тяжести заболевания. Одни авторы полагают, что тяжелая астма всегда сопровождается выраженной эозинофилией [59,67,136,145,164,188,233], другие напротив, указывают на нейтрофильную реакцию в СО бронхов [25,26,252].

Доминирующим маркером тяжелого течения БА служат структурные и функциональные нарушения бронхиального дерева [56,57,246,247].

В то же время, отсутствуют фундаментальные знания о вкладе тканевых и клеточных механизмов в развитие ремоделирования бронхов при различном течении БА. В этой связи, выявление морфологических и функциональных изменений в СО бронхиального дерева может служить основой для создания новых прогностических критериев обострения и утяжеления заболевания.

Нами проведено уникальное морфологическое исследование, целью которого явилась комплексная оценка воспалительных изменений, приводящих к структурным и функциональным нарушениям бронхиального дерева.

Объектом исследования были бронхобиоптаты больных легкой ($n=8$), среднетяжелой ($n=10$) и тяжелой ($n=8$) БА.

Морфометрический анализ клеточного инфильтрата слизистой оболочки бронхов у больных легкой и среднетяжелой формой БА выявил увеличение общего числа иммунокомпетентных клеток – макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов в 1 мм^2 среза, более выраженное у больных с легким течением заболевания (рис.1).

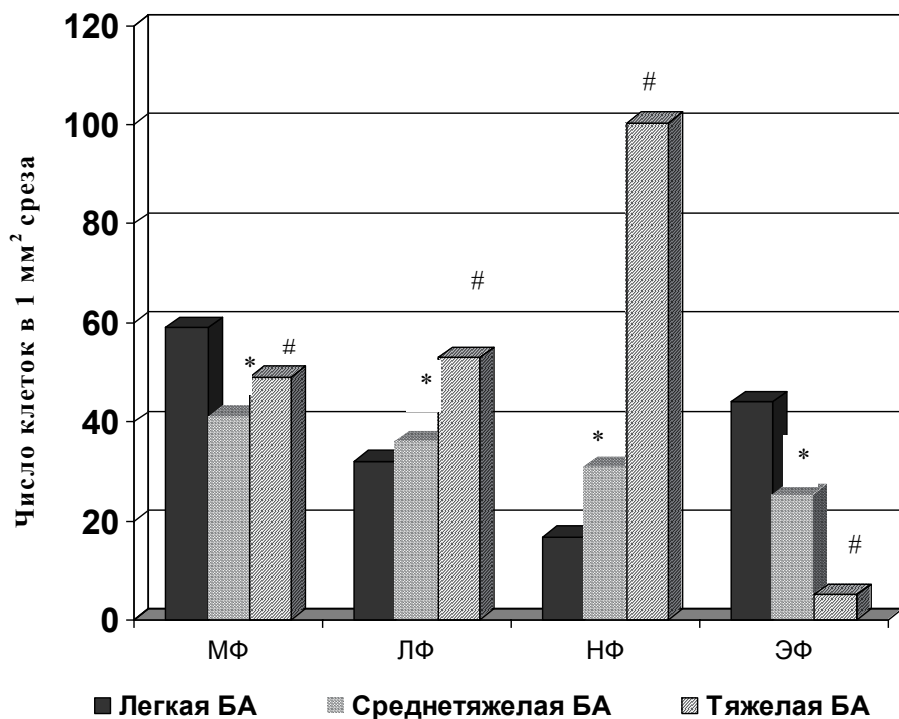


Рис. 1. Плотность распределения различных клеточных популяций в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой.

Мф-макрофаги, Лф-лимфоциты, Нф-нейтрофилы, Эф-эозинофилы.

* - достоверность различий при сравнении показателей легкой и среднетяжелой формы БА;

- достоверность различий при сравнении показателей среднетяжелой и тяжелой формы БА.

Такой клеточный состав соответствует эозинофильной модели воспаления, связанной с Th₂-лимфоцитами, гиперпродукцией IgE, интерлейкина-3 (IL-3) и интерлейкина-5 (IL-5), активизирующих хемотаксис эозинофилов. В свою очередь, эозинофильные гранулоциты высвобождают

множество цитотоксических и ростовых факторов, которые потенцируют воспаление и придают ему хронический характер [81,141,144,233].

У больных тяжелой формой БА количество эозинофилов в слизистой оболочке бронхов было ниже, чем при легком и среднетяжелом течении заболевания, но превышало значение здоровых лиц. Эти данные согласуются с исследованиями, которые указывают на участие эозинофилов в формировании морфологического паттерна воспаления при тяжелом течении БА [40,58,70,81,163].

При тяжелой БА в бронхобиоптатах было увеличено общее число нейтрофильных гранулоцитов до $100,4 \pm 7,60$ в 1 мм^2 ($30,75 \pm 3,9$ – при среднетяжелой БА, $16,71 \pm 3,39$ при легком течении БА). Вероятно, это обстоятельство связано с приемом больными тяжелой БА глюкокортикостероидов, которые увеличивают как общее число, так и выживаемость нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов [26,193,223].

Тяжелая форма астмы отличалась выраженным фиброзом собственной пластинки слизистой оболочки, что сопровождалось увеличением относительного объема соединительной ткани до $61,11 \pm 4,97\%$ (соответственно, при среднетяжелом - $45,95 \pm 3,59\%$, при легком течении БА - $23,29 \pm 2,00\%$). Удельный объем желез при тяжелой астме был меньше, чем у больных со среднетяжелым и легким течением заболевания.

Отличительной особенностью бронхобиоптатов больных тяжелой формой БА было выраженное утолщение базальной мембраны ($20,89 \pm 1,39 \text{ мкм}$; при среднетяжелой - $12,85 \pm 1,24 \text{ мкм}$, при легкой - $3,86 \pm 0,80 \text{ мкм}$).

Такое ремоделирование бронхиального дерева связано не только с увеличением синтетической активности фибробластов собственной пластинки СО бронхов, но и с изменением продукции ими некоторых типов белков. Показано, что при тяжелой астме в СО бронхов происходит депонирование матричных белков (коллагена I, III, IV и VIII типов) и трансцеллюлярных компонентов основного вещества соединительной ткани (фибронектина, тенасцина). Уплотнение и фиброз собственной пластинки СО, развивающийся

у пациентов с тяжелым течением БА, является важным патогенетическим механизмом эпителиально-стромальных дисфункций, приводящих к формированию выраженного бронхообструктивного синдрома [118,141,247,183].

Значимым признаком структурных изменений в слизистой оболочке бронхов у больных тяжелой формой БА явилась атрофия эпителия, что отразилось в снижении высоты эпителиального пласта ($18,14 \pm 1,74$ мкм при тяжелой, соответственно; при среднетяжелой - $53,95 \pm 2,73$ мкм, при легкой - $28,33 \pm 2,15$ мкм).

Возможно, это связано с генетически детерминированным дефектом синтеза эпидермальных рецепторов факторов роста (EGFRs), что ведет к нарушению процессов пролиферации и дифференцировки эпителия с формированием патологически измененного эпителиального пласта [247,252].

Структурные дефекты бронхиального эпителия в сочетании с эозинофильной инфильтрацией собственной пластинки СО приводят к усиленной выработке профиброзных факторов роста (FGF-1, FGF-2, TGF- β , PDGF), которые усугубляют процессы тканевой перестройки дыхательных путей [118,252]. Таким образом, эпителиальный пласт и воспалительный инфильтрат становятся индукторами ремоделирования дыхательных путей, которое приводит к тяжелому течению БА.

В последние годы идет активный поиск факторов, способных приводить к структурным изменениям бронхов и утяжелением БА. Установлено, что важными предикторами тяжелой астмы являются не только высокий индекс атопии, ассоциированный с полиморфизмом гена IL-4, но и сопутствующая патология органов ЖКТ [68,88,89].

Учитывая общность эмбрионального развития слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного канала, а также высокую сопряженность БА с патологией ЖКТ, значимую актуальность приобретает изучение характера этой связи, оценка роли деструктивно-воспалительных процессов в СО желудка в утяжелении астмы.

Морфофункциональные аспекты поражения слизистых оболочек при бронхиальной астме (обзор литературы)

Системное поражение слизистых оболочек является характерной чертой аллергических заболеваний. Наиболее выраженной сопряженностью отличаются нарушения в респираторном и желудочно-кишечном трактах, что связывается рядом исследователей с общим эмбриональным происхождением этих образований [39,83,87,89]. Подобная общность, видимо, предопределяет не только достаточно высокую гомологичность структурной организации дыхательных и пищеварительных путей, но и однотипность развивающихся в них патологических процессов.

Последние десятилетия прошлого столетия ознаменовались активным исследованием этиологии и патогенеза бронхиальной астмы. Результатом научных и клинических исследований в этой области стало учреждение Всемирной организацией здравоохранения "Глобальной инициативы по изучению астмы" (GINA) [219].

Бронхиальная астма - мультифакториальное заболевание, механизм реализации которого определяется сложным взаимодействием клеточных элементов и цитокинов в СО бронхов и сопровождается явлениями бронхообструкции бронхиальной гиперреактивности в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных стимулов.

Как показывают исследования, важным фактором для развития БА является генетическая предрасположенность к атопии и гиперреактивности бронхиальных путей. Известны хромосомы (11q, 5q), в которых локализуются гены, контролирующие иммунные реакции (HLA, гены Т-клеточных рецепторов TCR) и синтез провоспалительных цитокинов (интерферона γ , фактора роста тучных клеток, конститутивной NO-синтазы, интерлейкинов IL-3,4,5,9,12,13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора - ГМ КСФ) [27,56,40,70,81,145,152,163,188,196,224,242]. Имеются данные, что для больных БА характерен высокий уровень полиморфизма генов,

регулирующих синтез этих медиаторов, генетически опосредована также гиперреактивность тучных клеток с чрезмерной секрецией биогенных аминов, нарушение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов [34,65,113,163,171,241,246,233,183].

Установлено, что одним из основных предикторов БА является высокий индекс атопии. При этом внешними факторами развития БА могут стать аллергены и профессиональные сенсибилизаторы, вирусные и бактериальные инфекции, курение. Контакт с аллергеном является важным фактором риска для развития атопической сенсибилизации и повышенной выработки IgE и может стать причиной развития БА или способствовать ее появлению и сохранению [27,242]. Наряду с первопричинной ролью аллергенов в возникновении БА высказывается мнение о триггерном их воздействии на организм. К триггерам, вызывающим обострение БА путем стимуляции воспаления и провоцирования острого бронхоспазма, относят также воздействие физической нагрузки, холодного воздуха, раздражающих газов, чрезмерной эмоциональной нагрузки.

Современная концепция БА основывается на представлении о ключевой роли персистирующего воспаления в бронхиальной стенке, возникающего в ответ на воздействие различных триггеров и приводящего к бронхиальной обструкции и гиперреактивности бронхов. Для воспаления дыхательных путей при БА характерно увеличение в слизистой оболочке (СО) и просвете бронхиального дерева количества активированных эозинофилов (Эф), тучных клеток (ТК), макрофагов (Мф) и Т-лимфоцитов (Лф) [27,56, 90,92,108,132,145,171,205,217].

В большинстве случаев, особенно у детей и молодых людей, развитие БА связано с IgE-опосредованными (атопическими) механизмами. Иммунный ответ при атопической (экзогенной, аллергической) БА начинается с активации Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими дендритическими клетками с поляризацией недифференцированных Т-хелперов (Th0) в Th2-подтип. Доказано, что течение БА связано с постоянной активацией Th2-хелперов и

избыточной продукцией цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс. Главенствующими цитокинами являются интерлейкины-4,-5,-10,-13,-16 (IL-4,5,10,13,16), ответственные за развитие классической реакции гиперчувствительности [121,129,197,207,223,229]. Центральным звеном атопического типа аллергического ответа является IL-4, направляющий дифференцировку CD4⁺ лимфоцитов в Th2-хелперные клетки и определяющий переключение В-лимфоцитов на синтез IgE [27,81,178,213].

Действие Th2 непосредственно в очаге воспаления направлено на усиление миграции и активации эозинофилов, а в некоторых случаях и базофилов, а также на потенцирование пролиферативной и функциональной активности тучных клеток [100,121,132,237].

Отличительной особенностью воспаления при БА является его эозинофильный характер. Биологически активные вещества, выделяемые эозинофилами, стимулируют сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секрецию слизи, оказывают повреждающее действие на эпителий стенок бронхиальных путей, вызывают дегрануляцию ТК и базофилов. Иницируя позднюю фазу воспаления, Эф приводят к развитию бронхиальной гиперреактивности. Доминирующим фактором дифференцировки и рекрутирования эозинофилов является IL-5, обладающий эотаксическими свойствами и пролонгирующий выживаемость Эф в тканях-мишенях [40,56,67,77,151,188,237].

Атопический механизм развития БА реализуется посредством ранней или поздней фаз воспаления. Ранняя фаза связана с активацией тучных клеток, макрофагов и иногда базофилов, несущих на мембране связанные с рецепторами аллергенспецифичные IgE-антитела [113,132,176,219]. Фиксация аллергена на клетках стимулирует секрецию ими депонированных в гранулах медиаторов (гистамина, протеолитических и гликолитических ферментов, гепарина, эозинофильного хемотаксического фактора А, нейтрофильного хемотаксического фактора) и запускает процесс выработки и секреции вновь образующихся медиаторов (простагландина PGD₂, лейкотриена C₄,

реактивных метаболитов кислорода). Все эти медиаторы индуцируют сокращение гладкой мускулатуры, стимулируют центrostремительные нервы, гиперсекрецию слизи, вазодилатацию и выход жидкости из капилляров, хемотаксис эффекторных клеток воспаления [27,118,125,132,185,188].

Реакция поздней фазы включает высвобождение медиаторов (цитокинов и хемокинов) из активированных клеток воспаления в кровоток, что стимулирует выход лимфоцитов, а также эозинофилов и их предшественников из костного мозга в кровеносное русло, а затем в бронхиальную стенку [121,188,207,237]. Пролонгации аллергического воспаления при БА способствует увеличение выживаемости активированных клеток (лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов) в тканях вследствие утраты ими способности к апоптозу [59,142,149,236]. Этому способствуют многие цитокины, хемокины и некоторые молекулы клеточного матрикса, концентрация которых в дыхательных путях больных БА повышена [149]. Взаимодействие всего ансамбля клеточных элементов (нейтрофилов, эозинофилов, Th- и В-лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов) придает аллергическому воспалению хронический характер, создавая основу для стойкой гиперреактивности бронхов.

Многочисленными исследованиями показано, что бронхиальная астма сочетается с повреждением различных органов и систем. Среди заболеваний, наиболее часто встречающихся при БА, особое место занимает поражение гастродуоденальной зоны (ГДЗ) [17,19,20,21,26,29,35,45,51,62,63,157,194,226].

По разным данным, патология желудочно-кишечного тракта встречается у 20-100% пациентов с БА. Наиболее часто выявляются рефлюкс-эзофагиты (68-75%), хронические гастродуодениты (55-72%), хронические гастриты (21-100%), язвенная болезнь (ЯБ) желудка и ДПК (20-50%).

Одной из первых в перечне причин поражения СО ЖКТ при БА рассматривалась гипоксия, с которой связывали все развивающиеся дистрофические и дисрегенераторные изменения. Однако, это противоречило более редкой встречаемости заболеваний пищеварительного тракта при других

хронических неспецифических заболеваниях легких, также сопровождающихся гипоксией. Так, по данным В.Н. Галанкина и соавт. (1982), эрозивно-язвенные изменения ГДЗ выявлялись при эмфиземе в 7-14% случаев, при хроническом бронхите - в 16-39%, а при БА - в 50% случаев [21].

Поиск причин частого поражения ЖКТ у больных БА привел к необходимости анализа факторов взаимного влияния и патогенетических связей между этими болезнями. Мнения исследователей в этом вопросе расходятся. По данным Гембицкого Е.В. [30], у 75% больных воспалительные процессы в ГДЗ формируются до возникновения БА, принимая с течением хронический характер, а в 25% случаев изменения в пищеварительном тракте связаны с обострением астмы.

В то же время большинство исследователей относят воспалительные и эрозивно-язвенные процессы в пищеварительном тракте, возникающие на фоне БА, к вторичным поражениям. Обсуждается возможность патогенного воздействия на слизистые оболочки ЖКТ препаратов, используемых при лечении астмы. Показано, что длительный прием салицилатов, хлорида кальция, эуфиллина и кортикостероидов может сопровождаться возникновением эрозий и "симптоматических" язв, а на фоне длительного применения глюкокортикостероидов и ксантинов пролонгированного действия увеличивалась частота и выраженность эзофагита, хронического гастрита, симптоматической язвы, дуоденита, панкреатита [19,31].

Клинические наблюдения показывают, что патология ГДЗ у больных БА протекает, как правило, бессимптомно и характеризуется каскадным вовлечением различных отделов "сверху вниз" [19, 39, 62]. По данным Кириллова М.М. [19], у мужчин гастродуоденальная патология встречалась чаще в возрасте старше 40 лет, со стажем БА более 5 лет, преимущественно атопического или аспиринового генеза с тяжелым гормонозависимым течением. Поражение ГДЗ у женщин в основном диагностировалось, напротив, в молодом возрасте, при нетяжелом течении преимущественно неаллергической формы БА. У пациентов с аллергической БА патология ЖКТ

встречалась в 2 раза чаще, чем при астме без аллергического компонента. Автор приходит к выводу, что патологические механизмы БА, связанные с атопией, в большей мере способствуют формированию и развитию заболеваний пищеварительной системы, а их сочетание создает условия для взаимногоотягощения: более тяжелого течения БА и патологии пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы.

Исследование пищеварительного тракта у больных с атопическим синдромом (38% из которых страдали БА) выявило наличие хронического антрального гастрита и хронического диффузного дуоденита с умеренной атрофией ворсин, в 98% ассоциированных с Нр-инфекцией. В слизистой оболочке желудка и ДПК в 79% и 86%, соответственно, отмечалась тканевая эозинофилия и уменьшение числа тучных клеток вследствие их дегрануляции [19]. В аналогичных исследованиях Е.П. Калининой и соавт [38] Нр-инфекция выявлялась в 100% в пилорическом отделе, в половине случаев - в ДПК и единично - в фундальном отделе; у 1/2 больных определялась пилорическая метаплазия в теле желудка; у большинства больных лаброциты не определялись, по мнению авторов, в связи с их полной дегрануляцией.

О часто встречающихся эрозивно-язвенных поражениях и аллергическом характере воспаления в слизистой пищевода, желудка, ДПК и толстой кишки у больных БА сообщается в исследовании Н.У Чамсутдинова и соавт. [87]. Авторы отмечали эозинофильно-плазмо-тучноклеточную инфильтрацию и увеличение IgE-содержащих клеток в СО всех отделов. Высокий уровень экспрессии генов интерлейкинов-4, 10 на клетках биоптатов ДПК отмечен у больных аллергической БА, при этом у здоровых людей и пациентов с неаллергической БА эти показатели были достоверно ниже [188].

Гастроэнтерологическая патология отмечалась у 94% детей с атопическим дерматитом, сочетающимся с респираторной аллергией [29]. Отличительной особенностью течения заболеваний ГДЗ было отсутствие сезонного болевого синдрома, наличие во всех случаях выраженной инфильтрации СО ДПК плазмócитами и эозинофилами. У 60% детей был

выявлен высокий уровень базальной и стимулированной кислотности (рН 0,9-1,5), что расценено авторами, как гиперреактивность слизистой оболочки желудка. Исследователями делается вывод о генетической детерминированности гиперреактивности верхнего отдела пищеварительного тракта, что проявляется IgE-опосредованными аллергическими реакциями во многих органах и системах. В обоснование приводится общность эмбрионального зачатка бронхолегочной системы и пищеварительного тракта, а также значительная плотность эффекторных клеток (тучных клеток, плазмочитов) в этих тканях [39].

Отличительной особенностью гастродуоденальной патологии у детей, больных БА, является высокая активность воспаления (высокая клеточная плотность инфильтрата и числа межэпителиальных лимфоцитов и плазмочитов), участие аллергических механизмов (тканевой эозинофилии, увеличения дегранулированных тучных и IgE-продуцирующих клеток) и депрессия гуморального и клеточного иммунитета [99]. Частота обнаружения *H. pylori* составляла 81,1%, что было достоверно ниже, чем у детей с гастродуоденитами без бронхиальной астмы.

В результате комплексного клинико-инструментального морфологического исследования различных отделов ЖКТ у взрослых пациентов с атопическим синдромом и крапивницей установлен хронический антральный гастрит у 95% больных, хронический фундальный гастрит - у 75%, субатрофический дуоденит - у 55%, катаральный неатрофический колит - у 85% обследованных [38]. Показана выраженная ассоциация выявленной хронической патологии желудочно-кишечного тракта с обсеменением хелико- и кампилобактериями. При этом как в СО бронхов, так и в СО ЖКТ, преобладали катаральные изменения, выраженная дегрануляция Эф и увеличение количества тучных клеток.

В исследованиях Бейтугановой И.М. сообщается о широком распространении у больных БА хронического антрального гастрита (63%), дисбактериоза кишечника (96%), хеликобактер-ассоциированной патологии

ЖКТ (90%), зависимости частоты язвенных поражений желудка и ДПК от степени тяжести БА (при легкой БА - в 9% случаев, при средней степени - в 29%, при тяжелой - в 62%) [10].

Субклинические воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника у больных БА были диагностированы B.Wallaert и соавт.[186]. Гистологически в СО кишечника, так же как и в СО бронхов, отмечалась аккумуляция мононуклеаров, эозинофилов и других клеток воспаления, выделяющих различные цитокины. Авторы нашли это доказательством диффузного вовлечения в патологический процесс MALT-системы (лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками).

Рассматривая механизмы гастродуоденальной патологии при бронхиальной астме, нельзя обойти состояние защитного слизистого слоя желудка и слизеобразующего аппарата, повреждение которых может стать одним из ведущих факторов воспалительных и деструктивных изменений в СОЖ.

Пристеночный слой слизи покрывает эпителий пищеварительного канала на всем протяжении, его толщина составляет 0,5-1,5 мм. Он не только осуществляет защитные и барьерные функции, но и влияет на протекающие в полости процессы пищеварения.

Основной структурной единицей пристеночной слизи желудка являются гликопротеины (Гп), которые секретируются поверхностными, добавочными и шейными мукоцитами.

Уже в первых работах Allen и соавт., посвященных структуре и функции слизи [106], было показано принципиальное сходство в строении Гп из разных мукоидных секретов. Для них характерна высокая молекулярная масса, высокая степень гликозилирования молекул, образование полимерной структуры за счет дисульфидных мостиков между молекулами Гп [106,107]. Деградация молекул Гп происходит путем протеолиза и растворенные ди-, тетра- и гексозосахариды и другие фрагменты молекул находятся в водорастворимой фракции, что усиливает вязкость и гелеобразующие свойства слизи [115,116].

Они состоят из полипептидной цепочки и присоединенных к ней ковалентными связями олигосахаридных компонентов, состоящих из N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина, галактозы, маннозы, фукозы и сиаловых кислот. Терминальные участки заняты в основном сиаловой кислотой и фукозой, во внутренней позиции углеводных цепочек располагаются гексозамины. Гп создают полимерные структуры (модель "мельницы" или "гибкая нитяная модель") [106], способные пространственно изменяться, что определяет эластичность слизи.

Необходимым условием эффективности защитного пристеночного слоя являются оптимальные значения вязкости и эластичности образующегося геля, что определяется межмолекулярными взаимодействиями, а также степенью гликозилирования и разветвленности углеводных цепочек Гп [46,106,107,115,116]. Считается, что вязко-эластичные свойства муцинов надэпителиального слизистого слоя определяются электростатическими взаимодействиями между остатками сиаловой кислоты Гп, при этом удаление сиаловой кислоты из Гп снижает вязкость слизи [238,239].

Показано, что шеечными эпителиоцитами вырабатываются преимущественно растворимые высоко сульфатированные Гп, которые выстилают каналы в слизистом слое и предназначены для транспорта ионов. Обладая антиоксидантными свойствами, сульфомуцины тем самым защищают генеративную зону от соляной кислоты (HCl) и канцерогенов.

Поверхностный эпителий желудка человека секретирует преимущественно нейтральные Гп с реактивными 1,2-гликолевыми группами. Известно, что нейтральные Гп обладают защитными свойствами, но считаются "пассивными". Однако поверхностный эпителий плотоядных (человек по характеру секреции HCl близок к плотоядным) помимо нейтральных Гп синтезирует сиало- и сульфогликопротеины [98]. Сульфатированные Гп обладают "активными" свойствами. Они способны как непосредственно инактивировать пепсин, угнетая его протеолитические свойства, так и образовывать резистентные к пепсину комплексы с субстратом [46,161].

Исследование состава слизи с помощью набора лектинов показало, что в антральном отделе желудка содержится значительно больше фукозы, галактозы и галактозамина, причем, как в апикальной, так и в интрацеллюлярной слизи [6,125].

В физиологических условиях для обеспечения защиты СО желудка оказывается достаточно синтеза поверхностным эпителием нейтральных Гп. При гиперсекреции НСІ и пепсина может происходить их активное расщепление, что приводит к компенсаторному усилению секреции, а при длительной гиперацидности - угнетению продукции нейтральных Гп. Воздействие пептических факторов может привести к синтезу шеечными эпителиоцитами сиаломуцинов, хотя усиления продукции ими сульфамуцинов не происходит [6].

Мощным фактором защиты эпителиального пласта называются сиалогликопротеины. Исследование слизиобразующего аппарата желудка у детей с гастродуоденитами выявило повышение содержания сиалированных Гп, что связывается с гиперацидностью желудочной слизи [75]. В группах детей с ЯБ ДПК отмечалось нарушение секреции фукозилированных Гп.

При гастрите и язвенной болезни качественный состав Гп в целом сопоставим, хотя все-таки существуют количественные различия в содержании галактозы, фукозы, гексозаминов, что определяет длину олигосахаридных цепочек [32,47,76]. Реактивные гликопротеины содержат большее количество сиаловых кислот и фукозы. Вместе с тем имеются сведения, что у больных ЯБ существенно снижена продукция N-ацетилнейраминовой кислоты, а состав желудочной слизи представлен низкомолекулярными Гп, которые не обладают гель-формирующими свойствами [46].

Исследование биохимического состава желудочной слизи у больных с хроническими гастритами, диспластическими и метапластическими изменениями СОЖ и раком желудка выявило постепенное уменьшение уровня гексозаминов и увеличение концентрации фукозы, галактозы и сиаловых кислот [66]. Авторы относили это к нарушению синтеза Гп на этапе

гликозилирования, считая прогностическим для карциномы преобладание белкового компонента в структуре Гп.

Патология гастродуоденальной зоны на протяжении последних двух десятилетий рассматривается в неразрывной связи с хеликобактерной инфекцией – главным патогенетическим звеном деструктивно-воспалительных изменений в верхних отделах пищеварительного тракта.

Открытием века называют в гастроэнтерологии описание, изучение и обоснование определяющей роли в патологии S-образных бактерий *Helicobacter pylori*. По данным мультицентровых исследований, проведенных в разных странах, с персистированием Нр связано более 90% язв ДПК и более 80% язв желудка, а хеликобактериоз большинством авторов признается одной из самых распространенных инфекций человека [15,42,3,4,56,25,31,33,54,64,86,131,135,215].

Излюбленной локализацией *H.pylori* является антральный отдел желудка, реже наблюдается обсеменение СО тела и дна желудка, в ДПК Нр выявляется лишь в участках желудочной (пилорической) метаплазии [6,31,60].

Helicobacter pylori обладает муколитической и уреазной активностью, способностью к адгезии на эпителиоцитах желудка и выделению цитотоксинов, липазы, протеазы, следовательно, способен вызывать деструктивные процессы в СО ЖКТ с последующим развитием хронических гастритов, ЯБ желудка и ДПК, экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка [71,84,42,4,5,6,31,53,54,126,127,147,153,174,225,244,249].

Повреждающее действие Нр на слизистую оболочку связано с разрушением фосфолипидного слоя на поверхности слизистого геля желудка и уменьшением толщины слоя слизи с дальнейшим повреждением эпителия собственной соляной кислотой и пепсином. *H. pylori* значительно снижает продукцию, вязкость и гидрофобность муцина [42,43,64,158,160,174,209,222,128,154,162].

Инвазия *H.pylori* приводит к нарушению пристеночного слоя слизи. При хеликобактерном гастрите значительно снижается толщина слизистых

наложений [42,6,119], происходит снижение гидрофобности слизистого слоя, что приводит к усилению обратной диффузии ионов водорода и, как следствие этого, повреждению эпителия СОЖ [239]. Показано, что гликосульфатаза хеликобактерий удаляет сульфатные группы в сульфатированных Гп, уменьшая барьерные свойства слизи, что способствует продвижению микробов к эпителиоцитам. Атрофические процессы, развивающиеся при длительной персистенции Нр-инфекции, приводят к еще большему снижению уровня сульфомуцинов в слизи [55,6,190,195,198,249]. Исследование различных фракций сиаловых кислот желудочной слизи у больных с Нр-ассоциированными эрозивными поражениями ГДЗ показало преобладание у них продукции незрелых сиаломуцинов, что снижает протективные свойства слизи [11,194].

Биохимические исследования надэпителиального слизистого слоя у больных с хроническими Нр-ассоциированными гастритами подтвердили структурные нарушения в составе желудочной слизи: повышенное содержание полимеризованных Гп и изменения в составе структурных Гп (нарушения соотношения моносахаров: уменьшение концентрации сиаловой кислоты и увеличение галактозы), в большей степени выраженные в антральном отделе желудка [70].

Молекулярно-генетические исследования *H.pylori* показали, что патогенность микроорганизмов в большой степени определяется наличием гена уреазы, регулирующего гидролиз мочевины, а также маркеров цитотоксичности возбудителя - островка патогенности *CagA* (определяющего степень адгезии Нр к слизистой и внутриклеточную инвазию) и гена *VacA* (вызывающего вакуолизацию клеток эпителия вследствие образования пор в клеточной мембране) [24,37,88,138,135,154,190,201,203,244,245].

Повреждающим действием обладают также клетки воспалительного инфильтрата, мигрирующие в район хеликобактерной инвазии. Показано, что плотность инфильтрата коррелирует со степенью Нр-инвазии, а степень активности возникающего воспаления определяется числом мигрировавших

нейтрофильных лейкоцитов [15,42,31,96,243]. Установлено, что в ответ на взаимодействие *H.pylori* с желудочным эпителием последний продуцирует большое количество IL-1, IL-8, вызывающие хемотаксис и активирование Нф [84,42,50,64,85,147,174,191,133]. Определяющее значение имеет наличие полиморфизмов генов IL-1 β и IL-8, вызывающих массивную нейтрофильную инфильтрацию [69,43,133,162,195,244], а также ассоциация этих полиморфизмов с наличием островков патогенности в самих *H.pylori* [15,43,111,128,133,244]. Мигрируя интраэпителиально, Нф высвобождают цитотоксические ферменты (миелопероксидазу, эластазу), активные соединения кислорода, вызывая изъязвления слизистой оболочки [14,36,212].

Помимо Нф в состав инфильтрата собственной пластинки СО при Нр-гастрите входят лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Наибольший интерес вызывают Т-лимфоциты, которые осуществляют основную роль в регуляции местного иммунного ответа. Показано, что хеликобактерный гастрит протекает по Th-2 типу, который характерен для прогрессирующих персистирующих инфекций [42,6,177]. Цитокины, синтезируемые Th-2 лимфоцитами, индуцируют преимущественное клонирование IgG-продуцирующих плазмочитов в ущерб образованию клеток, вырабатывающих IgA. Это приводит к снижению концентрации специфических sIgA в желудочном соке и, как следствие, к увеличению повреждений СО желудка *H.pylori* [211,243]. Продукция IgG и IgE к Нр увеличивается при обострении гастрита в 5-6 раз, что сопровождается ростом их титра в крови, в 16-18 раз увеличивается плотность клеток, продуцирующих иммуноглобулины этих же классов в биоптатах СОЖ [49]. Вместе с тем, есть данные, что низкая иммуногенность продуктов жизнедеятельности бактерии приводит к супрессии иммунного ответа [6].

Известно, что Нр-инфицирование СОЖ сопровождается миграцией в очаг воспаления эозинофилов, плотность которых может достигать 200 клеток/мм² [143,157]. Выявлено 13-ти кратное увеличение концентрации эозинофильного катионного протеина при Нр-инвазии [143]. Замечено, что Эф, привлеченные

Нр-инфекцией, могут длительно находиться в СОЖ даже после эрадикации. Имеются данные о более высоком содержании тучных клеток в СОЖ у больных с Нр-ассоциированными гастритами, что, по мнению авторов, делает вероятным участие ТК в патогенезе хронического гастрита [94].

Эрадикационная терапия сопровождается исчезновением инфильтрации эпителия, а затем и собственной пластинки СО полиморфно-ядерными лейкоцитами в течение 1-2 месяцев. Инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и эозинофилами снижается значительно медленнее (около года) [2,6]. Имеются данные о прогностически неблагоприятном варианте течения Нр-гастрита (резистентность к терапии) в случае высокого содержания в воспалительном инфильтрате макрофагов [2].

Повреждение пристеночного слизистого слоя и токсическое воздействие *H. pylori* на эпителиоциты генеративных зон способствует нарушению регенераторного процесса СО. Показано, что Нр-инвазия усиливает пролиферацию, а также вызывает нарушение дифференцировки эпителиальных клеток [84,88,185,225,244,249]. В связи с этим при Нр-гастритах нередко развивается метаплазия (преимущественно кишечная) и расширяется пролиферативный компартмент, занимающий до 45% длины желез [4,85]. В этом же ряду процессов лежат предопухолевые изменения в клетках, отсутствие элиминации которых может привести к возникновению дисплазии или рака [249].

Нарушение клеточного обновления при Нр-инвазии связано также с активацией процессов апоптоза, ответственного за атрофические изменения в СО желудка [3,85,88]. Имеются сведения о NF- κ B -опосредованной индукции апоптоза эпителиоцитов СО желудка при воздействии *H.pylori* [137]. Риск атрофических изменений в слизистой при Нр-ассоциированном гастрите вырастает при наличии генного полиморфизма IL-2 [198].

Атрофический гастрит ассоциирован с длительно текущей *H.pylori*-инфекцией. По данным М.Асака и соавт. [110] частота хронического гастрита у пожилых (старше 60 лет) была значительно выше, чем у молодых (30-39 лет) и

составила, соответственно, 89% и 49%, вдвое чаще выявлялась в СОЖ пожилых и кишечная метаплазия (82% и 38%). Показательно, что у неинфицированных молодых людей признаки воспаления в СОЖ отсутствовали, у 88% инфицированных была обнаружена лейкоцитарная инфильтрация, у 50% - атрофия и у 38% - кишечная метаплазия. В то же время, по данным R. Surani, корреляции между Нр-инфицированностью и развитием атрофии и кишечной метаплазии являются достоверными только у пациентов моложе 50 лет и исчезают у более пожилых людей.

Важное значение в патогенезе Нр-гастрита имеет нарушение функции эндокринных клеток. Основной мишенью среди апудоцитов СО желудка считаются G-клетки. Гипергастринемия, возникающая у большинства инфицированных лиц, связана с гиперстимуляцией G-клеток, а также угнетением D-клеток, синтезирующих соматостатин, естественный ограничитель продукции гастрина. Таким образом, Нр опосредованно (через цитокины) приводит к увеличению продукции HCl в желудке [4,6,32,148].

В последнее время, появляется все больше результатов, свидетельствующих о системных цитокин-опосредованных эффектах Нр-инфекции. Так, сообщают о роли хеликобактериоза при кардиоваскулярных, кожных, ревматических, респираторных и печеночных заболеваниях [127,176,231].

Серологические исследования с определением Нр-специфичных IgG показали высокую частоту сочетания Нр-инфекции с хроническим бронхитом, туберкулезом. В то же время отмечается низкая серо-сопряженность *H. pylori* с бронхоэктазами и раком легкого [231].

Среди сообщений, рассматривающих хеликобактериоз во взаимосвязи с респираторными заболеваниями, появились сведения о роли хеликобактерий в формировании, течении и обострении аллергических болезней, включая бронхиальную астму [127,176,227,172]. Преобладают мнения либо об отсутствии связи Нр-инфекции с астмой [127,150,227], либо о меньшей частоте аллергических заболеваний у Нр-позитивных пациентов [127,176,227].

Так, в исследованиях K.W. Tsang и соавт. [179] сообщается об отсутствии разницы в уровне Нр-инфицированности у больных астмой и здоровых, не выявлены корреляционные связи между уровнем сывороточного Нр-IgG и основными спирометрическими показателями (FEV-1, FVC), определяемыми у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Многие исследователи сходятся во мнении, что Нр-инфекция существенно снижает риск развития астмы, экземы и аллергического ринита [127,150,227]. Объясняется этот факт в основном с позиции «гигиенической гипотезы».

В то же время есть отдельные сообщения о негативном влиянии Нр-инфекции на течение бронхиальной астмы. Так же, как в других исследованиях, основанием для выводов были спирометрические показатели, которые существенно улучшались после эрадикационной терапии [248]. Авторы приходят к выводу, что лечение хеликобактериоза приводит к улучшению контроля над астмой.

Вопросы, касающиеся терапии бронхиальной астмы, тесно связаны с пониманием механизмов формирования этого заболевания, а также с поиском предикторов прогрессирования болезни, в том числе, тяжелой ее формы.

В настоящее время нет четких представлений о факторах, определяющих тяжесть течения бронхиальной астмы. Большинство авторов считает, что утяжеление симптомов заболевания и динамика возникающей при этом респираторной недостаточности определяются многими факторами (пол, возраст начала астмы, отягощенная наследственность, предшествующее лечение, сопутствующие аллергические заболевания) [81,92,93,242].

Вероятно, существует много потенциальных механизмов, лежащих в основе усиления тяжести астмы, и в отдельных группах больных развитие болезни могут определять различные механизмы. В целом, не известно, является ли тяжелая астма результатом прогрессирования одного из механизмов или происходит подключение новых факторов. Дискутабельным остается вопрос - является ли тяжелая астма той же болезнью, что и БА средней

тяжести, но только более интенсивной, или это принципиально другое заболевание с иным характером воспалительного процесса [242].

Факторами риска тяжелого течения БА называются поллютанты, прием определенных лекарственных средств (β -блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, симпатомиметики и производные теофиллина), инфекции дыхательных путей (в том числе, вирусные), генетическая предрасположенность [92,242].

Патоморфологическими особенностями тяжелой астмы является увеличение в бронхобиоптатах числа активированных эозинофилов и CD4+Т-клеток, высокий уровень экспрессии IL-5 и GM-CSF, субэпителиальный фиброз [5778,40,129,145,163]. Установлено, что одним из основных предикторов тяжелого течения БА является высокий индекс атопии, который во многом определяется генетическими факторами. В частности, установлена значимая связь тяжести течения БА с уровнем полиморфизма гена IL-4 (ключевого цитокина Th-2 ответа) [81]. Аберрантная регуляция генной экспрессии у больных БА ведет к генному полиморфизму, и тяжелое течение астмы может быть связано с увеличением продукции провоспалительных медиаторов или уменьшением образования противовоспалительных цитокинов [242].

Показано, что маркером тяжелой астмы при длительном приеме большими системными кортикостероидами является нейтрофилия в эндо- и трансбронхиальных биоптатах, БАЛ и индуцированной мокроте [120,217].

Одним из морфологических признаков тяжелой астмы называют ремоделирование бронхиальных путей: утолщение мышечного слоя бронхов, увеличение подэпителиальных коллагеновых депозитов в базальной мембране вследствие активации миофибробластов, увеличение бокаловидных клеток в эпителии бронхов [92,93,105,247]. При этом как структурные, так и функциональные изменения (гиперреактивность) в бронхах могут потенциально увеличивать тяжесть астмы.

К факторам, способным ухудшать симптомы БА, относят также ГЭР, синуситы, аллергические риниты, назальный полипоз и постназальный затек

[16,27]. Одним из самых распространенных из них является желудочно-пищеводный заброс.

Распространенность симптомов ГЭР среди больных БА, по разным данным, колеблется от 23 до 87% [7, 8, 9, 10, 11, 12, 20, 21, 22,30, 35, 45, 94, 97, 112, 161, 166, 225]. 24-часовой мониторинг и рН-метрия пищевода выявила ГЭР у 72% больных, в том числе, у 29% пациентов - без клинических признаков ("немой" рефлюкс) [169]. Отмечена корреляционная связь между тяжестью течения БА и выраженностью ГЭР [7, 161, 200] и частотой его эпизодов, с одной стороны, и бронхиальной реактивностью [159,242] и длительностью астмы [8], с другой. ГЭР диагностировался у 100% больных тяжелой БА, у 30-80% больных со средне-тяжелой и у 20-30% пациентов с легкой астмой, чаще среди лиц, принимающих таблетированные (системные) кортикостероиды [112].

Как следует из результатов исследования, триггерное влияние ГЭР в плане развития приступов БА может быть опосредовано разными механизмами. С одной стороны, появление пульмональной симптоматики (кашля или приступов удушья) может быть следствием рефлексного ответа на раздражение желудочным содержимым вагусных рецепторов СО пищевода и передачей возбуждения по эфферентным парасимпатическим путям в бронхи [7,8,12,30,94,199]. С другой стороны, бронхопульмональные осложнения на фоне ГЭР могут возникать при недостаточности проксимального пищевого сфинктера и микроаспирации рефлюктата в бронхиальное дерево [8,9,23,97].

Полагают, что БА, в свою очередь, может способствовать развитию рефлюксной болезни вследствие вторичных дистрофических изменений диафрагмы и расширения пищевого отверстия; миопатическим эффектом обладают применяемые для лечения БА системные кортикостероиды и теофиллины [12,97,139,140,200,234,242].

Точной связи между ГЭР и ухудшением контроля над астмой не установлено. Однако, лечебные программы по компенсации ГЭР ведут к уменьшению как диспепсической, так и респираторной симптоматики:

способствуют более благоприятному течению БА, быстрому достижению контроля, снижению потребности в антиастматических средствах, исчезновению ночных приступов удушья [7,8,12,20,91,97,170,240,242]. Имеются сообщения об увеличении у больных с "ночной" астмой числа эозинофилов, супероксида и гистамина в бронхо-альвеолярных смывах, полученных в 4 часа утра, что косвенно свидетельствует об обострении воспаления в ходе ГЭР [104,204].

Появились сообщения, касающиеся роли *H. pylori* в формировании рефлюкс-эзофагита и ГЭР. В работах М. Abdel-Latif и соавт. показано, что *Hp*-инфекция стимулирует продукцию нуклеарного фактора каппа-В, активатора протеина-1, циклооксигеназы-2, IL-8 в эпителиоцитах пищевода, что может приводить к рефлюкс-эзофагиту, включая пищевод Баррета [94]. Имеются и противоположные сведения - о протективном влиянии хеликобактериоза на СО пищевода. По данным R.F. Harvey и соавт., риск развития клинических проявлений у *Hp*-положительных больных достоверно ниже, чем у *Hp*-отрицательных [94]. Аналогичный вывод делается J.R. Goldblum и соавт. [174] по результатам гистологического изучения биопсийного материала СО кардии, тела и антрума желудка: при ГЭРБ и пищеводе Баррета ими отмечались менее выраженные признаки воспаления и *Hp*-инфицированности, нежели в контроле. Тем не менее, авторы констатируют, что наличие кардита в большинстве случаев сочеталось с хеликобактериозом.

Сведения о возможной роли *Hp*-инфекции в развитии гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме также неоднозначны. В исследованиях J.Y. Hsu и соавт. [100] сообщается, что *Hp*-инфицированность не имеет значения в развитии патологического ГЭР. Напротив, участие хеликобактериоза в утяжелении астмы, по предположению S. Subramanian и соавт [248], может реализовываться через развитие ГЭР.

Таким образом, доступные нам данные литературы противоречивы и не дают полного представления о механизмах поражения пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой, не содержат сведений о роли этих

нарушений в поддержании аллергического воспаления в бронхах. В большинстве случаев все изменения рассматриваются через призму клинической симптоматики и не подтверждаются данными на структурном (тканевом и клеточном) уровне.

В связи с этим, высокую ценность могли бы иметь данные о морфофункциональном состоянии СО бронхов у больных БА с разной степенью выраженности воспалительных изменений в СО желудка и плотностью хеликобактерной инвазии, при наличии рефлюксной болезни или ее отсутствии. В литературе имеются сообщения лишь об односторонних морфологических изменениях в бронхах и пищеварительном тракте у больных БА: увеличении числа Эф, IgE-продуцирующих клеток и дегранулированных тканевых базофилов [19,99].

Отсутствуют сведения об особенностях структурной организации СО желудка и бронхов при гастроэзофагеальном рефлюксе, нет данных о характере клеточных реакций, возникающих при этом, о роли воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка в формировании ГЭР и тяжелой астмы.

Материал и методы исследования

Объектом исследования были биоптаты СО фундального и антрального отделов желудка и образцы желудочной слизи, полученные при эзофагодуоденоскопии, бронхобиоптаты, взятые в процессе бронхоскопии, и бронхиальная слизь, полученная в ходе индуцированного мокротоотделения. Обследовано 103 больных БА, в возрасте 17-56 лет с длительностью заболевания от 2 до 28 лет (в среднем, $10,9 \pm 0,8$), находящихся на лечении в пульмонологическом и аллергологическом отделениях областной клинической больницы г. Томска и пульмонологическом отделении городской больницы №3 г. Томска.

В группу обследованных не включали лиц с другой сопутствующей тяжелой соматической патологией, в том числе, с другими бронхо-легочными заболеваниями. Диагноз БА и степень тяжести болезни (легкая, среднетяжелая, тяжелая) верифицированы согласно критериям согласительного документа GINA (2002) и в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10). Согласно задачам исследования и на основании наличия или отсутствия эндоскопических признаков гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) больные стратифицировались на ГЭР-"позитивных" и ГЭР-"негативных".

Группу сравнения составили 52 пациента с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*-инфекцией, в возрасте от 24 до 48 лет, обследованных в областной клинической больнице г. Томска и НИИ онкологии ТНЦ АМН РФ.

Структурно-функциональное исследование гастро- и бронхобиоптатов проводили с использованием гистологических, гистохимических и морфометрических методов. Образцы биоптатов (по 2-4 фрагмента) фиксировали в 10%-ом нейтральном формалине, обезвоживали по стандартной методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы, толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии и морфометрического исследования, пикрофуксином по Ван-Гизону - для выявления коллагеновых волокон соединительной ткани [48].

Процедура бронхиального лаважа (БЛ) осуществлялась по стандартной методике: путем дробного введения изотонического раствора хлорида натрия (общим объемом 30—40 мл.) через тубус бронхоскопа с последующей аспирацией. Цитоз подсчитывался в расчете на 1 мл. Из осадка лаважа готовились мазки, которые фиксировались, окрашивались по стандартной методике Романовского-Гимза. В мазках лаважной жидкости подсчитывалась цитограмма на 300 клеток. Она включала в себя как процентный состав, так и абсолютное число различных клеточных популяций: макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, клеток бронхиального эпителия обычного строения и с признаками дистрофии [48].

Функциональную морфологию тканевых базофилов и эозинофилов собственной пластинки СО желудка и бронхов оценивали с помощью сочетанной окраски гистологических препаратов основным коричневым и прочным зеленым по Голофеевскому В.Ю., Щербаку С.Г., [28]. В популяции тучных клеток определяли количество лаброцитов с низкой, умеренной и высокой степенью дегрануляции, подсчитывался средний цитохимический коэффициент, характеризующий усредненную степень гранулированности, а значит, уровень их активности. Среди эозинофилов выделяли низкогранулированные (дегранулированные) и высокогранулированные (недегранулированные) формы, подсчитывали среднее количество гранул, содержащих катионные белки (на 30-50 клеток в каждом препарате).

Для оценки слизеобразующей функции СОЖ проводили определение содержания кислых (по методу Сидмена альциановым синим, при pH 2,5 и 1,0) и нейтральных (ШИК-реакция по Мак-Манусу) гликозаминогликанов и гликопротеинов в покровно-яточном эпителии [48]. Исследования проводили в стандартных условиях, на совмещенных с контролем срезах. Интенсивность окраски определялась в 50 эпителиоцитах с помощью люминесцентного микроскопа "Люам И-3" с фотометрической насадкой ФМЭЛ-2 при длине волны монохроматического света 548 нм.

Морфологические изменения СОЖ (активность воспаления, атрофию, кишечную метаплазию), а также обсемененность СОЖ *Helicobacter pylori* оценивали по визуально-аналоговой шкале (0-3), согласно модифицированной Сиднейской Системе классификации гастритов [6]. Гистологическую диагностику *Helicobacter pylori* проводили на срезах, окрашенных по Паппенгейму с использованием азура-П и эозина [48].

Подсчет морфометрических параметров предпринимали с использованием графического редактора Adobe Photo-Shop 5.5. На окрашенных гематоксилином и эозином срезах гастробиоптатов и бронхобиоптатов количественно оценивали суммарную плотность воспалительного инфильтрата (на 1 мм^2) и отдельных, составляющих его, клеточных форм (лимфоцитов, плазмочитов, гистио-макрофагальных элементов, полинуклеарных лейкоцитов), а также числа межэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов. Для оценки эпителиально-стромальных взаимоотношений определяли содержание на 1 мм^2 клеток стромы, к которым относили фибробласты, фиброциты и макрофаги.

На препаратах, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону, методом точечного счета с использованием сетки Автандилова оценивали относительный объем желез ($V_{\text{жел}}, \%$) и соединительной ткани, стромы ($V_{\text{стр}}, \%$) [1], а также производили измерение толщины базальной мембраны ($H_{\text{бм}}, \text{мм}$) покровно-ямочного эпителия желудка и покровного эпителия бронхов (40-50 измерений в каждом образце).

При морфометрии СО бронхов также подсчитывали объемную плотность всего покровного эпителия ($V_v, \text{мм}^2 / \text{мм}^2$), реснитчатых ($V_{\text{рэ}}, \text{мм}^2 / \text{мм}^2$), бокаловидных ($V_{\text{бэ}}, \text{мм}^2 / \text{мм}^2$) и базальных эпителиоцитов ($V_{\text{бэ}}, \text{мм}^2 / \text{мм}^2$), измеряли высоту эпителиального пласта ($H_{\text{э}}, \text{мм}$).

Биохимическое исследование индуцированной мокроты и желудочной слизи, полученной в процессе ЭГДС, проводили на базе лаборатории физиологии пищеварения НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета (директор - д.б.н., профессор Н.А. Кривова).

Образцы биологических жидкостей подвергались центрифугированию для разделения на слизистую фракцию, представляющую смесь структурных и неструктурных гликопротеинов (Гп), и супернатант. В гелеобразном осадке определяли концентрации составных частей Гп - белка и отдельных моносахаров (гексозаминов, галактозы, фукозы, сиаловых кислот), а в надосадочной жидкости - содержание нуклеиновых кислот (в желудочной слизи - активность пепсина).

Для определения состава углеводной части проводили ступенчатый кислотный гидролиз по методу А. Нойберга, Р. Маршала [61], позволяющий выделить моносахара из олигосахаридных цепочек. В полученном гидролизате определяли концентрацию гексозаминов по методу Elson-Morgan [117], галактозы - по методу D. Handel, W. Kittlak [167], фукозы - по методу Z. Dishe, L. Shettles [134], N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты - по методу L. Warren [251]. Концентрацию белковой части Гп устанавливали с помощью осаждения белков амидо-черным [13]. Определение нуклеиновых кислот проводили по методу Г.А. Критского, С.П. Александрова [47]. Активность пепсина и его содержание оценивали на основании протеолитических свойств желудочной слизи по методу А.М. Уголева [46].

Цитологическое исследование индуцированной мокроты включало в себя определение общей клеточности, а также абсолютного и относительного содержания всех клеточных элементов (альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, плоскоэпителиальных клеток).

Математические расчеты проводили с помощью программ "Statistica 7.0", "Statgraph" v. 2.6, SAS v.8, SPSS v.11.5. Вычисляли среднее арифметическое значение (М), ошибку средней (m) и медиану (Me) исследуемых показателей. В связи с тем, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному, сравнительный анализ между группами проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису. Различия считали значимыми при достоверности $p < 0,05$.

Для определения вида зависимости между признаками использовали нелинейный логистический метод регрессионного анализа. Сопряженность между полученными данными определяли посредством оценки коэффициентов корреляции рангов Спирмена и Кендалла, критерия χ^2 и точного критерия Фишера [72].

Особенности морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой, связь с *Helicobacter pylori*

Результаты наших исследований подтвердили известную по литературе высокую встречаемость гастроинтестинальных поражений у больных БА. По данным эндоскопического обследования лишь у 2-х обследованных (1,9%) не определялось никаких визуальных изменений со стороны гастродуоденальной зоны. Наиболее часто диагностировались хронические диффузные гастриты (86%), дуодениты (46%), дистальные эзофагиты и недостаточность кардии (41%), эрозии антрального отдела желудка (31%) и язвенно-рубцовые изменения луковицы ДПК (21%), что согласуется с данными литературы [19,35,51,62].

Вне зависимости от эндоскопического диагноза у всех больных БА определялись морфологические признаки хронического диффузного гастрита: гиперемия, отек, дистрофические и деструктивные изменения покровно-яточного эпителия, воспалительная инфильтрация в собственной пластинке (рис. 2,3,5-9).

Как свидетельствуют многочисленные исследования, подавляющее большинство хронических гастритов у человека вызывается персистенцией в СО желудка *Helicobacter pylori* [4,5,6,31,54,64,131]. Инфекция *H. pylori* является так называемой медленной инфекцией, что связано с длительной, практически пожизненной персистенцией возбудителя в организме человека, его способностью взаимодействовать с иммунной системой и адаптироваться к ее изменениям. Еще одной особенностью инфекции *H. pylori* является большое многообразие клинических форм ее проявления, однако во всех случаях имеет место общий механизм – воспаление СОЖ, развивающееся вслед за адгезией микроорганизма на желудочном эпителии.

В целях изучения вклада хеликобактериоза в морфофункциональные изменения СОЖ у больных астмой нами были исследованы особенности клеточных и тканевых реакций в зависимости от наличия и степени хеликобактерной инфицированности. Для оценки влияния атопического

процесса на характер и выраженность морфологических изменений в СОЖ был проведен сравнительный анализ между показателями у Нр-позитивных пациентов БА и больных с *H.pylori*-ассоциированными гастритами без атопии.

Результаты наших исследований показали, что хеликобактерная инфекция была характерна для большинства больных, страдающих БА: в СО антрального отдела она определялась у 93,8% пациентов, а диффузное распространение хеликобактериоза с вовлечением тела желудка отмечалось у 66,7% обследованных. Тканевые и клеточные изменения, которые сопровождали бактериальную инвазию, напрямую зависели от степени инфицированности слизистой оболочки желудка. Это проявлялось в выраженности деструктивных изменений эпителия и воспалительной инфильтрации собственной пластинки.

Наши исследования продемонстрировали, что плотность клеточного инфильтрата в СО желудка у больных БА при наличии *H. pylori* значимо превышала как значения Нр-"негативных" пациентов, так и лиц с Нр-ассоциированной гастритами без атопии (табл.1).

При этом у больных БА отмечалось увеличение воспалительной инфильтрации по мере усиления Нр-инфицированности от "слабой" степени (1) до "сильной" (3), более рельефное - в антральном отделе (табл.2). Прогрессивно возрастало в СО антрума количество полинуклеарных лейкоцитов (табл. 2), которые, по данным большинства исследователей, являются маркерами хеликобактерного воспаления [30,83,205]. Нами установлены прямые корреляционные связи между степенью Нр-инфицированности в СО антрума и суммарной плотностью клеточного инфильтрата ($r=0,339$; $p=0,03$), а также числом полинуклеаров в нем ($r=0,478$; $p=0,003$).

Аналогичная ситуация наблюдалась и в слизистой оболочке фундальной части желудка: плотность воспалительного инфильтрата была существенно выше при Нр-инфицированности пациентов, этот показатель несколько увеличивался по мере роста степени Нр-инвазии. Усиление Нр-колонизации в

Таблица 1

Клеточный состав воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой (на 1 мм²), М±m

Показатели/группы больных	Фундальный отдел		Антральный отдел	
	Бронхиальная астма (n=65)	Нр-гастриты без атопии (n=30)	Бронхиальная астма (n=64)	Нр-гастриты без атопии (n=25)
Суммарная плотность инфильтрата	3081,3±167,8***	1749,3±212,8	3290,8±177,1***	2016,2±145,5
Лимфоциты	804,1±66,0	614,4±81,7	782,1±57,6	690,2±145,5
Плазмоциты	428,5±33,2**	254,9±34,4	422,6±29,5 ***	225,2±32,5
Гистио-макрофагальные элементы	1493,0±80,1***	719,3±94,1	1701,9±98,4 ***	781,3±46,3
Полиморфоядерные лейкоциты	354,8±42,3 **	160,6±34,2	418,7±44,1	323,8±50,9
Эозинофилы	77,9±8,8	41,7±17,0	105,0±12,6	125,2±20,5

Примечание: **,*** - знаки достоверности различий показателей по сравнению с группой контроля (p<0,01; p<0,001).

СО фундального отдела желудка сопровождалось нарастанием числа плазмоцитов и лимфоцитов при стабильно высоких, существенно превышающих значения Нр-"негативных" больных, величинах полиморфноядерной инфильтрации (табл. 2).

Известно, что многообразие клинических проявлений инфицирования *H. pylori* определяется генетической предрасположенностью, функциональной активностью иммунной системы макроорганизма, интенсивностью и продолжительностью колонизации, вирулентностью различных штаммов хеликобактерий [6,24,37,51,53]. Исследованы факторы патогенности хеликобактерий, к которым относят продукты экспрессии генов *CagA*, *VacA*, *IceA*, *BabA*, *UreI*, вызывающих как деструктивные изменения эпителия, так и нарушения их метаболизма. Кроме этого, отдельные компоненты и структуры

H. pylori, обладая антигенными свойствами, стимулируют синтез цитокинов и антител [24,37,51,138].

К группе цитокинов, синтез которых индуцируется *H. pylori*, относят интерлейкины IL-1 и IL-8. Их образование усиливается в поврежденных эпителиоцитах желудка, и именно с ними связывают активную миграцию нейтрофильных гранулоцитов в места хеликобактерной инвазии [30,85,131,158]. Нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки СО индуцируется также непосредственно микроорганизмами, которые выделяют особый растворимый белок. Он имеется у всех штаммов *H. pylori*, что объясняет наличие нейтрофильной инфильтрации у 100% инфицированных. С цитолитическим действием освобождающихся из лейкоцитов ферментов связано углубление альтеративных изменений в слизистой оболочке желудка.

Подтверждением последнего тезиса стали достаточно часто выявляемые нами у больных БА эрозивные повреждения в слизистой антрального отдела желудка. Микроскопически это проявлялось в наличии фокусов деструктивных изменений покровного и ямочного эпителия - повреждении апикальной части клеток, отслоении эпителиального пласта (рис. 10,11) в местах с массивной колонизацией хеликобактерий в пристеночном слое слизи (рис. 10). Это сопровождалось инфильтрацией собственной пластинки гранулоцитами и проникновением полинуклеаров внутрь эпителия и в слой слизистых наложений (рис. 11).

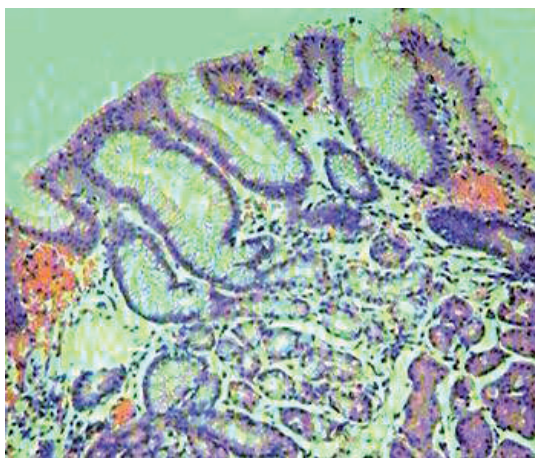


Рис. 2. Слизистая оболочка фундального отдела желудка б-ой Н., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом. Подэпителиальная гиперемия сосудов с фокусами микрокровоизлияний, отёк. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 80.

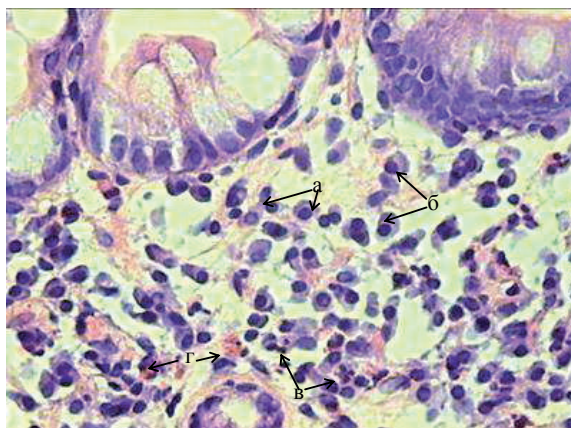


Рис. 3. Слизистая оболочка антрального отдела желудка той же б-ой: смешанноклеточная инфильтрация - а) – лимфоциты, б) – плазматические клетки, в) – нейтрофилы, г) – эозинофилы. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 370.

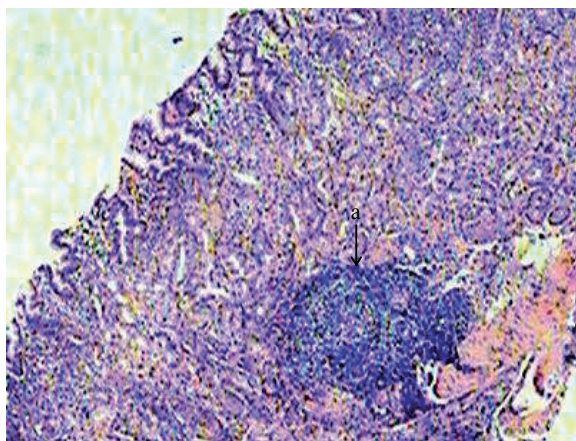


Рис. 4. Гиперплазия лимфоидной ткани в слизистой оболочке фундального отдела желудка б-го А., среднетяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса: а) – лимфоидный фолликул. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 40.

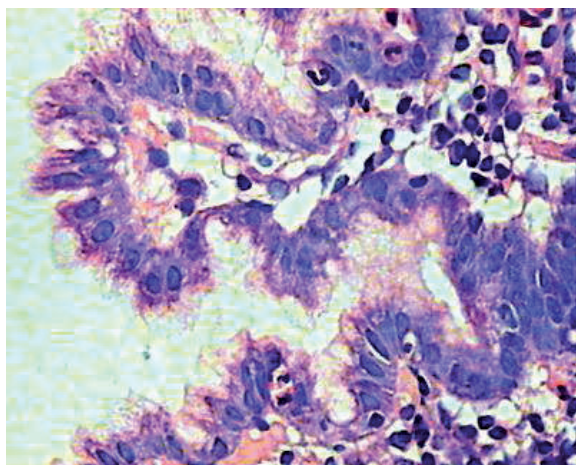


Рис. 5. Слизистая оболочка фундального отдела желудка б-го Е., тяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом. Фестончатые выросты на поверхности валиков и ямок, смешанноклеточная инфильтрация межъямочной стромы и отек. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 370.

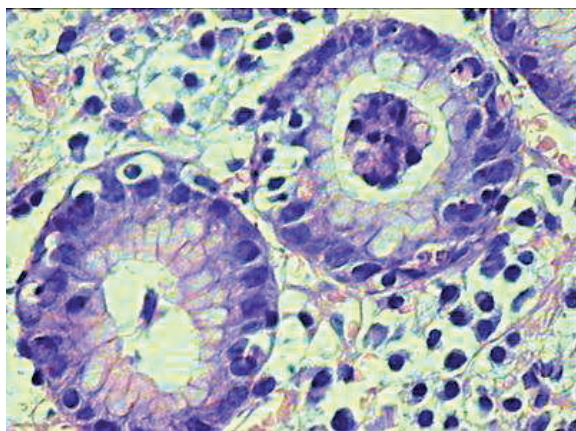


Рис. 6. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-ой В., тяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса: эпителиальные “пробки” в просветах ямок. Отёк и воспалительная инфильтрация меж’ямочной стромы и эпителия. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 370.

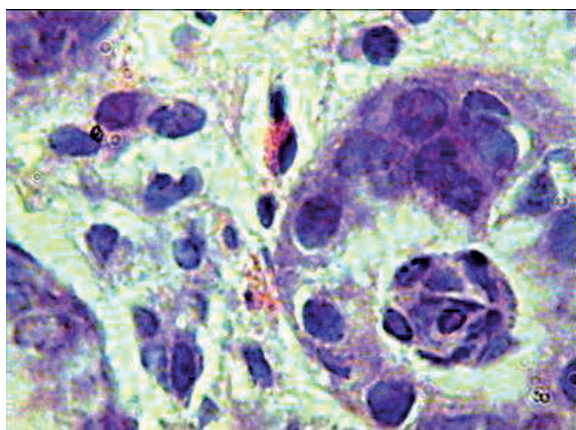


Рис. 7. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-го Ш., среднетяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса. Эпителиальная “пробка” в просвете железы, диспластические изменения эпителия, эозинофильная инфильтрация. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 700.

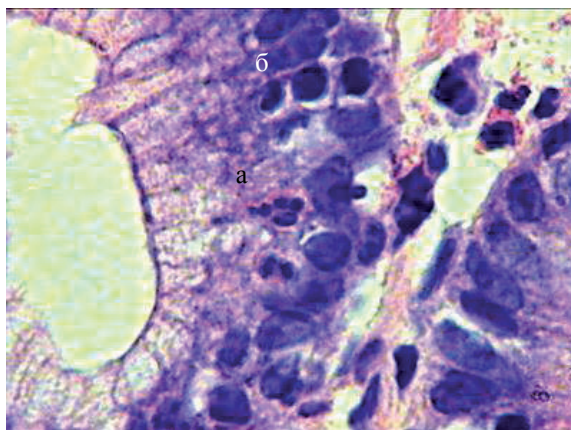


Рис. 8. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-ой Ю., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом. Интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами (а) и лимфоцитами (б). Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 700.

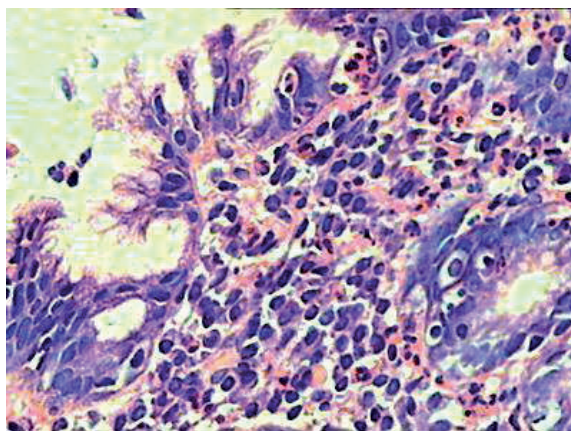


Рис. 9. Слизистая оболочка фундального отдела желудка б-ой Д., среднетяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса. Густая смешанноклеточная инфильтрация межъямочной стромы, интраэпителиальная инфильтрация. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 350.

Таблица 2

Клеточный состав воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой со "слабой" (1), "умеренной" (2), "сильной" (3) колонизацией *Helicobacter pylori* (Hr-позитивные) и без нее (Hr-негативные), на 1 мм², M±m

	Показатели/ группы	Hr-негативные	Hr-позитивные		
			Hr (1)	Hr (2)	Hr (3)
Фундальные	Клеточность	1843,1±305,7	3124,2±174,8 **	3420±324,7 **	3615±601,5 *
	Лимфоциты	441,1±26,9	712,1±72,4 *	908,1±107,3 **	1302,5±367,5 *
	Плазмоциты	262,5±41,9	337,9±34,4	626,2±78,7 *** ♦♦	625,2±123,2 * ♦♦
	Макрофаги	1008,6±132,7	1650,8±117,9 **	1486,9±134,6 *	1325,2±215,6
	Полинуклеарные лейкоциты	130,9±25,6	417,5±66,6 ***	395,8±78,7 **	362,5±87,5 *
Антральные	Клеточность	2107,0±365,5	2881,5±272,5	3456,2±295,1 *	3905±548,2 *
	Лимфоциты	478,2±100,3	734,3±86,9	796,2±108,2	824,6±179,3 *
	Плазмоциты	347,2±82,7	464,0±68,3	444,5±47,3	613,4±91,2
	Макрофаги	1061,2±125,3	1467,3±205,5	1757,9±134,4 *	1749,6±224,9 *
	Полинуклеарные лейкоциты	235,6±71,1	189,0±92,2	474,3±72,7 ♦♦	715,3±142,7 * ♦♦

Примечание: *, **, *** - знаки статистической значимости различий с показателями Hr-негативных больных (p<0,05; p<0,01; p<0,001 соответственно);

♦♦ - знак достоверности различий по сравнению с параметрами больных с Hr (1)-инфицированностью, p<0,01.

Важным морфологическим проявлением хеликобактерной инфицированности СО желудка считается активация местной иммунной системы (MALT- mucosa associated lymphoid tissue - системы). Это находит отражение в увеличении числа и размеров лимфоидных фолликулов, возрастании плотности диффузно распределенных лимфоцитов и плазматических клеток. Результаты наших исследований подтвердили, что усиление хеликобактерной инвазии у больных БА сопровождается увеличением лимфоплазмоцитарной инфильтрации в собственной пластинке СО, появлением крупных лимфоидных фолликулов, заполняющих межжелезистую строму (рис. 3,4,6,9). При этом в антральном отделе эти изменения были не столь явны, как в теле желудка (табл.2). По мере усиления микробной колонизации четко прослеживалось прогрессивное увеличение числа лимфоцитов и плазмоцитов в СО фундального отдела, что свидетельствует об активации местного иммунитета диффузно по всему желудку (рис. 12,13).

Важно отметить, что содержание Ig-продуцирующих клеток при астме было значимо выше, чем у пациентов с Нр-ассоциированными гастритами без признаков атопии. Более того, фоновые величины этого показателя у больных БА с Нр- негативными состояниями не отличались или превышали значения в группе больных с Нр- гастритами (рис.12).

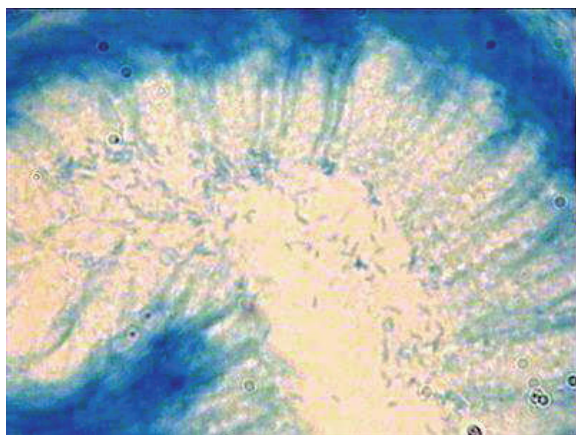


Рис. 10. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-ой Ц., тяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса: высокая степень обсеменения *Helicobacter pylori*. Окраска азур – эозин. Увеличение 700.

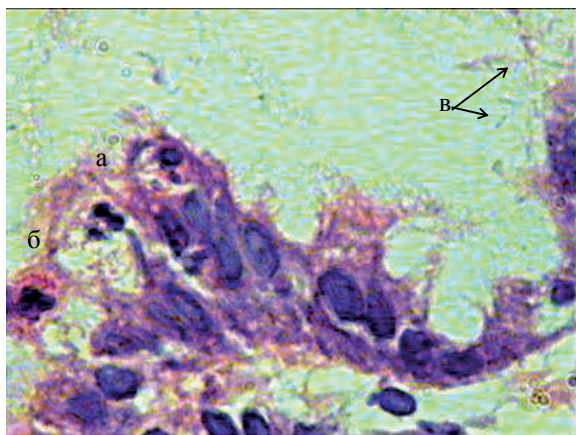


Рис. 11. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-ого Б., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом: деструкция покровного эпителия; внутриэпителиальная инфильтрация нейтрофилами (а) и эозинофилами (б); *Helicobacter pylori* в пристеночной слизи (в). Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 700.

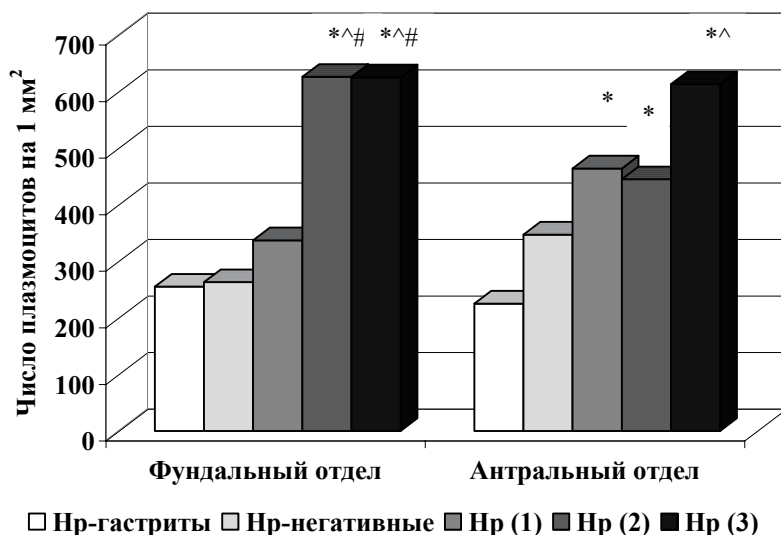


Рис. 12. Содержание плазматических клеток в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой без *H. pylori*-инфицированности (Нр-"негативные"), со "слабой" (Нр-1), "умеренной" (Нр-2), "сильной" (Нр-3) степенью *H. pylori*-колонизации и у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами без аллергии (* - различие показателей по сравнению со значениями при Нр-гастритах, $p < 0,05$; ^ - различие между параметрами Нр-"позитивных" и Нр-"негативных" больных БА, $p < 0,05$; # - значимость различий по сравнению со значениями больных БА с легкой (1) *H. pylori*-обсемененностью; $p < 0,05$).

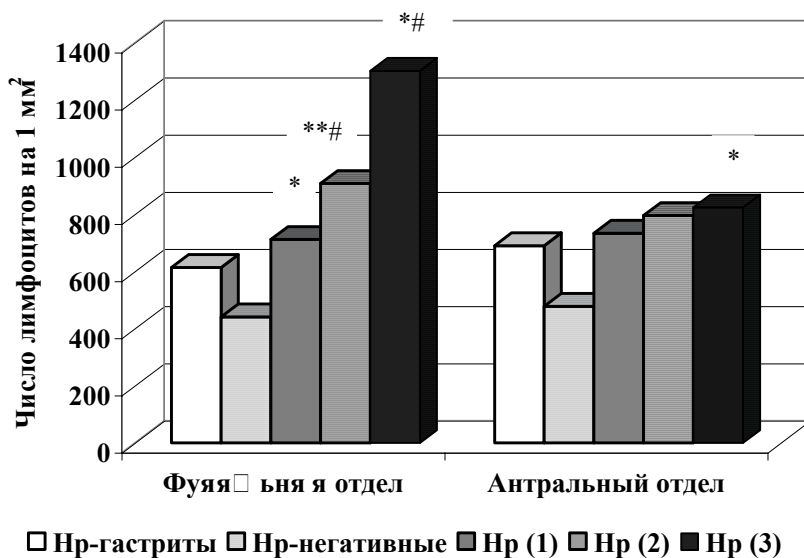


Рис. 13. Плотность распределения лимфоцитов в слизистой оболочке желудка у больных бронхиальной астмой без *H. pylori*-инфицированности (*Hr*-негативные), со "слабой" (*Hr*-1), "умеренной" (*Hr*-2), "сильной" (*Hr*-3) степенью *H. pylori*-колонизации и у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами без аллергии (*, ** - знак статистической значимости различий по сравнению с показателями *Hr*-негативных больных БА, $p < 0,05$, $p < 0,01$; # - знак значимости отличий по сравнению с параметрами пациентов с *H. pylori*-гастритами, $p < 0,05$).

Усиленная плазматизация лимфоидных клеток на фоне увеличения лимфоидной популяции у Нр-негативных больных БА может свидетельствовать о функциональной напряженности лимфоидной ткани в СО желудка, об изначально существующей активации местного иммунитета при астме. Вероятно, *Helicobacter pylori*-инфекция, выступая провоцирующим фактором, лишь усиливает уже имеющиеся у данной категории больных клеточные и гуморальные реакции в слизистой оболочке желудка, что находит отражение в массивной лимфо-плазмоцитарной инфильтрации в СО и продукции иммуноцитами специфических антител.

Известно, что локальное повреждение органов пищеварения, ассоциированное с хеликобактериозом, сопровождается увеличением в периферической крови специфических анти-*Helicobacter pylori*-антител, в ряду которых обычно выделяют иммуноглобулины классов IgG, IgA [211,243]. Однако, исследования показывают, что среди плазмоцитов имеются клоны IgE-продуцирующих клеток. По данным Ю.Ф. Лобанова [49], в биоптатах СОЖ детей с Нр-ассоциированным эрозивным гастродуоденитом было существенно повышено как содержание IgE и IgG к *H. pylori* (в 5-6 раз), так и плотность Ig-синтезирующих клеток тех же классов (16-18 раз). Этот факт свидетельствует о том, что адаптивной реакцией на хеликобактериоз является не только гиперплазия лимфоидной ткани, но и разнопрофильная дифференцировка иммуноцитов.

Между тем, IgE-опосредованный иммунный ответ предполагает атопический характер происходящих в СО процессов. В частности, такие выводы сопровождают исследования С.И. Эрдес [99], в ходе которых выявлено увеличение числа IgE-продуцирующих клеток в СОЖ у детей, страдающих БА. Автор находила в этом аналогию с аллергическими процессами, происходящими при БА в СО бронхов. Однако, у 81% обследованных детей выявлялась Нр-инфицированность СОЖ, на основании чего можно предположить, что продуцирующиеся IgE могли иметь анти-хеликобактерную природу.

Среди исследователей широко распространена идея аллергической природы воспаления, развивающегося при БА в пищеварительном тракте [21,29,39]. Главным доказательством этому приводят факт эозинофильной и тучноклеточной инфильтрации в СО желудка на фоне БА [19,21,29,100]. Имеются сообщения о выраженной дегрануляции эозинофильных лейкоцитов и тканевых базофилов, локализующихся в СОЖ у больных с atopическими состояниями, уменьшении числа лаброцитов в связи с ухудшением их выявления в связи с высокой их дегрануляцией [19,38,62].

Результаты наших исследований подтвердили обратный характер распределения эозинофильных гранулоцитов и тучных клеток в собственной пластинке СОЖ при БА: низкое содержание лаброцитов сочеталось с тканевой эозинофилией и, наоборот, ($r=-0,480$; $p=0,007$). Число дегранулированных ТК было обратно пропорционально количеству высокогранулированных эозинофилов ($r=-0,462$; $p=0,002$). Такие соотношения предполагают функциональные взаимосвязи между данными клеточными популяциями. В частности, аллергический механизм развития воспаления в бронхиальных путях, характерный для БА, полностью соответствует подобным взаимоотношениям, т.к. обусловлен первичной активацией тучных клеток и секрецией ими депонированных в гранулах медиаторов, что стимулирует хемотаксис эозинофилов [27,90,92,171,242].

По нашим данным, эозинофильная инфильтрация в СОЖ была характерна как для больных БА, так и для пациентов с Нр-ассоциированными гастритами без аллергии (рис.14). Корреляционный анализ подтвердил ассоциативную связь степени Нр-инвазии с содержанием в слизистой оболочке антрума эозинофильных гранулоцитов, однако, при отсутствии астмы она носила более тесный характер ($r=0,667$; $p=0,002$), нежели у больных астмой ($r=0,455$; $p=0,05$). Полученный факт может свидетельствовать в пользу того, что в механизме эозинофильной миграции в СОЖ при БА помимо *H. pylori* участвуют и другие факторы.

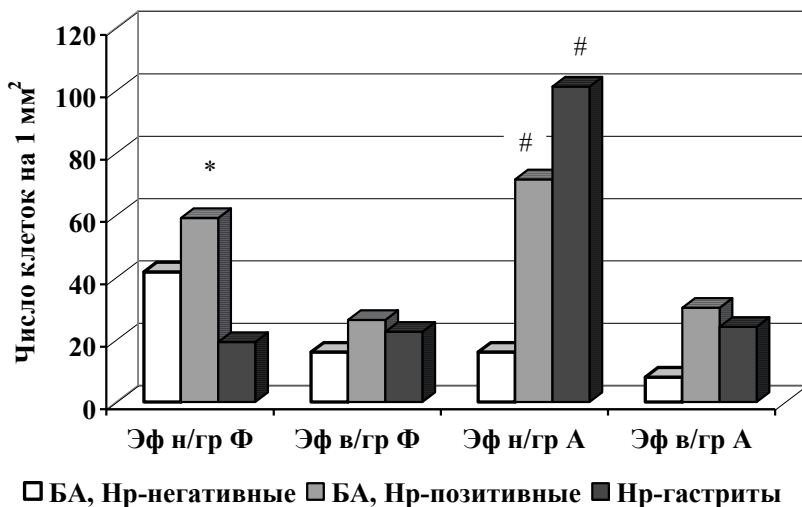


Рис. 14. Содержание низкогранулированных (н/гр) и высокогранулированных (в/гр) эозинофилов (Эф) в слизистой оболочке фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных бронхиальной астмой с *Helicobacter pylori* инфекцией (Hр-позитивные) и без нее (Hр-негативные) и пациентов с Hр-ассоциированными гастритами без атопии (Hр-гастриты).

* - знак достоверности различия между показателями больных с бронхиальной астмой и Hр-гастритами; $p < 0,05$;

- знак достоверности различия по сравнению с показателями Hр-негативных больных бронхиальной астмой, $p < 0,05$.

Зависимость между хеликобактериозом и инфильтрацией собственной пластинки эозинофилами четко проявилась в антральном отделе желудка, откуда, как известно, происходит расселение хеликобактерий: содержание эозинофилов в СО у Нр-позитивных больных БА было существенно выше, чем у Нр-негативных пациентов.

В литературе практически не обсуждаются механизмы эозинофильной миграции при хеликобактерной инфекции, хотя описывается факт тканевой эозинофилии, длительно сохраняющейся после эрадикационной терапии [143,157]. Вероятно, не последнюю роль в этом играют цитокины и хемоаттрактанты (IL-6, IL-8, TNF- α , INF- β), которые образуются в эпителиоцитах при адгезии микроорганизмов. Помимо этого известно, что Н. pylori-инфекция сопровождается пролиферацией и активацией Th-2 лимфоцитов [8], которые ответственны за развитие классической реакции гиперчувствительности замедленного типа и отличаются выработкой цитокинов с эотаксическим эффектом (IL-4, IL-5), вызывающих, в том числе, и переключение В-лимфоцитов на синтез IgE [24,76].

Если в антральном отделе степень эозинофильной инфильтрации определялась в основном выраженностью хеликобактериоза и практически не зависела от наличия атопического синдрома, то в СО тела желудка у больных астмой эозинофилы определялись и при Нр-негативных состояниях, превышая даже значения у лиц с гастро-патологией (рис. 14). Статистически значимые различия, по сравнению с группой сравнения, касались как общей плотности эозинофильных гранулоцитов в СОЖ, так и содержания их низкогранулированных форм (рис. 14).

Известно, что эозинофильные гранулоциты представляют собой гетерогенную в морфофункциональном плане популяцию [82]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что низкогранулированные эозинофилы относятся к группе низкоплотностных клеток (ЭНиП), и их количество у больных БА резко увеличено как в крови, так и в индуцированной мокроте [58]. Характеризуясь морфологически меньшим числом и величиной

гранул, в функциональном плане ЭНиП отличаются повышенной способностью к синтезу лейкотриенов, более высокой плотностью CD-4-антигенов и рецепторов к IgG и IgE, усиленной цитотоксичностью по отношению к гельминтам [82,181,182].

Существует две основные гипотезы о сущности низкоплотностных Эф. Согласно первой - это молодые, незрелые клетки, поступающие в кровяное русло из костного мозга при массовой потребности в этом. По другой - ЭНиП представляют собой дегранулирующие формы и могут считаться маркерами тяжести заболевания. [88]. Исходя из этого, сообщение о 13-ти кратном увеличении концентрации одного из катионных белков (эозинофильного катионного протеина) в желудочном соке Нр-инфицированных лиц [143], можно отнести к доказательству второго варианта. Таким образом, в слизи оболочки желудка у больных БА также преобладает популяция этих высокофункциональных эозинофилов, а уменьшение плотности гранул в эозинофильных полинуклеарах является косвенным свидетельством дегрануляции и токсического действия выделившихся энзимов и катионных белков.

Подтверждением участия низкогранулированных эозинофилов в деструктивных изменениях СО желудка у лиц, страдающих БА, могут стать прямые корреляционные связи их содержания с активностью воспалительного процесса ($r=0,589$; $p=0,0001$). Об участии эозинофильных гранулоцитов в цитолизе свидетельствуют и положительные ассоциации между их содержанием в СО и концентрацией нуклеиновых кислот в желудочной слизи ($r=0,753$; $p=0,02$).

Исследования показали, что прямое отношение к развивающимся в СО желудка процессам у больных БА имеет также популяция тучных клеток. Отмечен обратный характер связи числа определяемых лаброцитов с содержанием полинуклеарных лейкоцитов ($p=0,002$) и плазмоцитов ($p=0,001$), с активностью воспалительного процесса ($p=0,01$), а также - со степенью хеликобактерной инфицированности ($p=0,0005$). При этом максимальная сила

обратной связи определялась с популяциями умеренно- и высокогранулированных тканевых базофилов, что свидетельствует о функциональной взаимосвязи ТК с миграцией воспалительных клеток и хеликобактерозом (рис. 15). В популяции тканевых базофилов, локализующихся в СОЖ при БА, также, как и у больных без атопии, преобладали дегранулированные формы. Как свидетельствуют данные литературы, к функционально активным, участвующим в защитных иммунных реакциях клеткам, относится субпопуляция слизистых (атипичных) лаброцитов [34]. Именно эти клетки, располагаясь подэпителиально, способны быстро выделять свои медиаторы и инициировать аллергические процессы, в отличие от адвентициальных ТК, находящихся преимущественно в строме органов и участвующих в репарации межклеточного вещества.

Располагаясь в собственной пластинке периваскулярно, ТК не только регулируют проницаемость и тонус сосудов, но и способны связывать на своей мембране IgE, которые образуются окружающими плазмócитами или поступают в околососудистое пространство из крови. Дальнейшее взаимодействие мембранного IgE с аллергеном вызывает активацию и дегрануляцию лаброцитов. Таким образом, наличие низкогранулированных форм ТК или уменьшение их количества в СО у больных БА может быть связано с активно протекающим аллергическим процессом, инициированным, в том числе, хеликобактериозом. Тем более, что это сочетается с усилением эозинофильной инфильтрации, которая может быть опосредована действием эотаксических факторов (IL-4,5; GM-CSF), секретирующихся лаброцитами [113,132,171].

Анализ полученных нами результатов показал, что содержание тучных клеток и эозинофилов в СО фундального отдела и антрума у больных БА было неодинаковым. Что касается тела желудка, все находки характеризовали активный аллергический процесс - плотность тканевых

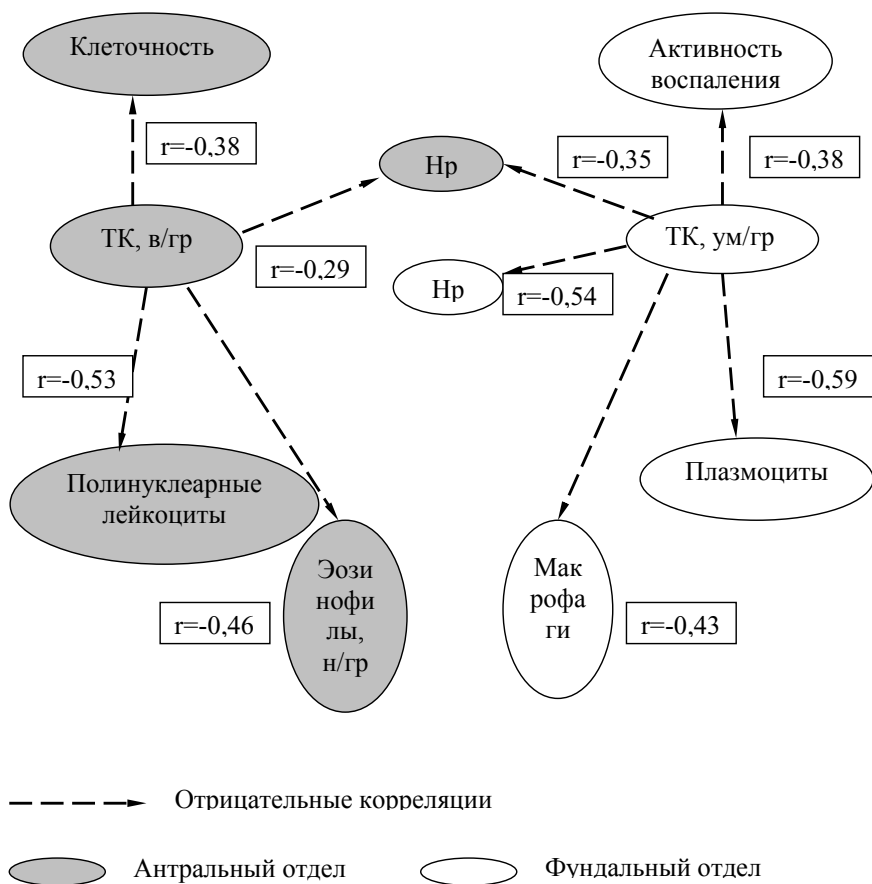


Рис. 15. Корреляционные взаимосвязи плотности распределения высокогранулированных (в/гр) и умеренногранулированных (ум/гр) тучных клеток (ТК) слизистой оболочки желудка со степенью хеликобактерной инфицированности, активностью воспаления и числом воспалительных клеток.

базофилов и их высокогранулированных форм была ниже соответствующих значений у гастроэнтерологических больных, а эозинофильная инфильтрация

была более существенной. В пилорической части желудка, где персистенция *H. pylori* носила более длительный характер, напротив, выявлялись чаще, чем в группе сравнения, высокогранулированные лаброциты и эозинофилы, что является свидетельством сниженной функциональной активности этих групп клеток и измененным (нарушенным?) взаимодействием между ними. Возможно, фракция высокогранулированных тканевых базофилов антрума была представлена преимущественно адвентициальными формами, участвующими в репаративных процессах.

Интересно, что одновременно в собственной пластинке антрума у больных БА отмечалось больше клеток фибробластического ряда (к которым в последнее время склонны относить миофибробласты - клетки с морфологическими признаками миоцитов, обладающие способностью к коллагеногенезу) ($p=0,006$) (рис. 16,17) и выявлялось явное утолщение базальной мембраны покровно-ямочного эпителия ($p=0,001$). Вероятно, все эти изменения связаны друг с другом: утолщение базальной пластинки может быть следствием усиленной продукции коллагеновых структур, осуществляемой фибробластами, и компонентов основного вещества, синтезируемых лаброцитами. В таком случае клеточную кооперацию "фибробласты-лаброциты" можно рассматривать как защитно-приспособительную реакцию, направленную на создание барьера от чужеродных веществ в виде утолщенной базальной мембраны.

Известно, что в возникновении гастроэнтерологической патологии немаловажное значение имеет состояние секреторной функции желудка. Эффективность защиты эпителия в большой степени зависит от слизиобразования и сохранности структурно-функциональных свойств образующегося пристеночного слоя слизи [46].

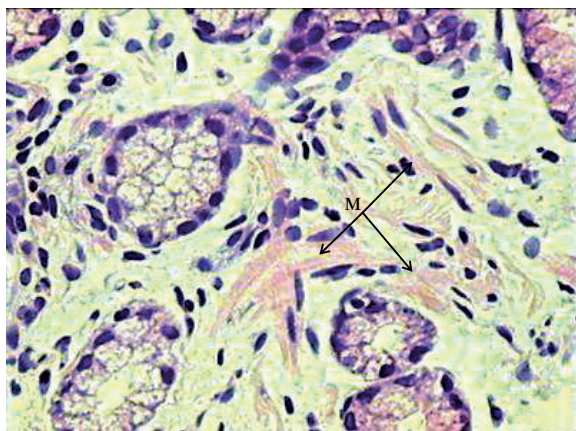


Рис. 16. Слизистая оболочка антрального отдела желудка б-го Н., среднетяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса. Атрофия желёз. Гипертрофия и гиперплазия миоцитов (м) в межжелудистой строме. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 370.

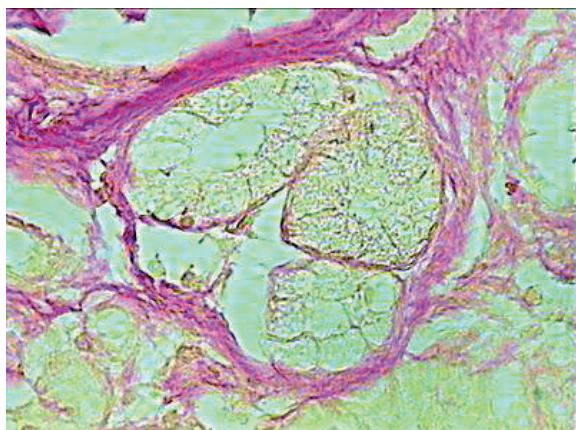


Рис. 17. Слизистая оболочка фундального отдела желудка б-ой Р., тяжелая бронхиальная астма без гастроэзофагеального рефлюкса. Фиброз межжелудистой стромы. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 370.

Необходимым условием эффективности защитного пристеночного слоя являются оптимальные значения вязкости и эластичности образующегося геля, что определяется межмолекулярными взаимодействиями, а также степенью гликозилирования и разветвленности углеводных цепочек Гп [46,68,115,116,239]. Считается, что вязко-эластичные свойства муцинов надэпителиального слизистого слоя определяются электростатическими взаимодействиями между остатками сиаловой кислоты Гп, при этом удаление сиаловой кислоты из Гп снижает вязкость слизи.

Проведенные нами исследования продемонстрировали нарушение муцинообразующей функции покровно-ямочных эпителиоцитов желудка у больных БА, что проявилось в снижении продукции гликозаминогликанов и гликопротеинов и изменением состава образующейся желудочной слизи.

Биохимические исследования показали, что хеликобактерная инфекция изменяет структурно-функциональные свойства пристеночного геля. Так по сравнению с показателями здоровых людей, у пациентов с Нр-ассоциированными гастритами и у больных БА в желудочном секрете были значимо увеличены суммарная концентрация моносахаров и содержание их отдельных компонентов (фукозы, галактозы и сиаловых кислот) (табл.3).

Полученный факт может свидетельствовать об усилении гликозилирования молекул Гп, составляющих основу мукоидного секрета. Т.к. вязко-эластические свойства образующегося геля определяются разветвленностью углеводных цепочек, то это может означать компенсаторное сгущение слизи при развитии хеликобактерного воспаления [46,68,115,116,239].

Известно, что Н. рylogi обладают муколитической способностью: повреждая сульфатированные Гп, они нарушает целостность слизистого барьера, что способствует продвижению микроорганизмов к эпителиоцитам [64,174,239]. Деструктивное действие Нр на СО связывают также с разрушением фосфолипидного слоя на поверхности слизистого геля желудка и уменьшением толщины слоя слизи [6,119,158].

Таблица 3

Биохимический состав желудочной слизи у больных бронхиальной астмой, $M \pm m$

Показатели/ группы	Здоровые лица (n=6)	Пациенты с H.pylori- гастритами (n=6)	Пациенты с бронхиальной астмой (n=23)
Гексозамины, мкмоль/мл	38,72±2,93	51,5±15,83	37,94±5,38
Фукоза, мкмоль/мл	3,59±0,8	58,3±15,02 ♦♦	60,86±7,94 ♦♦♦
Галактоза, мкмоль/мл	11,78±1,51	88,0±20,47 ♦♦	48,88±6,8 ♦♦♦ *
Сialовые кислоты, мкмоль/мл	0,13±0,02	1,55±0,39 ♦♦	1,12±0,11 ♦♦♦
Сумма моносахаров, мкмоль/мл	54,23±2,29	199,15±50,53 ♦♦	148,81±17,3 ♦♦♦
Белок, мг/мл	3,96±0,7	4,75±0,78	4,97±0,59
Нуклеиновые кислоты, мг/мл	0,71±0,27	10,45±0,87 ♦♦	9,47±1,27 ♦♦♦
Активность пепсина, мкмоль/мл	2,21±0,37	6,70±2,80 ♦	14,57±3,35 ♦♦♦

Примечание: ♦, ♦♦, ♦♦♦- знаки достоверности различий при сравнении с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$);

* - знак достоверности различий при сравнении с параметрами больных с H.pylori- ассоциированными гастритами ($p < 0,05$).

Вполне логично полагать, что ответной реакцией слизепroduцирующего аппарата на повреждение слизистого слоя может стать усиление вязко-эластических свойств мукоидного секрета, что опосредуется синтезом высокогликозилированных Гп. Вместе с тем, образующиеся Гп могут отличаться от "нативных" в функциональном плане сниженной силой межмолекулярных связей и слабыми гелеобразующими свойствами, что уменьшает протективные свойства слизи.

В литературе нам встретились единичные сообщения, подтверждающие наши результаты - об увеличении содержания отдельных моносахаров в желудочной слизи у больных с гастроэнтерологической патологией [66,76]. Авторы называли такие Гп "незрелыми" и видели в них основную причину быстрой деградации слизи. Существуют и противоположные данные - о снижении в желудочной слизи больных язвенной болезнью N-ацетилнейраминовой кислоты, преобладании у них низкомолекулярных Гп [46,74]. Разница в результатах, возможно, обусловлена неоднородностью формы и стадии развития заболевания, наличием сопутствующей патологии.

В частности, наши исследования показали, что сочетание Нр-гастритов с БА сопровождаются несколько иными, нежели у гастроэнтерологических больных, изменениями в составе желудочной слизи. Проявляется это более низким содержанием галактозы и уменьшением суммарной концентрации моносахаров (табл. 3). Полученный факт может свидетельствовать не только о снижении степени гликозилирования Гп и некотором разжижении желудочной слизи у больных БА, но и указывать на наличие других, помимо хеликобактериоза, факторов, лежащих в основе этих нарушений.

Одним из таких определяющих факторов является функциональное состояние слизиобразующего аппарата эпителиоцитов. По нашим данным, у больных БА существуют явные нарушения муцинообразующей функции, о чем свидетельствует уменьшение в покровно-ямочном эпителии содержания нейтральных и кислых гликозаминогликанов (табл. 4). Так, по сравнению с Нр-гастритами, уровень нейтральных мукоидных веществ в эпителиоцитах тела желудка у больных БА был снижен в 3,5 раза ($p=0,002$), антрума - в 5,3 раза ($p=0,001$). Меньшей величиной отличалось и содержание сульфатированных Гп (рН 1,0) в покровно-ямочных клетках антрального отдела ($p=0,05$).

Между тем известно, что высокосульфатированные Гп (рН 1,0), вырабатываемые шеечными эпителиоцитами, в силу своих антиоксидантных свойств защищают генеративную зону от HCL и пепсина [46,74,96,155]. Защитными свойствами отличаются также сиаломуцины и

слабосульфатированные Гп, при этом последние способны инактивировать пепсин, угнетая его протеолитические свойства [6,11,46,77,98,194].

Таблица 4

Содержание нейтральных и кислых гликозаминогликанов и гликопротеинов (Гп) в покровно-ямочном эпителии желудка у больных бронхиальной астмой, усл. ед., $M \pm m$

Показатели группы больных		Бронхиальная астма (n=60)	H. pylori-гастриты (n=12)
Фундальный отдел	Нейтральные Гп	0,093±0,008**	0,324±0,064
	Кислые Гп, рН 2,5	0,092±0,007	0,122±0,017
	Кислые Гп, рН 1,0	0,076±0,006	0,141±0,044
Антральный отдел	Нейтральные Гп	0,075±0,005***	0,399±0,058
	Кислые Гп, рН 2,5	0,084±0,008	0,086±0,014
	Кислые Гп, рН 1,0	0,066±0,005*	0,108±0,019

Примечание: * - знак достоверности различий показателя с уровнем значимости $p < 0,05$;

** - достоверность различий показателей с уровнем значимости $p < 0,01$;

*** - достоверность различий между показателями с уровнем значимости $p < 0,001$.

Если учесть, что содержание мукоидных веществ в эпителиоцитах желудка находилось в прямой ассоциативной связи с концентрацией отдельных моносахаров в слизи (нпр. кислых Гп, рН 1,0 - с гексозаминами; $r=0,619$, $p=0,02$; сульфатированных Гп, рН 2,5 - с фукозой; $r=0,796$, $p=0,003$), то угнетение слизиобразования у больных БА может означать не только нарушение защитных свойств пристеночного слизистого слоя, но и неэффективность его репарации после повреждения. Это особенно важно, если учесть наличие в СОЖ длительного персистирующего воспалительного процесса.

Возникает закономерный вопрос о причинах нарушения процесса слизиобразования в эпителиоцитах желудка при астме. Проведенный нами корреляционный анализ позволяет говорить о связи этих изменений с хроническим воспалением, которое имеет место в СОЖ. Так, содержание

кислых Гп (рН 2,5) в эпителиоцитах фундального отдела было отрицательно связано с суммарной плотностью клеточного инфильтрата ($r=-0,659$; $p=0,001$), числом полинуклеаров ($r=-0,693$; $p=0,002$), лимфоцитов ($r=-0,531$; $p=0,009$) и плазмочитов ($r=-0,446$; $p=0,03$) в СО тела желудка. Содержание эозинофилов в СО антрума характеризовалось обратной корреляцией с концентрациями сиаловых кислот ($r=-0,732$; $p=0,002$) и гексозаминов ($r=-0,521$; $p=0,04$). Из полученных результатов следует, что клетки воспалительного инфильтрата прямо или косвенно (через изменения муциногенеза) нарушают защитные свойства покровного слизистого слоя, что способствует эрозивным изменениям СОЖ.

Одной из причин повреждения слизистого слоя и эпителия желудка может стать избыточная продукция или усиление активности пепсина. Как показали наши результаты, хеликобактерное инфицирование СОЖ сопровождается увеличением пепсиногенеза, более выраженным на фоне астмы. Если у гастроэнтерологических больных, по сравнению со здоровыми людьми, активность пепсина в желудочной слизи повышалась в 3 раза ($p=0,05$), то у пациентов, страдающих БА, - ее уровень был увеличен в 6,6 раз ($p=0,0007$) (табл. 3).

Известна стимулирующая роль *H. pylori* на эндокринные гастрин-продуцирующие клетки СОЖ, что провоцирует формирование гиперацидности желудочного сока при хеликобактериозе [4,6,32,33,88,148]. Вероятно, аналогичное действие (прямое или опосредованное) наблюдается в отношении главных клеток СОЖ, синтезирующих пепсиноген. Важно, что при астме стимулирующий эффект выражен значительно сильнее, что, вероятно, стоит в одном ряду с ранее отмеченными проявлениями гиперреактивности.

Так как усиление пепсиногенеза у больных БА сопровождалось увеличением гликозилирования Гп, то сгущение продуцируемой слизи можно считать компенсаторной реакцией и на этот агрессивный фактор. Доказательством могут служить положительные ассоциации между активностью пепсина, определяемого в желудочной слизи, и содержанием в ней

гексозаминов ($r=0,735$; $p=0,001$), фукозы ($r=0,526$; $p=0,02$), сиаловых кислот ($r=0,689$; $p=0,003$).

Однако, учитывая ограниченные возможности слизеобразования и изменение физико-химических свойств самой слизи, можно предположить, что увеличение продукции пепсина является одним из факторов, способствующих деструкции слизистой оболочки.

Следствием неадекватного слизеобразования у больных БА можно считать также высокую частоту дисрегенераторных расстройств в СОЖ. Уменьшение продукции сиалированных и сульфатированных Гп, защищающих генеративные зоны желудочного эпителия, приводит к усилению повреждающего действия со стороны HCL, пепсина и токсинов хеликобактерий, что сопровождается нарушениями процессов пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов. Действительно, мы часто наблюдали такие признаки дисрегенерации, как не полностью отделившиеся пласты эпителия, эпителиальные пробки в просветах желез, фокусы диспластических изменений (рис. 6-8), а также атрофию и кишечную метаплазию.

Последние два явления достаточно широко распространены при хеликобактерном поражении слизистой оболочки желудка, и механизм их возникновения хорошо изучен [4,5,6,31,85,110,126]. Вместе с тем, течение хеликобактерной инфекции на фоне БА сопровождалось более высокой встречаемостью в СОЖ атрофических и метапластических изменений. Особенно часто эти процессы выявлялись в СО фундального отдела. Так, признаки атрофии СО тела желудка у больных БА наблюдались в 28% случаев (7,1% - при Нр-гастритах, $p=0,04$), а кишечная метаплазия - в 33% (14,8% - в группе сравнения, $p=0,06$). В антральном отделе желудка при равной встречаемости атрофических изменений у пациентов, страдающих БА, чаще встречались явления энтеролизации (у 36,7% и 20%, соответственно, $p=0,08$).

Результаты такого сравнительного анализа позволяют говорить о том, что в развитии дисрегенераторных расстройств в СОЖ у больных БА участвует не только хеликобактерная инфекция. Структурная перестройка, значительно

усиленная при астме, свидетельствует о высокой мобильности пролиферативного пула, что, вероятно, также можно отнести к адаптивным изменениям желудочного эпителия. Небезынтересны в таком контексте прямые ассоциативные связи атрофических изменений в СО тела желудка и кишечной метаплазии в антруме с содержанием в собственной пластинке этих отделов эозинофильных гранулоцитов - главных эффекторных клеток атопии (соответственно, $r=0,245$, $p=0,009$; $r=0,397$; $p=0,01$).

Таким образом, механизм развития деструктивно-язвенных изменений в СОЖ при БА можно представить как многофакторный процесс, связанный с гиперергической реакцией на хеликобактерную инвазию, нарушением слизистого слоя и слизиобразующей функции эпителиоцитов желудка, муколитическим и цитолитическим воздействием на СО клеток воспалительного инфильтрата, пепсина, хеликобактерий и образующихся при этом свободных радикалов (рис. 18).

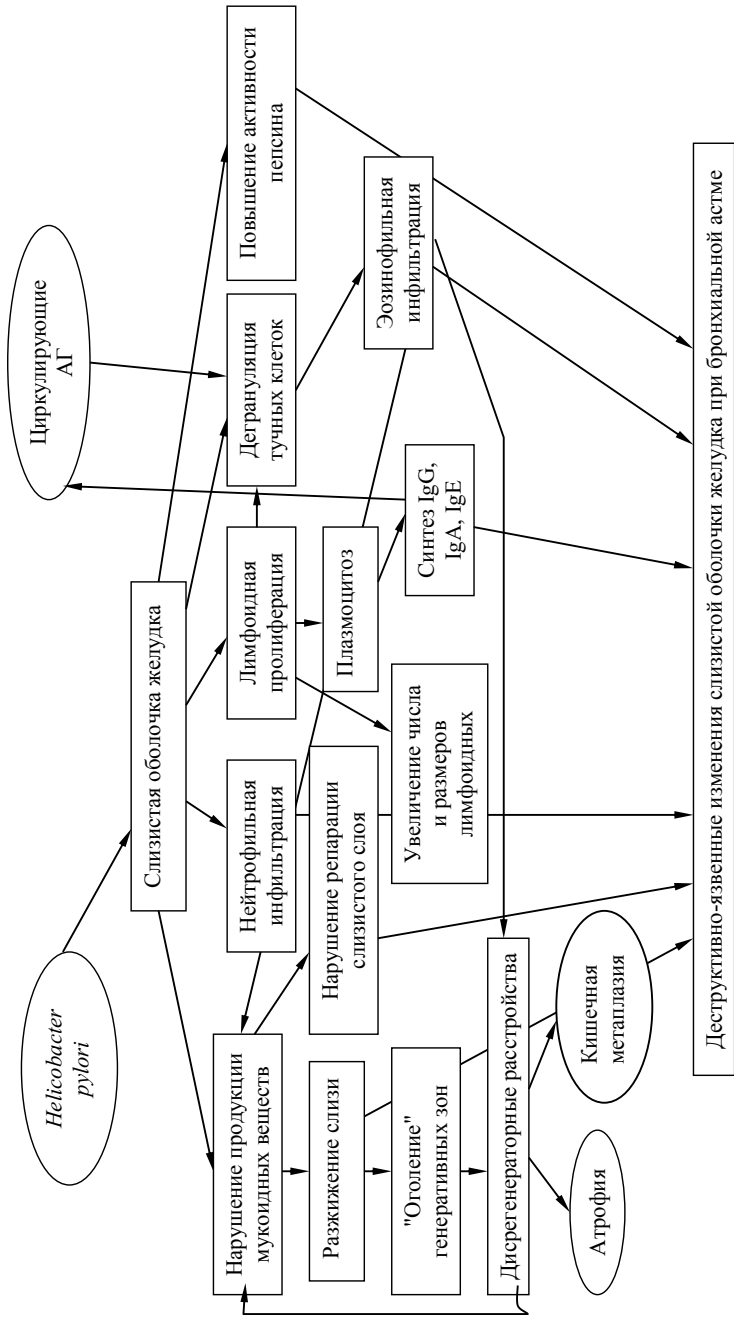


Рис. 18. Роль клеточных и тканевых реакций в деструктивно-язвенных нарушениях слизистой оболочки желудка при бронхиальной астме.

Морфологические изменения слизистой оболочки желудка как предикторы тяжелого течения бронхиальной астмы

В настоящее время нет четких представлений о механизмах, определяющих тяжелое течение бронхиальной астмы и прогрессирование самого заболевания. Большинство авторов считает, что утяжеление симптомов астмы и динамика возникающей при этом респираторной недостаточности опосредуются разнообразными факторами (пол, возраст начала астмы, отягощенная наследственность, предшествующее лечение, сопутствующие аллергические заболевания) [81,91,93,242]. Главным остается вопрос - является ли тяжелая астма той же болезнью, что и БА средней тяжести, но только более интенсивной, или это «другое» заболевание с иными патогенетическими механизмами [242].

К факторам риска тяжелого течения БА относят поллютанты, прием некоторых лекарств (β -блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), инфекции дыхательных путей, сопутствующие заболевания, наличие определенных генетически контролируемых молекулярных механизмов [91,242].

Морфологическим признаком тяжелой астмы, по последним данным, является ремоделирование бронхов, которое проявляется в утолщении мышечного слоя бронхов, увеличении подэпителиальных коллагеновых депозитов в базальной мембране вследствие активации миофибробластов, в увеличении бокаловидных клеток в эпителии бронхов [91,92,93,230]. Подчеркивается, что как структурные, так и функциональные изменения (гиперреактивность) в бронхах могут потенциально увеличивать тяжесть астмы.

Одним из наиболее важных направлений изучения БА является оценка вклада сопутствующей патологии в ее развитие и прогрессирование. В связи с высокой распространенностью воспалительных заболеваний

гастродуоденальной зоны у больных астмой представляет научный и практический интерес оценка их вклада в формирование тяжелой формы БА.

С этих позиций нами были проанализированы морфологические фенотипы слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести - легкой (ЛБА, n=17), среднетяжелой (СБА, n=42), тяжелой (ТБА, n=44). В группе тяжелой БА выделяли подгруппу пациентов, не принимавших системные глюкокортикоиды (СГК) постоянно или получавших их короткими курсами в период обострения БА (Т4 БА, n=25), и больных тяжелой гормонозависимой астмой, в составе базисной терапии которых длительно (более 6 месяцев) использовались поддерживающие дозы пероральных СГК (Т5 БА, n=19).

Несмотря на широкий интерес к изучению патологии гастродуоденальной зоны при БА, зависимость выраженности этих изменений от степени тяжести астмы практически не изучена. Нам встретилось единственное сообщение о более частом выявлении язвенных поражений желудка и ДПК по мере утяжеления астмы (при легкой БА - в 9% случаев, при среднетяжелой - в 29%, при тяжелой - в 62%) [10], что подтверждается и нашими данными (35%, 43% и 57%, соответственно).

Наиболее значимым результатом проведенного исследования стало обнаружение ассоциации степени тяжести БА с интенсивностью хеликобактерной инвазии в СОЖ и активностью возникающего при этом воспаления. В большей степени это касалось фундального отдела, в который происходит распространение хеликобактерной инфекции, что свидетельствует о связи тяжести течения астмы с уровнем генерализации Нр-индуцированного воспалительного процесса в СОЖ (табл. 5).

Это нашло отражение в увеличении числа больных с высокой степенью (2-3 по Сиднейской классификации гастритов) микробной колонизации и активности воспалительной реакции в фундальном отделе желудка по мере утяжеления астмы (рис. 19).

Таблица 5

Патоморфологическая характеристика слизистой оболочки фундального отдела желудка у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести, $M \pm m$

Показатели/ группы больных	Пациенты с бронхиальной астмой различной степени тяжести		
	Легкая (n=15)	Среднетяжелая (n=33)	Тяжелая (n=34)
Активность воспаления	0,75±0,22 / 58%	1,0±0,19 / 67%	1,06±0,19 / 61%
Степень инфицированности <i>H. pylori</i>	0,82±0,26 / 55%	0,94±0,24 / 53%	1,4±0,14 / 83% *
Атрофия слизистой оболочки	0,25±0,13 / 25%	0,29±0,10 / 29%	0,28±0,07 / 31%
Кишечная метаплазия	0,46±0,17 / 35%	0,67±0,14 / 57%	0,35±0,12 / 24% ●

Примечание: в числителе представлены средние значения показателя в условных единицах, в знаменателе - процент больных, имеющих данный признак;

* - знак достоверности различия показателей больных легкой и тяжелой БА ($p < 0,05$);

● - знак достоверности различия параметров у пациентов с тяжелой и средне-тяжелой БА ($p < 0,05$).

Полученный факт свидетельствует о том, что распространение хеликобактериоза и развитие диффузного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка имеют определенную взаимосвязь с тяжестью течения бронхиальной астмы.

Как показали наши результаты, прогностическую ценность имеет и величина воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО антрума: с увеличением его плотности на 1 клетку шанс перехода СБА в тяжелую БА повышается на 0,1% ($p = 0,03$).

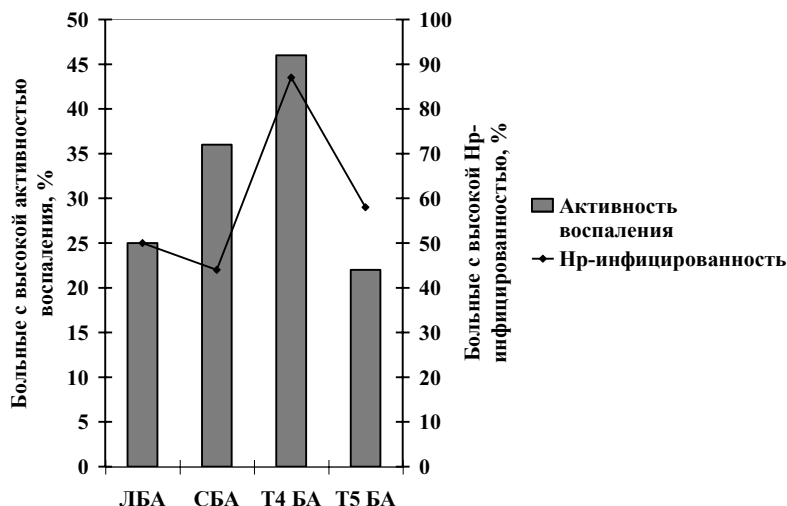


Рис. 19. Частота выявляемости высокой степени (2-3) инфицированности *H. pylori* и высокой активности воспаления (2-3) в слизистой оболочке фундального отдела желудка у больных легкой (ЛБА), среднетяжелой (СБА), тяжелой негормонозависимой (Т4 БА) и тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой (Т5 БА).

Утяжеление БА сопровождалось увеличением плазмоцитарной инфильтрации в СО антрума ($KW=7,32$; $p=0,03$). Более высокими значениями у больных тяжелой БА отличалось и содержание полинуклеаров, в том числе, нейтрофильных лейкоцитов (рис. 20.), что сопровождается, по нашим данным, усиливающейся *Hr*-колонизацию. Все вышеизложенные факты подтверждают связь хеликобактериоза в СОЖ с тяжелым течением астмы.

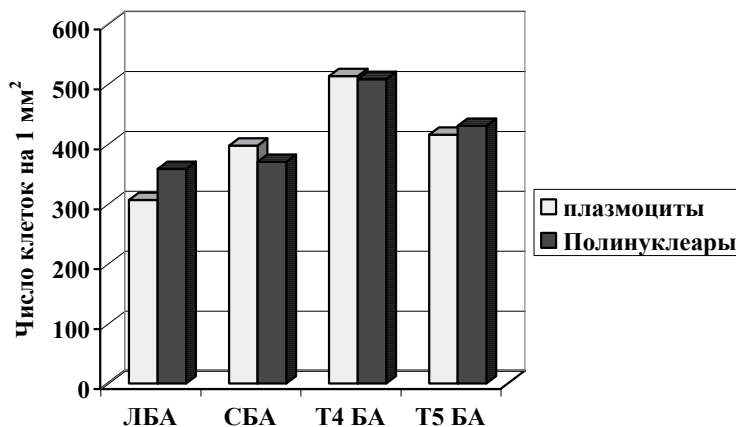


Рис. 20. Плотность плазмоцитов и полинуклеарных лейкоцитов в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести ($p>0,05$).

Усиления эозинофильной миграции в СО антрума по мере утяжеления астмы не происходило, однако, некоторые показатели (увеличение числа высокогранулированных форм и средней плотности гранул в клетке, повышение количества внутриэпителиальных эозинофилов у пациентов с тяжелым течением заболевания) могут свидетельствовать о функциональной напряженности этой клеточной популяции при ТБА.

Использование больными тяжелой БА системных кортикостероидов (в суточной дозе не более 15 мг/сут в перерасчете на преднизолон) приводило к некоторому уменьшению выраженности воспалительных изменений в СО, что сопровождалось более низкими значениями полиморфноядерной и

плазмочитарной инфильтрации, по сравнению со значениями пациентов, не использовавших СГК (Т4 БА).

При гормонозависимой БА реже встречалась высокая степень хеликобактерной инвазии и воспалительной инфильтрации в фундальном отделе желудка, хотя Нр-инфицированность в СО антрума у них была выше. Такое ограничение распространения хеликобактерной инфекции в фундальный отдел, вероятно, связано с высокой частотой развития у таких пациентов кишечной метаплазии полного типа (в 50% случаев), т.к. известно, что в местах тонкокишечной метаплазии эпителия колонизация *H. pylori* не происходит [6]. Нельзя исключить и противовоспалительное действие применяемых препаратов.

Как свидетельствуют данные литературы, механизм противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов многообразен и заключается в ингибировании высвобождения факторов, стимулирующих гранулоцитопоз (GM-CSF) и миграцию эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов в очаг воспаления. Кортикостероиды супрессируют транскрипцию IL-1, IL-6, TNF- α , активирующих тканевую деструкцию, угнетают синтез Т-клетками IL-8 (хемоаттрактанта лейкоцитов) и IL-5 (хемоаттрактанта эозинофилов), усиливают апоптоз иммунокомпетентных клеток (Т-и В-лимфоцитов) и эозинофилов, что снижает воспалительную инфильтрацию при БА [59,129].

Вероятно, более низкое содержание плазмочитов и нейтрофилов у больных гормонозависимой БА можно связать именно с этими эффектами СГК, реализующимися в СОЖ. Однако, у таких пациентов не наблюдалось уменьшения эозинофильной инфильтрации. Напротив, в антральном отделе число этих клеток даже превышало значения лиц с негормонозависимой БА. У этих пациентов в популяции эозинофильных гранулоцитов было увеличено содержание низкогранулированных форм (рис. 21), а высокогранулированные формы характеризовались повышенной плотностью гранул в клетке. Все это может свидетельствовать о высокой функциональной активности эозинофилов

у лиц, применяющих системные кортикостероиды, о высокой вероятности их цитотоксического действия на слизистую оболочку (что реализуется в язвенно-деструктивных процессах).

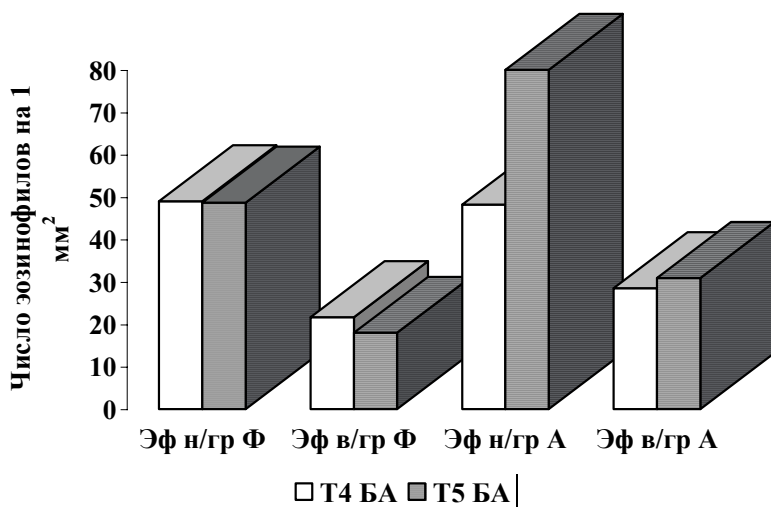


Рис. 21. Плотность распределения низкогранулированных (н/гр) и высокогранулированных (в/гр) эозинофилов в слизистой оболочке фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных негормонозависимой (Т4 БА) и гормонозависимой (Т5 БА) бронхиальной астмой ($p > 0,05$).

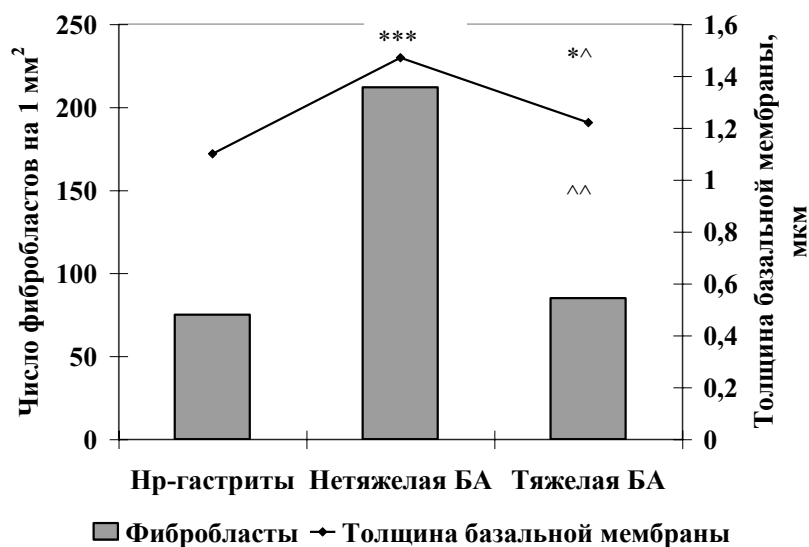


Рис. 22. Содержание фибробластов в собственной пластинке и толщина базальной мембраны покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных бронхиальной астмой легкой и средней тяжести (нетяжелая БА), тяжелой бронхиальной астмой и пациентов с Нр-ассоциированной гастроэнтерологической патологией.

*,*** - знаки статистической значимости различий между показателями больных с бронхиальной астмой и гастроэнтерологической патологией без атопии, $p < 0,05$; $p < 0,001$.

^,^^- знаки статистической значимости различий между показателями пациентов с тяжелой и нетяжелой бронхиальной астмой, $p < 0,05$; $p < 0,01$.

Морфологической особенностью тяжелой БА явилось также уменьшение числа стромальных клеточных элементов - клеток фибробластического ряда и макрофагов, а также толщины базальной мембраны покровно-ямочного эпителия желудка ($KW=11,22$; $p=0,004$) по сравнению с аналогичными показателями у больных нетяжелой астмой (рис. 22).

Полученный факт может свидетельствовать о существовании на ранних стадиях развития БА неких механизмов, способствующих пролиферации пула фибробластов и усиленной продукции ими вещества базальных мембран. Вероятно, это является одним из проявлений повышенной реактивности, имеющей место при астме, или приспособительной реакции, т.к. приводит к созданию определенного барьера для чужеродных агентов, образующихся в процессе пищеварения или хеликобактерной инвазии.

В то же время уменьшение толщины базальной пластинки, наблюдаемое при тяжелой БА, может способствовать повышению ее проницаемости и усилению миграции антигенов как из сосуда в межъямочную строму СОЖ, так и в обратном направлении – из околососудистого пространства в кровеносное русло. Нарушение барьерных свойств мембран может вносить свой вклад и в прогрессирование воспалительных и деструктивных процессов в СОЖ, а также в повышение общего уровня антигенов, что поддерживает или стимулирует аллергизацию.

Вероятно, в нарушении стромально-паренхиматозных взаимоотношений в СОЖ при астме существенное значение имеет длительная персистирующая хеликобактерная инфекция. В пользу этого предположения свидетельствуют отрицательные корреляции между толщиной базальной мембраны с одной стороны и степенью хеликобактерной инвазии, а также активностью возникающего при этом воспаления – с другой ($r=-0,74$; $p=0,02$).

Одной из структурно-функциональных особенностей СОЖ у больных БА явилось прогрессивно нарастающее с течением болезни нарушение надэпителиального слизистого слоя и слизепroduцирующей функции эпителия желудка. Гистохимические исследования выявили явное угнетение муцинообразования в покровно-ямочном эпителии, выразившееся в снижении синтеза кислых мукоидных веществ, обладающих протективными свойствами (табл. 6).

Таблица 6

Содержание нейтральных и кислых гликозаминогликанов и гликопротеинов (Гп) в покровно-ямочном эпителии желудка у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести, усл.ед., $M \pm m$

Показатели/ группы		Пациенты с бронхиальной астмой различной степени тяжести		
		Легкая (n=12)	Среднетяжелая (n=21)	Тяжелая (n=27)
Фундальный	Нейтральные Гп	0,090±0,009	0,093±0,010	0,078±0,013
	Кислые Гп, рН 2,5	0,102±0,013	0,078±0,012	0,081±0,009
	Кислые Гп, рН 1,0	0,105±0,015	0,079±0,009	0,068±0,006 *
Антральный	Нейтральные Гп	0,083±0,017	0,094±0,018	0,069±0,006
	Кислые Гп, рН 2,5	0,101±0,020	0,096±0,014	0,071±0,011
	Кислые Гп, рН 1,0	0,086±0,011	0,074±0,009	0,056±0,007 *

Примечание: * -знак достоверности различия между показателями больных легкой и тяжелой бронхиальной астмой ($p < 0,05$).

Показательно, что желудочная слизь пациентов с тяжелой БА характеризовалась более низкими, по сравнению с легкой астмой, гелеобразующими свойствами, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации галактозы и сиаловых кислот (табл. 7).

Таким образом, нарушение защитных свойств СО желудка и нарастание деструктивных процессов в ней являются маркерами тяжелой астмы.

Морфологическими предикторами тяжелого течения БА можно считать диффузное расселение Н. рylogi в слизистой оболочке, включая фундальный отдел желудка, высокую плотность воспалительного инфильтрата, в том числе, плазмоцитов и нейтрофилов, уменьшение толщины базальной мембраны эпителиального пласта, уменьшение продукции нейтральных и

сульфатированных гликопротеинов и снижение гелеобразующих свойств пристеночной слизи.

Таблица 7

Биохимический состав желудочной слизи у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести, $M \pm m$

Показатели/ группы	Пациенты с бронхиальной астмой различной степени тяжести		
	Легкая (n=4)	Среднетяжелая (n=8)	Тяжелая (n=11)
Гексозамины, мкмоль/мл	41,83±8,92	50,53±13,65	27,37±2,51
Фукоза, мкмоль/мл	58,94±9,93	78,83±20,36	48,50±5,42
Галактоза, мкмоль/мл	81,83±20,9	47,85±13,41	37,65±4,59 *
Сиаловые кислоты, мкмоль/мл	1,25±0,19	1,31±0,27	0,93±0,08
Сумма моносахаров, мкмоль/мл	183,84±31,46	178,52±41,25	114,46±10,65 *
Белок, мг/мл	3,08±0,55	5,74±1,17	5,18±0,85
Нуклеиновые кислоты, мг/мл	5,74±3,2	8,67±2,52	12,53±2,07
Активность пепсина, мкмоль/мл	18,47±8,86	19,32±7,34	9,43±2,79

Примечание: * - знак статистической значимости различий показателей больных легкой и тяжелой бронхиальной астмой ($p < 0,05$).

В целом, взаимоотношения между БА и патологией пищеварительного тракта можно оценить как взаимно отягощающие состояния. С одной стороны, наличие в организме системного атопического процесса предопределяет гиперреактивность лимфоидной ткани, в том числе, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-системы). Это подтверждается наличием лимфоплазмодитарной и эозинофильной инфильтрации в СО желудка больных БА, не инфицированных *H. pylori*, а

также усиленным воспалительным ответом на микробную колонизацию. В свою очередь, гиперергическая реакция на хеликобактериоз способствует более серьезному и быстрому нарушению слизистых барьеров и повышению аллергического фона в организме. Обострение хронического персистирующего хеликобактерного воспаления сопровождается также поступлением в системный кровоток многочисленных медиаторов, цитокинов и факторов роста, а также "активированных" лимфоцитов, что может инициировать или поддерживать патологические процессы в бронхах и вызывать приступы удушья.

На начальных стадиях развития БА изменения в СОЖ носят в большей степени компенсаторный характер: в ответ на хеликобактерную инвазию увеличивается вязкость желудочной слизи, происходит утолщение базальной мембраны эпителия и сосудов, появляются очаги кишечной метаплазии. Проявлениями усиленной реактивности служат наблюдаемая при легкой астме эозинофильно-тучноклеточная инфильтрация и увеличение продукции пепсина (табл. 6), что может стать причиной наблюдающихся у этих больных деструктивных изменений СОЖ.

Длительная персистенция *H. pylori* и пролонгированная воспалительная инфильтрация в СОЖ у больных ТБА приводит к более глубоким структурным и функциональным изменениям эпителиоцитов, угнетению в них процесса слизиобразования, истончению базальной пластинки эпителия. Все это значительно нарушает барьерные свойства слизистой оболочки, сопровождается массивным поступлением провоспалительных цитокинов и антигенного материала в кровоток.

Таким образом, *H. pylori* в СО гастроудоденальной зоны становится фактором отягощения БА. В пользу такого предположения свидетельствует сообщение S. Subramanian и соавт. [248] о результатах эрадикационной терапии хеликобактериоза у больных БА. Спирометрические исследования в течение 8 недель лечения выявили существенное улучшение респираторных показателей,

на основании чего авторы делают вывод о том, что антихеликобактерная терапия может приводить к улучшению контроля над астмой.

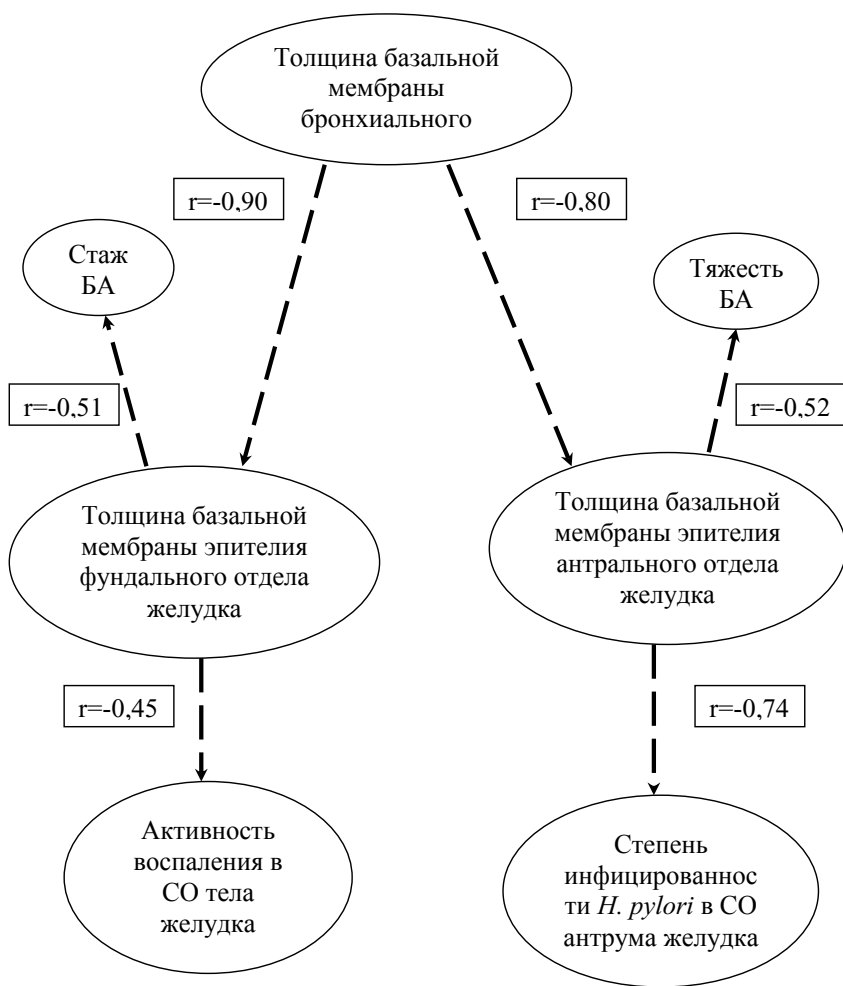
О сопряженности процессов, происходящих в желудочно-кишечной и респираторной системах при бронхиальной астме, могут свидетельствовать проведенные нами параллельные исследования гастробиоптатов и бронхобиоптатов у больных БА. Так, были получены тесные корреляционные связи между количеством дегранулированных эозинофилов, инфильтрирующих собственные пластинки СО бронхов и фундального отдела желудка ($r=0,596$; $p=0,03$). О том, что эти гранулоциты не только принадлежат к одной популяции, но и находятся в одинаковой фазе функциональной активности, продемонстрировала высокая степень связи между значениями средней плотности гранул в этих клетках ($r=0,894$; $p=0,01$).

Если исходить из того, что одним из признаков обострения бронхиальной астмы является увеличение числа эозинофилов в бронхиальной слизи, то прямые корреляции между количеством этих эффекторных клеток в мокроте и плотностью инфильтрата в СО фундального отдела желудка ($r=0,744$; $p=0,03$) свидетельствуют о параллелизме происходящих в слизистых оболочках бронхов и желудка процессах. В пользу такого утверждения свидетельствуют и связи между содержанием эозинофильных гранулоцитов в бронхиальном секрете и их числом в собственной пластинке слизистой оболочки ($r=0,783$; $p=0,02$) и внутри эпителия желудка ($r=0,533$; $p=0,03$).

Эозинофильная инфильтрация является обязательным признаком аллергического воспаления. Как свидетельствуют данные литературы, ее выраженность коррелирует с тяжестью заболевания [99,121], а тяжелая астма характеризуется высоким содержанием активированных эозинофилов не только в СО респираторного тракта, но и в бронхоальвеолярной жидкости и индуцированной мокроте [99,103,121,132,145]. При этом показано, что при тяжелой БА эозинофилия в СО бронхов сочетается с субэпителиальным фиброзом; об участии эозинофилов в структурной перестройке бронхов свидетельствует и увеличение при этом числа клеток, синтезирующих

индукторы фиброгенеза [57,78,144]. Сами эозинофилы отличаются способностью к продукции коллагеназы, участвующей в ремоделинге межклеточного вещества. Вероятно, с этим можно связать вышеобозначенные ассоциативные связи плотности распределения эозинофилов в СОЖ с наличием в ней атрофических и метапластических изменений. Эозинофильная инфильтрация сопровождает и один из главных морфологических критериев тяжести течения БА - утолщение базальной мембраны бронхиального эпителия.

Существуют клинико-морфологические свидетельства того, что чем толще ретикулярная часть базальной пластинки, тем тяжелее клинические проявления болезни [101,242]. В связи с этим весьма показательны тесные отрицательные ассоциации между величиной толщины базальной мембраны покровного эпителия бронхов и аналогичным показателем покровно-ямочного эпителия фундального ($r=-0,900$; $p=0,001$), а также антрального ($r=-0,800$; $p=0,005$) отделов желудка (рис. 22). Они не только демонстрируют, что утолщение lamina reticularis бронхиального эпителия происходит параллельно с уменьшением толщины подэпителиальной пластинки СО желудка, но и могут свидетельствовать о том, что оба показателя связаны с патогенезом бронхиальной астмы. Подтверждением являются отрицательные корреляции величины базальной мембраны покровного эпителия желудка с тяжестью течения БА и стажем заболевания (рис. 23). В связи с этим в механизме утяжеления БА может лежать нарушение барьерной функции желудочного эпителия, в частности, связанное с уменьшением толщины базальной пластинки, что усиливает аллергизацию организма.



— — — — — → Отрицательные корреляции

Рис. 23. Корреляционные зависимости между толщиной базальной мембраны бронхиального эпителия и морфологическими параметрами слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой.

Таким образом, морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке желудка нарастают по мере утяжеления БА, что позволяет судить о поражении желудка как об одном из предикторов тяжелой астмы.

Патогенетическую связь тяжелой БА и пищеварительного канала (СО желудка) можно представить в виде цепи следующих морфофункциональных нарушений (рис. 24). Аллергический характер воспалительных реакций в бронхиальных путях способствует активации MALT-системы и расселению эффекторных клеток в слизистые оболочки ЖКТ, что стимулирует функциональную активность паренхиматозных и стромальных клеток (слизеобразование, пепсиногенез, коллагеногенез) и усиливает интенсивность возникающих в СО пищеварительного тракта структурных и функциональных нарушений. Внешнее воздействие (хеликобактериоз) на СОЖ сопровождается гиперергическим воспалительным процессом, что способствует снижению протективных свойств СО (нарушению синтеза гликомуцинов и биохимического состава слези) и возникновению деструктивно-язвенных поражений. Это, в свою очередь, повышает поступление аллергенов и может стимулировать аллергическое воспаление в бронхах. Вовлечение кардиальной зоны желудка в Нр-ассоциированный воспалительный процесс способствует формированию гастроэзофагеального рефлюкса.

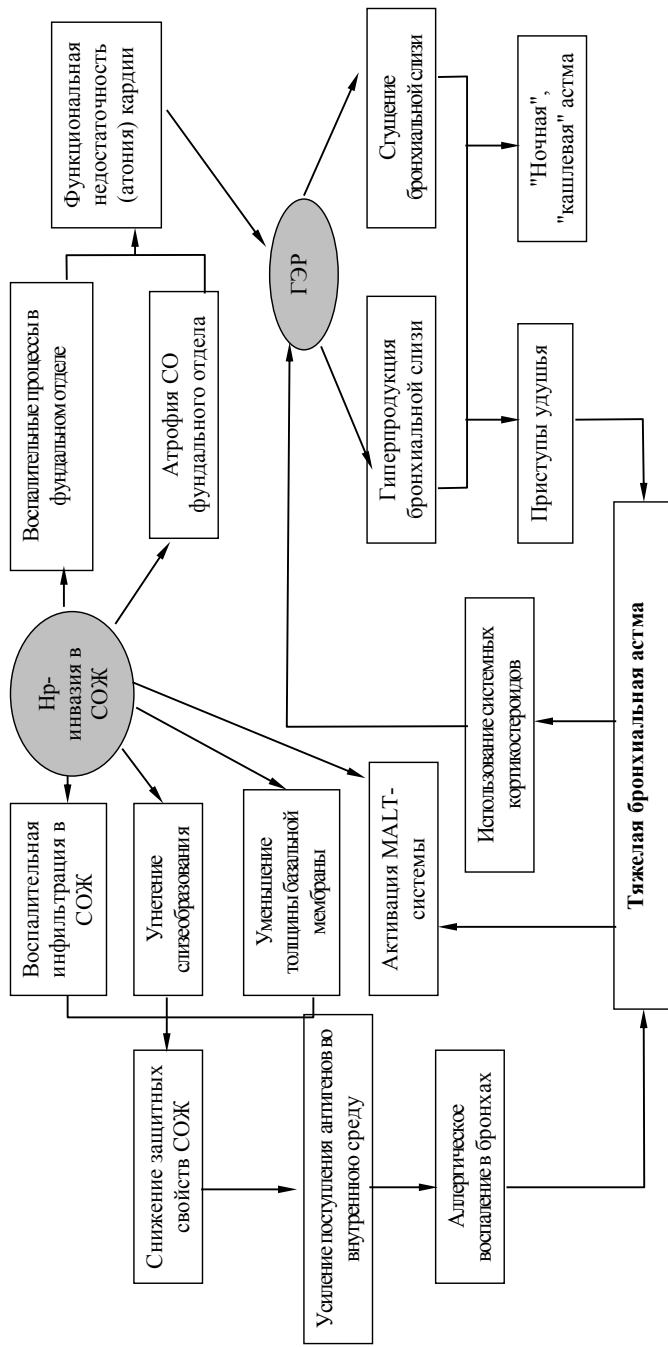


Рис. 24. Морфофункциональные аспекты сопряженности патологии верхних отделов пищеварительного тракта и бронхиальной астмы.

Гастроэзофагеальный рефлюкс как фактор отягощения бронхиальной астмы

Известен ряд факторов, активирующих или усиливающих симптомы БА. К ним относят ГЭР, риносинуситы, дисфункция голосовых связок, назальный полипоз и др. [20,30]. Одним из самых распространенных является желудочно-пищеводный заброс.

Сочетанию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и заболеваний дыхательной системы уделяется большое внимание. Под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью понимается хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого.

Как следует из литературы, триггерное влияние ГЭР опосредуется разными механизмами. С одной стороны, легочная симптоматика (кашель или приступы удушья) могут быть следствием рефлекторного ответа на раздражение желудочным содержимым вагусных рецепторов СО пищевода и передачей возбуждения по эфферентным парасимпатическим путям на бронхи [11,12,19,39,94,97,202]. С другой стороны, бронхопульмональные осложнения при ГЭР могут возникать при недостаточности и проксимального, и дистального пищеводного сфинктеров и микроаспирации рефлюктата в бронхиальное дерево [11,12,161].

Полагают, что БА, в свою очередь, может способствовать развитию рефлюксной болезни вследствие вторичных дистрофических изменений диафрагмы и расширения пищеводного отверстия; миопатическим эффектом обладают используемые при БА системные кортикостероиды и теофиллины [12,97,165].

Точной связи между ГЭР и ухудшением контроля над астмой не установлено. Во многих работах отмечается, что лечебные программы по компенсации ГЭР ведут к уменьшению как диспепсической, так и респираторной симптоматики: способствуют более благоприятному течению

БА, снижению потребности в антиастматических средствах, исчезновению ночных приступов удушья [7,12,18,97,170,206,240].

В ходе собственных исследований мы постарались оценить не только связь ГЭР с тяжестью течения БА, но и роль хеликобактериоза и Нр-ассоциированных воспалительных процессов в желудке в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также механизмы отягощающего действия желудочно-пищеводных забросов на течение астмы.

Результаты наших исследований показали, что эндоскопические признаки ГЭР (недостаточность кардии, дистальный эзофагит или грыжу пищеводного отверстия) определялись у 46,2% больных БА, большая часть из которых (62%) имела тяжелое течение заболевания. Эти показатели, в целом, не противоречат имеющимся в литературе сообщениям [8,30,35], хотя в некоторых из них содержатся данные о более высокой распространенности рефлюксной болезни - до 87% от всех страдающих астмой и до 100% среди лиц с тяжелой БА [110].

Оценка взаимосвязи ГЭР с бронхиальной астмой, проведенная нами посредством регрессионного анализа, подтвердила высокую степень сопряженности тяжелого течения заболевания с наличием желудочно-пищеводного заброса ($\chi^2=15,05$; $p=0,0005$; точный критерий Фишера ТКФ=0,0005). По нашим данным, недостаточность кардиального сфинктера и ГЭР значимо повышают шанс перехода легкой БА в тяжелую астму ($\chi^2=5,57$; $p=0,02$). Наличие ГЭР у больных среднетяжелой БА еще более усиливает возможность утяжеления заболевания ($\chi^2=6,61$; $p=0,01$; отношения шансов = 1:20).

Как показали проведенные исследования, наличие ГЭР у больных БА сочеталось с определенными морфофункциональными нарушениями слизистой оболочки желудка. В СО антрального отдела отмечалась более интенсивная хеликобактерная инфицированность и повышенная активность воспалительного процесса (рис.25), более высокие значения плотности клеточного инфильтрата и содержания эозинофильных гранулоцитов.

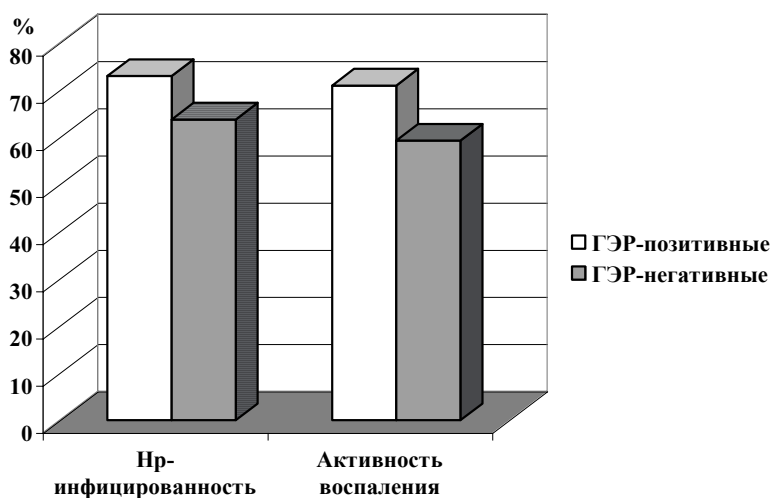


Рис. 25. Частота выявления высокой (2-3 степени) Hr-инфицированности и активности воспаления в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР-позитивные) и без него (ГЭР-негативные), ($p>0,05$).

В слизистой оболочке фундального отдела больных астмой, отягощенной ГЭР, чаще выявлялось обсеменение *H. pylori* (в 77% случаев, в 61% - при ГЭР-негативных состояниях), а также встречались атрофические изменения (31,7% и 20%, соответственно). Для ГЭР-позитивных больных БА оказалось характерным угнетение секреторной функции желудка, что нашло отражение в уменьшении содержания кислых и нейтральных мукоидных веществ в покровно-ямочных эпителиоцитах, снижении гликозилирования молекул Гп желудочной слизи и уменьшении активности пепсина (табл. 7).

Таблица 7

Биохимический состав желудочной слизи у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и без него, М±m

Показатели / группы	Пациенты с бронхиальной астмой	
	ГЭР-позитивные (n=9)	ГЭР-негативные (n=14)
Гексозамины, мкмоль/мл	37,5±11,3	46,1±7,9
Фукоза, мкмоль/мл	40,3±5,2	74,2±11,4*
Галактоза, мкмоль/мл	35,9±5,1	57,2±10,2
Сialовые кислоты, мкмоль/мл	0,883±0,095	1,273±0,159*
Сумма моносахаров, мкмоль/мл	102,3±10,9	178,7±24,7*
Белок, мг/мл	4,6±0,6	5,2±0,9
Нуклеиновые кислоты, мг/мл	9,5±1,6	10,9±1,8
Активность пепсина, мкмоль/мл	9,9±4,4	16,6±4,4

Примечание: * - знак статистической значимости различий показателей больных бронхиальной астмой в сочетании с ГЭР и без него ($p<0,05$).

Перечисленные различия между ГЭР-негативными и ГЭР-позитивными больными в большой степени перекликаются с тем, как отличаются между собой группы пациентов с тяжелой и нетяжелой астмой. Вероятно, определяется это, прежде всего, ассоциацией ГЭР с тяжелой БА. Однако признаки желудочно-пищеводного заброса диагностировались и у лиц с легкой и среднетяжелой формой астмы. В связи с этим мы решили проанализировать факторы, которые могли стать определяющими для его развития в каждой из групп.

Обобщение результатов показало, что в формировании ГЭР при БА легкой и средней степени тяжести (нетяжелой астме) определяющую роль играют воспалительные процессы, ассоциированные с хеликобактерной инфекцией, локализующиеся в фундальном отделе желудка. При утяжелении заболевания к этому присоединяются последствия интенсивной противовоспалительной, в том числе, гормональной терапии.

Действительно, наличие желудочно-пищеводного заброса у пациентов с легкой БА было ассоциировано с высокой плотностью воспалительного инфильтрата в СО антрума ($r=0,583$; $p=0,045$) и содержанием низкогранулированных эозинофилов в фундальной части желудка ($r=0,390$; $p=0,002$). При среднетяжелом течении БА недостаточность кардиального сфинктера сочеталась с увеличением хеликобактерной инвазии ($r=0,343$; $p=0,0001$) и плотностью воспалительного инфильтрата ($r=0,713$; $p=0,01$) в СО тела желудка.

В литературе появились сообщения о возможной роли хеликобактериоза в формировании рефлюкс-эзофагита и ГЭР. Имеются данные как о протективном влиянии *H. pylori* на СО пищевода, так и об инициации ими воспалительного процесса вследствие повреждения эпителия [95,174]. Имеются многочисленные сообщения о возрастании частоты симптомов ГЭРБ после успешной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Пытаясь объяснить данные факты, авторы выдвигали гипотезы о систематическом нарушении больными диеты после эрадикации и увеличении массы тела, что может способствовать расслаблению кардиального сфинктера, об увеличении секреции соляной кислоты на фоне обратного развития воспалительных и атрофических изменений СОЖ. Однако, имеются и противоположные данные – о снижении симптомов ГЭРБ после эрадикации *H. pylori*.

Единичные сведения о вкладе хеликобактерий в развитие ГЭР при астме также не однозначны - от отрицания [100] до возможности участия [248,172]. Тем не менее, допускается проникновение хеликобактерий на слизистую оболочку и обсеменение дистального отдела пищевода [95].

В свете вероятной роли Н. pylori в формировании недостаточности кардиального сфинктера следует избирательно относиться к выводам о наличии или отсутствии эффекта антирефлюксной терапии в течении БА, если больным не назначаются антибактериальные препараты. Так, не отмечено положительной динамики при тяжелой БА у детей после лечения ГЭРБ прокинетиками и ингибиторами протонной помпы.

Таким образом, результаты наших исследований могут стать подтверждением сопряженности ГЭР с хеликобактерным воспалением в желудке, а именно, в фундальной его части, примыкающей к кардии. Видимо, не случайно большинство отличающих БА признаков мы наблюдали в СО тела желудка. Особые клеточные и тканевые реакции в СО этих отделов, вероятно, формируют структурную основу, способствующую, наряду с другими факторами, формированию ГЭР.

Взаимосвязь хеликобактериоза с формированием недостаточности нижнего пищеводного сфинктера может быть опосредована и через развитие атрофических процессов, которые регистрировались в СО фундального отдела у больных БА с признаками ГЭР чаще, чем у ГЭР-негативных пациентов. Несомненную роль могли иметь трофические расстройства, сопровождающие хроническое хеликобактерное воспаление, способные вызывать также нарушение тонуса всех мышечных структур желудка, включая сфинктеры.

О преобладании атонических факторов в генезе гастроэнтерологических проявлений при БА сообщается в исследовании В.Л. Мартынова и соавт. [52]. В частности, такими причинами авторы объясняют высокую частоту регистрирующихся у больных астмой антрального рефлюкс-гастрита (78%), дуоденогастрального рефлюкса (58%), зияния привратника (17%).

Вышеобозначенные механизмы развития ГЭР имеют большое значение и при тяжелой форме БА. Однако, прогрессирование болезни и необходимость увеличения медикаментозной терапии в целях достижения оптимального контроля над заболеванием ставят на лидирующие позиции в формировании недостаточности кардиального сфинктера ятрогенные механизмы. В частности,

становление стойкой несостоятельности кардии, сопутствующей тяжелому течению астмы, может быть связано с миопатическим эффектом кортикостероидов [12,95,165], используемых в терапии тяжелой БА.

Подтверждением тому являются результаты проведенного нами регрессионного анализа: вероятность возникновения ГЭР была выше в 2,4 раза у тех больных БА, в базисной терапии которых используются системные кортикостероиды ($\chi^2=3,93$; $p=0,047$).

В нашей работе мы сделали попытку выяснения механизма индуцирования приступов удушья при гастроэзофагеальном рефлюксе. Для этих целей у больных БА были проведены исследования морфофункционального состояния слизистой оболочки бронхов, клеточного и биохимического состава индуцированной мокроты.

Проведенные исследования показали, что для больных БА, отягощенной желудочно-пищеводным забросом, характерны особые структурные перестройки в бронхиальной стенке, приводящие к усиленной продукции бронхиального секрета. К ним относится увеличение объема бронхиальных желез ($p=0,001$) в подслизистом слое и повышение объемной плотности бокаловидных клеток в покровном эпителии ($p=0,10$) (табл. 8).

Морфологически это проявлялось в виде бокаловидноклеточной (рис. 26) и железистой гиперплазии (рис. 27), расширения просветов слизистых желез, высокого эпителия в отделах с преимущественно серозным секретом и их обструкции (рис. 28, 29). При этом, параллельное гистологическое исследование бронхобиоптата и гастробиоптата у больного Б., имеющего эндоскопические признаки недостаточности кардии, показало, что гипертрофические разрастания бронхиальных желез (рис. 28, 29) сочетались у него с хеликобактерной инвазией и воспалительной инфильтрацией в СО желудка (рис. 11), что подтверждает вышеобозначенную связь хеликобактериоза с формированием недостаточности кардии.

Таблица 8

Морфометрическая характеристика бронхобиоптатов у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и без него, $M \pm m$

Показатели /группы	Пациенты с бронхиальной астмой	
	ГЭР-позитивные (n=12)	ГЭР-негативные (n=8)
Объемная плотность покрывного эпителия (V_v), $\text{мм}^2/\text{мм}^2$	0,12±0,01	0,08±0,01*
Объемная плотность реснитчатого эпителия ($V_{v_{рз}}$), $\text{мм}^2/\text{мм}^2$	0,04±0,01	0,025±0,004 *
Объемная плотность бокаловидных эпителиоцитов ($V_{v_{бс}}$), $\text{мм}^2/\text{мм}^2$	0,04±0,01	0,02±0,004
Относительный объем желез ($V_{v_{жел}}$), $\text{мм}^2/\text{мм}^2$, %	15,8±1,0	7,0±0,7***
Относительный объем соединительной ткани ($V_{v_{ст}}$), $\text{мм}^2/\text{мм}^2$, %	73,9±3,9	83,6±2,3
Высота эпителия ($H_э$), мм	0,07±0,01	0,05±0,01
Толщина базальной мембраны ($H_{бм}$), мм	0,005±0,001	0,003±0,0004
Толщина железистого слоя ($H_{жел}$), мм	0,46±0,04	0,40±0,06

Примечание: *, *** - знаки статистической значимости различий между показателями больных бронхиальной астмой в сочетании с ГЭР и без него ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

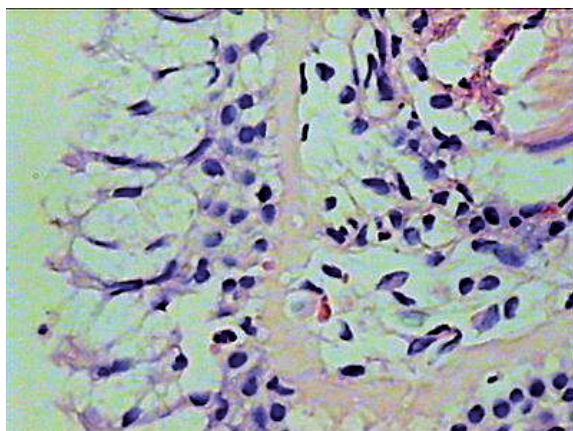


Рис. 26. Слизистая оболочка бронха больной Н., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом. Бокаловидноклеточная гиперплазия, подэпителиальный отек, смешанноклеточная инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином – эозином. Увеличение 370.

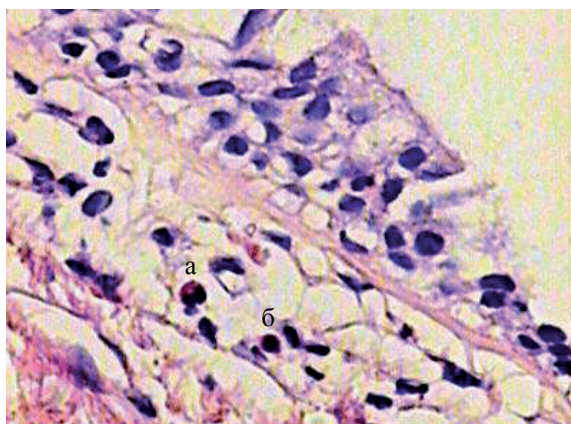


Рис. 27. Слизистая оболочка бронха больной Н., среднетяжелая бронхиальная астма в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом: подэпителиальная инфильтрация высокогранулированными (а) и дегранулированными (б) эозинофилами. Окраска гематоксилином – эозином. Увеличение 500.

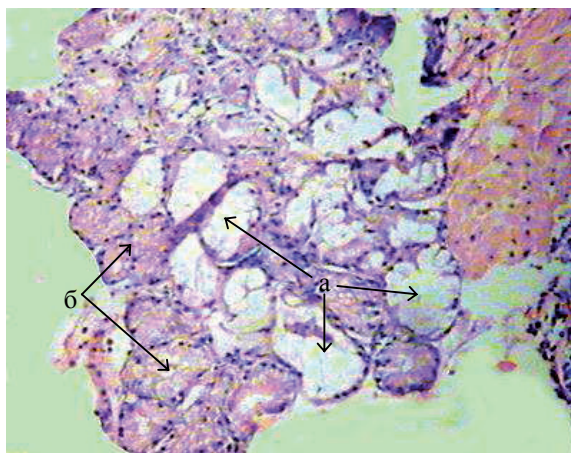


Рис. 28. Фрагмент стенки бронха больного Б., среднетяжелая бронхиальная астма с гастроэзофагеальным рефлюксом. Гиперплазия бронхиальных желез: слизистых (а) и желёз с преимущественно серозным секретом (б). Окраска гематоксилином – эозином. Увеличение 100.

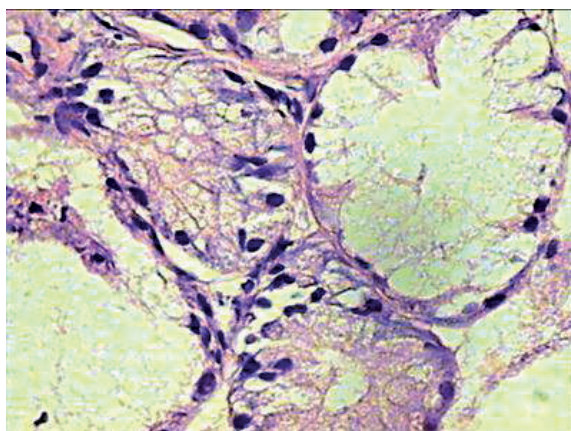


Рис. 29. Фрагмент предыдущего рисунка. Бронхиальные железы: просветы слизистых желез расширены; в серозных железах - высокий эпителий, просветы обтурированы секретом. Окраска гематоксилином – эозином. Увеличение 350.

Усиленное слизиобразование у больных с ГЭР сочеталось с продукцией более густой слизи, о чем свидетельствует более высокое, по сравнению с ГЭР-негативными пациентами, содержание гексозаминов и суммарной концентрации моносахаров в гидролизатах индуцированной мокроты (табл.9).

Таким образом, гиперпродукция слизи с усиленными вязко-эластическими свойствами приводит к возникновению у ГЭР-позитивных больных БА обтурирующих слизистых пробок и провоцированию симптомов удушья. Вероятно, образование густой бронхиальной слизи, а также увеличение частоты эпизодов ГЭР в ночное время, могут быть основными причинами того, что ГЭР-индуцированная астма проявляется в форме ночных приступов кашля или удушья.

Таблица 9

Биохимический состав бронхиальной слизи у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и без него $M \pm m$

Показатели/группы	Пациенты с бронхиальной астмой	
	ГЭР-позитивные (n=8)	ГЭР-негативные (n=7)
Гексозамины, мкмоль/мл	22,2±1,6	17,5±3,7*
Фукоза, мкмоль/мл	13,9±1,7	14,2±3,7
Галактоза, мкмоль/мл	69,3±9,3	48,8±5,6
Сиаловые кислоты, мкмоль/мл	2,81±0,54	1,76±0,26
Сумма моносахаров, мкмоль/мл	108,1±9,0	82,3±11,1*
Белок, мг/мл	8,5±0,9	7,1±0,8
Нуклеиновые кислоты, мг/мл	11,8±1,7	10,7±2,0

Примечание: * - знак статистической значимости различия показателей больных бронхиальной астмой с ГЭР и без него ($p < 0,05$).

Наличие гастроэзофагеального рефлюкса у больных БА не нашло отражения в явном изменении степени воспалительной инфильтрации в

бронхиальной стенке. Можно отметить у них более высокие, по сравнению с показателями "ГЭР-негативных" больных, значения суммарной клеточности инфильтрата (соответственно - $308,7 \pm 17,8$ в 1 мм^2 и $271,5 \pm 17,3$; $p=0,13$), обеспеченные повышенным числом макрофагов и лимфоцитов. Инфильтрация стенки бронхов гранулоцитами, в среднем, также не различалась, однако для больных с ГЭР были характерны более высокая насыщенность эозинофилов специфическими гранулами ($16,9 \pm 1,0$ - при наличии ГЭР, $11,7 \pm 0,11$ - у больных без ГЭР; $p=0,01$) и меньшее число дегранулированных форм (соответственно $56,7 \pm 4,5$ % и $71,5 \pm 2,1$ %; $p=0,06$) (рис. 27).

Исследование индуцированной мокроты, клеточный состав которой является отражением происходящих в стенке бронхов процессов, показало, что эозинофильные гранулоциты проникали в пристеночный слой бронхиальной слизи у больных БА в сочетании с ГЭР и без него примерно в равном количестве. Этот факт, так же как и наличие эозинофилов в СО бронхов, противоречит данным В. В. Laurie [208] об отсутствии эозинофилии легочной ткани у больных БА, ассоциированной с ГЭР. Возможно, правы исследователи, считающие, что усиления аллергического воспаления стоит ждать в периоды рефлюксных эпизодов: повышение содержания эозинофилов, супероксида и гистамина в лаважной жидкости они находили у больных с "ночной" астмой в утренние часы [104,206].

Цитологическое исследование бронхиальной слизи продемонстрировало, что для больных БА, отягощенной ГЭР, были характерны более низкие значения цитоза мокроты ($p=0,005$). Обеспечено это было меньшим содержанием альвеолярных макрофагов ($p=0,005$), а также лимфоцитов ($p=0,07$) и нейтрофилов ($p=0,10$) (табл. 10).

Такой феномен, возможно, связан с нарушением дренажной функции бронхов вследствие сгущения слизи и уменьшения поступления фагоцитов из респираторных отделов. Не исключена в связи с этим возможность разрушения клеток в пристеночном слое слизи.

Таблица 10

Цитологический состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и без него, $\cdot 10^6/\text{л}$, $M \pm m$

Показатели /группы	Пациенты с бронхиальной астмой	
	ГЭР-позитивные (n=40)	ГЭР-негативные (n=36)
Цитоз	1,36$\pm$0,09	1,70$\pm$0,10**
Макрофаги	0,70$\pm$0,06	0,94$\pm$0,06**
Нейтрофилы	0,35$\pm$0,03	0,40$\pm$0,03
Эозинофилы	0,14$\pm$0,02	0,12$\pm$0,02
Лимфоциты	0,11$\pm$0,01	0,16$\pm$0,01
Плоскоэпителиальные клетки	0,06$\pm$0,01	0,08$\pm$0,01

Примечание:**- знак статистической значимости различия между показателями больных с ГЭР и без него ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что существенную роль в развитии гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой играет хронический гиперергический Нр-ассоциированный воспалительный процесс в фундальном отделе желудка с вовлечением зоны кардиального отверстия пищевода. Возникающие при этом клеточные реакции значительно нарушают паренхиматозно-стромальные взаимоотношения и, в том числе, трофику, что ведет к функциональным расстройствам в регионе поражения. В области сфинктера эти нарушения могут возникать и в мышечном слое, приводя к изменению тонуса миоцитов дистального пищевода. Дистония и недостаточность кардиального сфинктера могут быть связаны и с атрофическими изменениями в слизистой оболочке кардии, в том числе, вызванными используемыми в базисной терапии БА системными кортикостероидами.

Эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса инициируют рефлекторный ответ на раздражение желудочным содержимым вагусных рецепторов СО пищевода и передачу возбуждения по эфферентным парасимпатическим путям в бронхи. Возникающая при этом стимуляция слизеобразования постепенно сменяется усиленной продукцией слизи, опосредуемой через гипертрофические разрастания железистой ткани и гиперплазию бокалоцитов, а также увеличение объема самих glanduloцитов. Структурные изменения сочетаются с нарушением самого процесса слизеобразования - синтезируются высокогликозилированные Гп. Образующаяся бронхиальная слизь отличается усиленными вязко-эластическими свойствами, что способствуют образованию обтурирующих пробок и провоцирует приступ удушья.

Морфологическими предикторами тяжелого течения БА можно считать диффузное расселение *H. pylori* и высокую плотность воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка, уменьшение продукции нейтральных и сульфатированных гликопротеинов и снижение гелеобразующих свойств пристеночной слизи, что существенно усиливает повреждение, а также способствует развитию недостаточности кардиального сфинктера. Формирование у больных БА стойких желудочно-пищеводных забросов инициирует структурные перестройки в бронхиальных путях. Полученные результаты позволяют предположить, что основой приступов удушья у больных БА, отягощенной наличием ГЭР, может быть рефлюксогенная стимуляция слизеобразования в бронхах, сменяющаяся в дальнейшем гиперплазией бронхиальных желез и бокаловидных клеток в покровном эпителии. Структурные изменения в стенке бронха у таких больных сопровождаются нарушением самого процесса муциногенеза, что способствует образованию обтурирующих пробок. Таким образом, структурно-функциональные изменения в бронхах, возникающие в процессе ГЭР, становятся частью ремоделирования бронхов и могут стать реальной основой формирования тяжелой астмы.

Заключение

Структурно-функциональные исследования показали взаимозависимость нарушений в бронхиальных путях и верхних отделах пищеварительного канала при бронхиальной астме. Степень выраженности повреждения слизистой оболочки желудка коррелирует с тяжестью течения БА. Морфологическими предикторами тяжелого течения БА можно считать диффузное расселение Н. pylori и высокую плотность воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка, уменьшение продукции нейтральных и сульфатированных гликопротеинов и снижение гелеобразующих свойств пристеночной слизи, что существенно усиливает повреждение, а также способствует развитию недостаточности кардиального сфинктера. Формирование у больных БА стойких желудочно-пищеводных забросов инициирует структурные перестройки в бронхиальных путях.

Полученные результаты позволяют говорить о тесной связи БА и ГЭР. Основой приступов удушья у больных БА, отягощенной наличием ГЭР, может быть рефлексогенная стимуляция слизиобразования в бронхах, сменяющаяся в дальнейшем гиперплазией бронхиальных желез и бокаловидных клеток в покровном эпителии. Структурные изменения в стенке бронхов у таких больных сопровождаются нарушениями самого процесса муциногенеза – продукцией высокогликозилированных гликопротеинов, что способствует усилению вязкости и образованию обтурирующих пробок.

Структурно-функциональные изменения в бронхах, возникающие в процессе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, становятся частью ремоделирования бронхов и могут стать реальной основой формирования тяжелой астмы.

Значимыми тканевыми маркерами ремоделирования бронхов при тяжелой бронхиальной астме являются атрофия эпителия в сочетании с фиброзными изменениями слизистой оболочки и утолщением базальной пластинки. Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе структурной перестройки бронхов, связаны с формированием эозинофильного

и нейтрофильного воспаления, приводящего к клиническому утяжелению течения астмы.

Литература

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. - М. : Медицина, 1990. - 384.
2. Аксенов, О. С. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* при язвенной болезни и ее влияние на структурное состояние слизистой оболочки желудка / О. С. Аксенов, В. В. Молчанов, Л. С. Хабин // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 2000. - Т. 10, № 3. - С. 17 - 19.
3. Аруин, Л. И. Апоптоз в механизме поражений желудка, обусловленных влиянием *Helicobacter pylori* / Л. И. Аруин // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 1999. - Т. 9, № 2. - С. 26 - 30.
4. Аруин, Л. И. Инфекция *Helicobacter pylori* канцерогенна для человека / Л. И. Аруин // Арх. патологии. - 1997. - Т. 59, № 3. - С. 74 - 78.
5. Аруин, Л. И. Метод оценки обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* / Л. И. Аруин, В. А. Исаков // Арх. патологии. - 1995. - № 3. - С. 75 - 76.
6. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. - М.: Триада-Х, 1998. - 496 с.
7. Арутюнов, А. Г. Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы / А. Г. Арутюнов, С. Г. Бурков, Е. П. Щерба // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2004. - № 2. - С. 5 - 9.
8. Барламов, П. Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме / П. Н. Барламов // Пульмонология. - 2003. - № 2. - С. 90 - 93.
9. Бейтуганова, И. М. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма / И. М. Бейтуганова, А. Г. Чучалин // Рус. мед. журн. - 1998. - Т. 17, № 6. - С. 1102 - 1108.

- 10.Бейтуганова, И. М. Сочетание бронхиальной астмы с рефлюкс-эзофагитом и язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, особенности диагностики, клиники, лечения / И. М. Бейтуганова, А. Г. Чучалин, Н. А. Колганова // Сборник резюме 1 Нац. конф. росс. ассоц. аллергологов и клинических иммунологов. - М. - 1997. - С. 676.
- 11.Белова, Е. В. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Е. В. Белова, Я. М. Вахрушев // Тер. архив. - 2002. - № 2. - С. 17 - 20.
- 12.Бронхопульмональные и ларингеальные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и лечение / Б. С. Корняк, В. А. Кубышкин, Т. Г. Чернова, Р. Х. Азимов // Эксп. и клин. гастроэнтерология. - 2003. - № 1. - С. 33 - 38.
- 13.Бузун, Г. А. Определение белка в растениях с помощью амидо-черного / Г. А. Бузун, К. М. Джемухадзе, Л. Ф. Милешко // Физиология растений. - 1982. - Т. 29, вып. 1. - С. 198 - 204.
- 14.Быков, В. Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / В. Л. Быков. - СПб. : СОТИС, 1998. - 518 с.
- 15.Васильев, Ю. В. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* / Ю. В. Васильев, В. С. Беляева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 28–36.
- 16.Ведение больных с неконтролируемой бронхиальной астмой : Пособие для врачей / Б. Т. Серых, Л. М. Огородова, Б. В. Головачев и др. - Томск : Печатная мануфактура, 2002. - 35 с.
- 17.Вирусно-бактериальный дисбиоз и клинико-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме / Е. О. Балкарова, А. Г. Чучалин, И. М. Грачева и др. // Пульмонология. - 1998. - № 2. С. 47 - 53.
- 18.Влияние гастроэзофагеального рефлюкса и тревожных депрессивных состояний на течение бронхиальной астмы / Э. И. Белобородова, Г. М.

- Чернявская, Е. В. Плеханова и др. // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. - 1999. - № 8,9. - С. 93.
19. Внелегочная патология у больных бронхиальной астмой (клинико-морфологические аспекты) / М. М. Кириллов, Т. Т. Шаповалова, М. М. Шашина и др. // Пульмонология. - 2000. - № 3. - С. 50 - 53.
20. Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта при хронических легочных заболеваниях / Е. В. Климанская, С. И. Эрдес, Ф. С. Возжаева и др. // Педиатрия. - 1997. - № 1. - С. 12 - 14.
21. Галанкин, В. Н. Изменение гастродуоденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких / В. Н. Галанкин, М. З. Жиц, В. К. Федотов // Арх. патологии. - 1985. - № 11. - С. 84 - 89.
22. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма у детей / Д. С. Фуголь, Ю. Ф. Лобанов, О. Ю. Белова и др. // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. - 2004. - № 18. - С. 92 - 94.
23. Геллер, Л. И. Тонус сфинктеров пищевода у больных бронхиальной астмой / Л. И. Геллер, Т. П. Глинская, В. Ф. Петренко // Клиническая медицина. - 1986. - № 12. - С. 39 - 41.
24. Генотипирование *Helicobacter pylori* / И. В. Маев, Е. С. Вьючкова, Л. В. Кудрявцева, Е. Г. Петрова // Клиническая медицина. - 2004. - № 7. - С. 4 - 9.
25. Геренг Е.А., Селиванова П.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов у больных различными формами тяжелой бронхиальной астмы // Сибирский консилиум. - № 7. - 2007. - С. 30-31
26. Геренг Е.А., Плешко Р.И., Кобякова О.С. Морфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов у больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой // Морфология. - № 3. - 2008. - с. 32-33
27. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. - 2002. - 160 с.
28. Голофеевский, В. Ю. Сочетанная окраска цитологических срезов основным коричневым и прочным зеленым / В. Ю. Голофеевский, С. Г.

- Щербак // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии. - 1987. - Т. 92, №4. - С. 101 - 102.
29. Денисов, М. Ю. Реактивность и функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с атопическим дерматитом / М. Ю. Денисов, Л. Ф. Казначеева, А. В. Молокова // Аллергология. - 1999. - № 2. - С. 7 - 9.
30. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой / Е. В. Гембицкий, С. М. Кириллов, А. В. Ломоносов и др. // Клиническая медицина. - 2000. - № 3. - С. 54 - 57.
31. Зайцева, К. К. *Helicobacter pylori* в пато- и морфогенезе хронического гастрита и язвенной болезни / К. К. Зайцева // Арх. патологии. - 1991. - Т. 53, № 2. - С. 72 - 75.
32. Защитные свойства слизи и слизистой оболочки желудка / Е. В. Коломиец, М. Б. Рудь, И. Е. Трубицина, Ю. В. Васильев // Эксп. и клин. гастроэнтерология. - 2003. - № 5. - С. 148.
33. Зверков, И. В. *Helicobacter pylori*, эндокринные клетки слизистой оболочки желудка и их функция при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Зверков, В. А. Исаков, Л. И. Аруин // Арх. патологии. - 1996. - Т. 58, № 1. - С. 33 - 37.
34. Зуга, М. В. Тучные клетки и их значение в физиологии и патологии легких / М. В. Зуга, В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Тер. архив. - 1999. - Т. 71, № 3. - С. 76 - 80.
35. Изменения в органах гастро-дуоденальной системы у больных бронхиальной астмой / Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Е. В. Плеханова, Р. А. Поздняков // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. - 2000. - № 10, 11. - С. 205 - 206.
36. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина, Т. И. Серова и др. // Тер. архив. - 2003. - Т. 75, № 2. - С. 7 - 9.

- 37.Исаков, В. А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В. А. Исаков // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - Т. 12, № 6. - С. 82 - 86.
- 38.Калинина, Е. П. Атопический синдром у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. П. Калинина. - Москва, 1996. - 24 с.
- 39.Клинические и патоморфологические аспекты гастроинтестинальной гиперреактивности у детей с атопическим дерматитом / М. Ю. Денисов, В. А. Шкурупий, Л. Ф. Казначеева, А. П. Надеев // Аллергология. - 2001. - № 2. С. 12 - 16.
- 40.Клиническое значение исследования экспрессии гена IL-5 при бронхиальной астме / А. Э. Сазонов, Л. М. Огородова, О. С. Кобякова и др. // Пульмонология. - 2004. - № 4. - С. 6 -10.
- 41.Козлова, Н. Н. Иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* [Текст] / Н. Н. Козлова, В. Д. Прокопенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 58–62.
- 42.Кононов, А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней [Текст] / А. В. Кононов // Архив патологии. - 2006. – Т. 68, вып. 5. – С. 3–10.
- 43.Кононов, А. В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при *Helicobacter pylori*-инфекции [Текст] / А. В. Кононов // Архив патологии. – 2009. – Т. 71 (5). – С. 57–63.
- 44.Кононов, А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori* – ассоциированных болезней / А.В. Кононов // Арх. патологии. - 2006. - №6. - С. 3-10.
- 45.Корабельников, Д. И. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения / Д. И. Корабельников, А. Г. Чучалин // Пульмонология. - 2002. - № 5. - С. 87 - 92.
- 46.Кривова, Н. А. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение / Н. А. Кривова, Г. Ц. Дамбаев, В. Е. Хитрихеев. - Томск. : МГП РАСКО, 2002. - 315 с.

- 47.Критский, Г. А. Диагностика радиационного поражения по анализу нуклеиновых кислот крови / Г. А. Критский, С. В. Александров // Биохимические методы. - М., 1980. - С. 118 - 121.
- 48.Лилли, Р. Патологогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. - М. : Мир, 1969. - 645с.
- 49.Лобанов, Ю. Ф. Особенности течения и исходы эрозивного гастродуоденита у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. Ф. Лобанов. - Томск, 2004. - 43 с.
- 50.Маев И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Иммунология. 2008. №8. С. 4-11.
- 51.Маев, И. В. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких / И. В. Маев, Л. П. Воробьев, Г. А. Бусарова // Пульмонология. - 2002. - № 4. - С. 85 - 92.
- 52.Мартынов, В. Л. Недостаточность баугиниевой заслонки как фактор патогенеза бронхиальной астмы / В. Л. Мартынов, А. В. Клеменов // Пульмонология. - 2004. - № 4. - С. 21 - 24.
- 53.Морозов, И. А. О возможности инвазии *Helicobacter pylori* в собственную пластинку слизистой оболочки желудка / И. А. Морозов // Арх. патологии. - 1994. - Т. 56, № 3. - С. 19 - 22.
- 54.Морозов, И. А. Проблемы морфологической диагностики *Helicobacter pylori* в желудке / И. А. Морозов // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - Т. 9, № 2. - С. 46 - 48.
- 55.Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.В. Маркелова, А.Г. Шиманская // Архив патологии. 2011. Т.73, №3. С. 26-31.
- 56.Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко и др. // Бюлл. сибирской медицины. 2009. №3 С. 11-16.

- 57.Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко и др. // Пульмонология. 2009. №4. С. 64-68.
- 58.Морфофункциональная характеристика эозинофилов крови у больных atopической бронхиальной астмой / Е.А. Геренг, Р.И. Плешко, И.В. Суходоло и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2001, приложение 1. – С 107-109.
- 59.Невзорова, В. А. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме / В. А. Невзорова, Т. Н. Суворенко, Е. Н. Коновалова // Тер. архив. - 2001. - Т. 73, № 12. - С. 92 - 96.
- 60.Новиков, В. Д. Оценка взаимоотношений структуры и функции с позиции функциональных систем / В. Д. Новиков // Морфология. - 2002. - Т. 122, № 5. - С. 19 - 24.
- 61.Нойберг, А. Методы количественного и качественного анализа углеводных компонентов / А. Нойберг, Р. Д. Маршалл // Гликопротеины / Под ред. А. Готтшалка. - М. : Мир, 1969. - Т. 1. - С. 195- 238.
- 62.О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме и крапивнице / Е. П. Калинина, Н. А. Колганова, И. Е. Фурман и др. // Пульмонология. - 1994. - № 4. С. 37 - 42.
- 63.Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны / В. И. Немцов, Р. А. Александрова, М. Я. Магидов и др. // Аллергология. - 2002. - № 4. - С. 18 - 22.
- 64.Островский, И. И. Роль хеликобактериоза в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки / И. И. Островский // Тер. архив. - 1998. - Т. 70, № 2. - С. 73 - 76.
- 65.Остроносова, Н. С. Содержание гистамина и серотонина в крови при бронхиальной астме / Н. С. Остроносова // Пульмонология. - 2002 (приложение). - С. 67.

66. Павлова, Н. Н. Изменение характеристик желудочной слизи и системы антиоксидантной защиты организма при предопухолевых заболеваниях и раке желудка : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Н. Павлова. - Томск, 2004. - 18 с.
67. Плешко Р.И., Суходоло И.В., Плешко С.Б. Изменение паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в слизистой оболочке желудка как фактор утяжеления бронхиальной астмы // Морфология. 2008. № 3. С. 107-108.
68. Плешко Р.И., Суходоло И.В., Чернявская Г.М. *Helicobacter pylori* и гиперергические реакции слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой // Морфология. 2008. № 3. С. 89-90.
69. Полиморфизм генов IL-1 β , антагониста его рецепторов и фенотип воспалительной реакции слизистой оболочки желудка при хеликобактерной инфекции / А.В. Кононов, Е.Г. Поморгайло, М.Л. Филиппенко и др. // Молекулярная медицина. 2010. № 1. С. 42-45.
70. Полиморфизм C-703T-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников / Л. М. Огородова, В. П. Пузырев, О. С. Кобякова и др. // Пульмонология. - 2003. - № 5. - С. 31 - 34.
71. Проблемы и перспективы исследований инфекции *Helicobacter pylori* / Л.Б. Лабезник, И.А. Морозов, А.А. Ильченко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 4-14.
72. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - М. : Изд-во Медиа Сфера, 2002. - 305 с.
73. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, А.Г. Шиманская и др. // Архив патологии. 2011. Т. 73, №4. С. 52-56.

74. Сальников, А. В. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка и надэпителиального слизистого слоя при *Helicobacter pylori*-инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Сальников. - Томск. - 1999. - 23 с.
75. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Т. А. Федорова, Л. Ю. Спирина, Н. Е. Чернеховская и др. // Клиническая медицина. - 2003. - № 10. - С. 31 -33.
76. Состояние защитного слизистого барьера у больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / О. А. Павленко, А. В. Самойлова, Н. А. Кривова и др. // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. - 2004. - № 18. - С. 49 - 50.
77. Состояние слизеобразующего аппарата желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при гастродуоденальной патологии (по данным лектиновой гистохимии) / С. А. Степанова, Т. Ю. Гроздова, С. А. Кучук, Ю. В. Черненко // Арх. патологии. - 1994. - Т. 56, № 3. - С. 36 - 38.
78. Сравнительная ультраструктурная характеристика слизистой оболочки бронхов при различных типах воспаления / Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Плешко и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. Т. 37, № 1. С. 70-73.
79. Структурно-функциональная организация защитного слизистого барьера пищеварительного тракта / Н. А. Кривова, Т. И. Селиванова, Т. А. Лаптева и др. // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1996. - Т. 6, № 3. - С. 9 - 11.
80. Структурно-функциональная характеристика и роль эозинофилов в патогенезе и лечении бронхиальной астмы / Э. Х. Анаев, А. Л. Черняев, А. Р. Татарский, Л. М. Воронина // Пульмонология. - 1994. - № 4. - С. 82 - 85.

81. Тяжелая бронхиальная астма у детей: факторы риска, течения / Л. М. Огородова, Ю. А. Петровская, Е. М. Камалтынова и др. // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 68 - 71.
82. Фассахов, Р. С. Роль эозинофилов при бронхиальной астме / Р. С. Фассахов, С. В. Бойчук, И. М. Рахматулин // Тер. архив. - 1992. - № 1. - С. 147 - 151.
83. Хаитов, Р. М. Особенности функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Аллергия, астма и клин. иммунология. - 1998. - № 4. - С. 1 - 7.
84. Хомерики С.Г. *Helicobacter pylori* – индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка: традиционные представления и новые данные / С.Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 37-46.
85. Хомерики, С. Г. Процессы регенерации в слизистой оболочке желудка и канцерогенез / С. Г. Хомерики // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - Т. 11, № 2. - С. 17 - 23.
86. Худайберганава, Л. Х. Сравнительный анализ патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите с разной степенью колонизации *Helicobacter pylori* / Л. Х. Худайберганава, Г. А. Лапий, А. К. Долговых // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. - 2004. - № 18. - С. 57 - 59.
87. Чамсутдинов, Н. У. Состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой / Н. У. Чамсутдинов, А. А. Абусуев, М. - Р. Г. Атаев // Пульмонология. - 2002 (приложение). - С. 32.
88. Черногорюк, Г. Э. Эозинофилия при хроническом описторхозе как фактор риска эрозивно-язвенной патологии желудка и воспалительных заболеваний бронхо-легочной системы (клинико-морфологические

- аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. Э. Черногорюк. - Томск, 2002. - 47 с.
- 89.Чернявская, Г. М. Поражение гастро-дуоденальной системы при бронхиальной астме (клинические и патоморфологические аспекты) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. М. Чернявская. - Томск, 2004. - 57с.
- 90.Чучалин, А. Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания / А. Г. Чучалин // Тер. архив. - 2003. - Т. 75, № 3. - С. 5 - 15.
- 91.Чучалин, А. Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, И. В. Смоленов // Пульмонология. - 2003. - № 5. - С. 88 - 96.
- 92.Чучалин, А. Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин // Тер. архив. - 2001. - Т. 73, № 3. - С. 5 - 9.
- 93.Шапорова, Н. Л. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения / Н. Л. Шапорова, М. А. Петрова, В. И. Трофимов // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С. 108 - 113.
- 94.Шептулин, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего (памяти А. Л. Гребнева) / А. А. Шептулин // Клин. медицина. - 2003. - № 6. - С 4 - 8.
- 95.Шептулин, А. А. Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в ходе Европейской гастроэнтерологической недели / А. А. Шептулин, О. А. Марданова // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - Т. 14, № 2. - С. 88 - 92.
- 96.Широкова, Н. Ю. Некоторые критерии оценки гастродуоденальной слизистой оболочки с позиций клеточно-дифференциального анализа / Н. Ю. Широкова, П. П. Потехин, С. Н. Саркалов // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. - 2003. - № 16, 17. - С. 63 - 65.
- 97.Шмелев, Е. И. Эффективность лечения гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой / Е. И. Шмелев, А. В. Медведев // Пульмонология. - 2003. - № 1. - С. 46 - 51.

- 98.Шубич, М. Г. Особенности фундальных желез млекопитающих / М. Г. Шубич, А. А. Фишер, Л. М. Лазарева // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1984. - № 4. - С. 59 - 67.
- 99.Эрдес, С. И. Механизмы формирования и развития патологии органов пищеварения у детей с хроническими заболеваниями легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. И. Эрдес. - Москва, 2002. - 50 с.
100. Abnormal acid reflux in asthmatic patients in a region with low GERD prevalence / J. Y. Hsu, H. C. Lien, C. S. Chang, G. H. Chen // J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 40, N 1. - P. 11- 15.
101. Activated T cells and eosinophilia in bronchial lavages from subjects with asthma correlated with disease severity / C. Walker, M. K. Kaegi, P. Braun, K. Blaser // J. Allergy Clin. Immunol. - 1991. - Vol. 88. - P. 935 - 942.
- 102.Airway and systemic inflammation in obese children with asthma / M. Jensen, P. Gibson, C. Collins, L. Wood // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42 (4). P. 1012-1019.
103. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma / N. Carroll, S. Carello, C. Cooke, A. James // Eur. Respir. J. 1996. Vol. 9. P. 709-715.
104. Airways inflammation in nocturnal asthma / R. J. Martin, L. C. Cicutto, H. R. Smith et al. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1991. - Vol. 143. - P. 351 - 357.
105. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease / A. Chetta, A. Foresi, M. Donno et al. // Chest. - 1997. - Vol. 111. - P. 852 - 857.
106. Allen, A. Mucus and Helicobacter pylori / A. Allen, J. Newton. L. Oliver // J. Phisiol. Pharmacol. - 1997. - Vol. 48, N 3. - P. 297 - 305.
107. Allen, A. Structure of gastrointestinal mucus glycoproteins and the viscosity and gel-formation properties of mucus / A. Allen // Brit. Med. Bull. - 1978. - Vol. 34. - P. 28 - 33.

108. Alveolar tissue inflammation in asthma / M. Kraft, R. Djukanovich, S. Wilson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 152. - P. 1505 - 1510.
109. Association of *H.pylori* cagA and vacA genotypes and IL-8 polymorphism with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases / E. Kamali-Sarvestani, A. Bazargani, M. Masoudian [et al.] // *World Journal Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 12 (32). - P. 5205-5210.
110. Atrophic changes of gastric mucosa caused by *Helicobacter pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults / M. Asaka, M. Kato, M. Kudo et al. // *Helicobacter.* - 1996. - Vol. 1. - P. 52 - 56.
111. Audibert, C. Implication of the structure of the *Helicobacter Pylori* Cagpathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion / C. Audibert, C. Burucoa, B. Janvier // *Infection and Immunity.* - 2001. - Vol. 69, № 3. - P. 1625-1629.
112. Ayres J. G. Esophageal reflux and asthma / J. G. Ayres // *Monaldi Arch. Chest Dis.* - 1995. - Vol. 50, N 6. - P. 469 - 471.
113. Basophiles, eosinophils, and IL4 mRNA-positive cell numbers increase in the bronchial mucosa of atopic asthmatics 24 hours after segmental bronchial allergen challenge / A. A. Irani, K. T. Nouri-Aria, M. R. Jacobson et al. // *J. Allergy and Clin. Immunol.* - 2000. - Vol. 105, N 1, Pt 2. - P 281.
114. Beeh, K. M. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals / K. M. Beeh, M. Ksoll, R. Buhl // *Eur. Respir. J.* - 2000. - Vol. 16. - P. 609 - 614.
115. Bell, A. E. Functional interaction of gastric mucus glycoprotein / A. E. Bell, A. Allen, E. R. Morris, S. B. Ross-Murphy // *Int. J. Biol. Macromol.* - 1984/- Vol. 6. - P. 309 - 315.
116. Bell, A. E. The structure of native gastric mucus gel / A. E. Bell, A. Allen, E. Morris // *Biochem. Soc. Trans.* - 1980. - Vol. 8. - P. 716 - 723.
117. Blix, G. The determination of hexosamines according to Elson and Morgan / G. Blix // *Acta Chemia Scand.* - 1948. - Vol. 2, N 5. - P. 467 - 473.

118. Bourdin A. Clustering in asthma: why, how and for how long? / A. Bourdin, P. Chané / Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41 (6). P. 1247-1248.
119. Breakdown of gastric mucus in presence of *Helicobacter pylori* / R. L. Sidebotham, J. J. Batten, Q. N. Karim et al. // J. Clin. Pathol. - 1991 Jan. - Vol. 44, N 1. - P. 52 - 57.
120. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids / S. E. Wensel, S. J. Szefer, D. Y. Leung et al. // Am J. Respir. Crit Care Med. - 1997. - Vol. 156, Pt 1. - P. 737 - 743.
121. Carpon, M. Eosinophils: receptors and mediators in hypersensitivity / M. Carpon // Clin. Exp. Allergy. - 1989. - Vol. 19. - P. 3 - 8.
122. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy / C. Bonder, W. J. Anderson, T. S. Reid et al // Thorax. - 2000. - Vol. 55. - P. 383 - 387.
123. Chung K.F. Difficult/therapy-resistant asthma // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 13. P. 1198-1208.
124. Classification and grading of gastritis / M. Dixon, R. Genta, J. Yardley et al. // Am. J. Surg. Pathol. - 1996. - Vol. 20. - P. 1161 - 1181.
125. Contraction of human bronchial smooth muscle caused by activated human eosinophils / K. F. Rabe, N. M. Munoz, A. J. Vita et al. // Am J. Physiol. - 1994. - Vol. 267. - P. 2316 - 2324.
126. Correa, P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis / P. Correa // Am. J. Surg. Pathol. - 1995. - Vol. 19. - P. 37 - 43.
127. Cremonini, F. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis / F. Cremonini, A. Gasbarrini // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2003. - Vol. 15, N 6. - P. 635 - 636.
128. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection / R. Rad, A. Dossumbekova, B. Neu [et al.] // Gut. - 2004. - Vol. 53. - P. 1082-1089.

129. Cytokines in symptomatic asthma airways / D. H. Broide, M. Lotz, A. J. Cuomo et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1991. - Vol. 89. - P. 958 - 967.
130. Dekigai, H. Mechanism of *Helicobacter pylori* associated gastric mucosal injury / H. Dekigai, M. Murakami, T. Kita // *Dig. Dissci.* - 1995. - Jun., Vol. 40, N 6. - P. 1332 - 1339.
131. Delaney, B. C. Role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease: implications for primary care of a revolution in management of dyspepsia / B. C. Delaney // *Br. J. Gen. Pract.* - 1995 Sept. - Vol. 45, N 398. - P. 489 - 494.
132. Denburg, J. A. The origins of basophils and eosinophils in allergic inflammation / J. A. Denburg // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1998. - Vol. 102. - P. 74 - 76.
133. Differential Effects of Multiplicity of Infection on *Helicobacter pylori*-Induced Signaling Pathways and Interleukin-8 Gene Transcription [Text] / B. Ritter, P. Kilian, M. R. Rebol [et al.] // *The Journal of Clinical Immunology.* - 2011. - Vol. 31 (1). - P. 60-68.
134. Dische, Z. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination / Z. Dische, L. B. Shettles // *J. Biol. Chemistry.* - 1948. - Vol. 175, N 2. - P. 595 - 603.
135. Dixon, M. F. Histological classification of gastritis and *Helicobacter Pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis / M.F. Dixon, R.M. Genta, J.H. Yardley // *Helicobacter.* - 1997. - Vol. 2 (Suppl. 1). - P. S17-24.
136. Donald Y.M. Steroid-Unresponsive Asthma // *Semin Respir Crit Care Med.* - 2002. - Vol. 23. - P. 387-398.
137. Down-regulation of Bcl-2 is mediated by NF- κ B activation in *Helicobacter pylori*-induced apoptosis of gastric epithelial cells [Text] / S. H. Chu, J. W. Lim, D. G. Kim [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* - 2011. - Vol. 46, № 2. - P. 148-155.

138. Drazek, E. Cloning and characterization of hemolytic genes from *Helicobacter pylori* / E. Drazek, A. Dubjic, R. Holmes // *Infect. Immun.* - 1995. - Vol. 63, N 11. - P. 4345 - 4349.
139. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans / P. A. Tataranni, D. E. Larson, Snitker et al // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol. 271. - E317 - E325.
140. Ekstrom, T. Influence of theophylline on gastroesophageal reflux and asthma / T/ Ekstrom, L. Tibbling // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1988. - Vol. 35. - P. 353 - 356.
141. Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGF β s in asthmatic (myo) fibroblasts / J. Wicks, H.M. Haitchi, S.T Holgate et.al. // *Thorax*. 2006. Vol. 61. P. 313-319.
142. Eosinophil apoptosis caused by theophylline, glucocorticoid and macrolides after stimulation with IL-5 / T. Adachi, S. Motojima, A. Hiraya et al // *J. Clin. Immunol.* - 1996. - Vol. 98, N 6, Pt 2. - P. 207 - 215.
143. Eosinophil cationic protein and phospholipase A2 activity in human gastric juice. With emphases on *Helicobacter pylori* status and effect of antacids / K. Berstad, A. Jr. Berstad, R. Sjodahl et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - Vol. 27, N12. - P. 1011 - 1017.
144. Eosinophil-associated TGF- β 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma / E. M. Minshal, D. Y. Leung, R. Y. Martin et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 1997. - Vol. 17. - P. 326 -333.
145. Eosinophilic inflammation in asthma / J. Bousquet, P. Chaney, J. Y. Lacoste et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323, P. 1033 - 1039.
146. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness/ and atopy: phenotype issues / F. Kauffmann, M. H. Disier, I. Pin et al. // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* - 1997. - Vol. 156, N 4. - P. 123 - 129.

147. Epithelial cytotoxicity, immune responses and inflammatory components of *Helicobacter pylori* gastritis / R. Fiocca, O. Luinetti, L. Villani et al. // Scand. J. Gastroenter. - 1994. - Vol. 205. - P. 11 -21.
148. Eradication *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer / E. El-Omar, I. Penman, C. Dorrian et al. // Gut. - 1993. - Vol. 34, N 8. - P. 1060 - 1065.
149. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma / A. M. Vignola, P. Chaner, G. Chiappara et al. // J. Allergy Clin. Immunol. -2003. - Vol. 103. - P. 563 - 573.
150. Exposure to food borne and orofecal microbes versus air borne viruses in relation to atopy and allergis asthma: epidemiological study / P. M. Matricardi, F. Rosmini, S. Riondino et al // Brit. Med. J. - 2000. - Vol. 320. - P. 412 - 417.
151. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics / S. Ying, M. Humbert, J. Barkans et al. // J. Immunol. - 1997. - Vol. 158. - P. 3539 - 3544.
152. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma / Q. Hamid, M. Azzawi, S. Ying et al. // J. Clin. Invest. - 1991. - Vol. 87. - P. 1541 - 1546.
153. Francois, E. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma / E. Francois // Ann. Gastroenterol. Hepatol. - 1995. - Vol. 31, N 2. - P. 124 -126.
154. Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells [Text] / K. Yokoyama, H. Higashi, S. Ishikawa [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2005. – Vol. 102, № 27. - P. 9661-9666.
155. Gad, A. Pathophysiology of gastrointestinal mucins // A. Gad // Adv. Physiol. Sci. - 1981. - Vol. 29. - P. 161 -184.

156. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection / F. Buruc, U. Berberoglu, I. Pak et al. // *Br. J. Surg.* - 1993 Mar. - Vol. 80, N 3. - P. 378 - 379.
157. Gastric mucosal cell densities in *Helicobacter pylori* -positive and negative dyspeptic children and healthy controls / M. Ashorn, T. Ruuska, R. Karikoski et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1994. - Vol. 18, N2. - P. 146 - 151.
158. Gastroduodenal mucus gel thickness in patients with *Helicobacter pylori*: a method for assessment of biopsy specimens / J. Sarosiek, B. J. Marshall, D. A. Peura et al. // *Am. J. Gastrjenterol.* - 1991 Jun. - Vol. 86, N 6. - P. 729 - 734.
159. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma / D. Vincent, A. M. Cohen-Jonathan, J. Leport et al // *Eur. Respir. J.* - 1997. - Vol. 10 - P. 2255 - 2259.
160. Gastroprotective agents in mucosal defense against *Helicobacter pylori* / B. L. Slomiany, V. L. Murty, J. Piotrovski, A. Slomiany // *Gen. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 25, N 5. - P. 833 - 841.
161. Gatto, G. Gastroesophageal reflux symptoms and asthma severity / G. Gatto, V. Peri, G. Cuttotta // 7th United European Gastroenterology Week, Roma, Italy, 1999: Abstracts. - P0028.
162. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer [Text] / Z. Gyulai, G. Klausz, A. Tiszai [et al.] // *European Cytokine Network.* - 2004. – Vol. 15. – P. 353-358.
163. Gibson P.G. Why inflammatory phenotyping is necessary for successful drug evaluation in asthma and COPD / P.G. Gibson // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42 (4). P. 891-892.
164. Gibson P.R. Mechanismus ob eosinophilic, noneosinophilic asthma // *Thorax.* 2007. Vol.63. - P. 211-218.

165. Goh, A. Y. Acute myopathy after status asthmaticus: steroids, myorelaxants or carbon dioxide? / A. Y. Goh, P. W. Chan // *Respirology* - 1999. - Vol. 4, N 1. - P. 97 - 99.
166. Gonzalez, Marales Jose Eleuterio. Asma asociada a reflujo gastroesofagico / M. J. Gonzalez, L. L. Hernander, S. D. Gonzalez // *Rev. Alergia Mex.* - 1998. - Vol. 45, N 1. - P. 16 - 21.
167. Handel, D. U. Verdiehende Untersuchung zur Metodik der Bestimmung des eirwei gebundenen Zuckers / *Z. Med. Labor. Techn.* - 1963. - N 4. - P. 163 - 169.
168. Harding, S. M. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events / S. M. Harding, M. R. Guzzo, J. E. Richter // *Chest.* - 1999. - Vol. 115, N 3. - P. 654 - 659.
169. Harding, S. M. Acid reflux and asthma / *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2003. - Vol. 9, N 1. P. 42 -45.
170. Harper, P. C. Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux / P. C. Harper, A. Bergner, M. D. Kaye // *Arch. Intern. Med.* - 1987. - Vol. 147. - P. 56 - 60.
171. Hart, P. H. Regulation of inflammatory response in asthma by mast cell products / P. H. Hart // *Immunol. And Cell Biol.* - 2001. - Vol. 79, N 2. - P. 149 - 153.
172. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma [Text] / Y. Chen, M. J. Blaser [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* - 2008. - Vol. 198. - P. 553-560.
173. Helicobacter pylori impaired gastric secretory functions associated with duodenal ulcer and atrophic gastritis / P. C. Konturek, S. J. Konturek, A. Bobzynski et all. // *J. Physiol. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 48, N 3. - P. 365 - 373.
174. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa / J. R. Goldblum, J. E. Richter, M. Vaisi et al // *Am. J. Gastroenterol.* - 2002. - Vol. 97, N 2. - P. 227 - 242.

175. *Helicobacter pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils / P. M. Craig, M.C. Territo, W. E. Karnes, J. H. Walsh // Gut. - 1992 Aug. - Vol. , N 8. - P. 1020 - 1023.
176. *Helicobacter pylori* sero-prevalence in asthma / K. W. Tsang, W. K. Lam, K. N. Chan et al // Respir. Med. - 2000. - Vol. 94, N 8. - P. 756 - 759.
177. *Helicobacter pylori*-specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies / A. Tommaso, Z. Xiang, M. Bugnoli et all. // Infect. Immunol. - 1995 Mar. - Vol. 63, N 3. - P. 1102 - 1106.
178. Holgate S.T. The Enfumosa cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotyp of chronic severe asthma //Eur Respir J.- 2003.- Vol. 22.- P. 470-477.
179. Holt, P. G. Functional studies on dendritic cells in the respiratory tract and related mucosal tissues / P. G. Holt, P. A. Stumbels, A. S. McWilliam // J. Leucoc. Biol. - 1999. - Vol. 66. - P. 272 - 275.
180. Humbert, M. Cytokines pro-eosinophiles et maladie asthmatique / M. Humbert // Rev. Fr. Allergol. Et immunol. Clin. - 1998. - Vol. 38, N 1. - P. 50 - 55.
181. Hypodense eosiniphils: characterization of surface molecule expression / A. Conesa, P. Tassinari, H. Rivera et all. // Allergy and Asthma Proc. - 2002. - Vol. 23, N 2. - P. 117 -124.
182. Hypodense eosinophils and serum ESP in management of asthmatic subjects / J. Hermanovich-Salamon, H. Grubek-Jworska, J. Wronska, W. Droszcz // Atemwegs und Lungenkrankh. - 1997. - Vol. 23, N 8. - P. 444 - 446.
183. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts / T.-E. Kim, A.-S. Jang, H.-S. Know et al. // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41 (6). P. 1308-1314.
184. IL2-330G polymorphic allele is associated with decreased risk of *Helicobacter pylori* infection in adulthood [Text] / D. M. Queiroz, I. E. Saraiva, G. A. Rocha [et al.] // Microbes Infect. – 2009. – Vol. 11 (12). – P. 980-987.

185. Immunological mechanisms of recovery from an acute stage in patients with atopic bronchial asthma / G. Poraydin, N. Zhuravleva, J. Salmasi et al. // J. Immunol. - 2002. - Vol. 7, N 3 - P. 260 - 264.
186. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocytes macrophage colony stimulation factor of intestinal mucosa in bronchial asthma / B. Wallaert, P. Desreumaux, M. Copin et al. // J. Exp. Med. - 1995. - Vol. 182. - P. 1897 - 1904.
187. Increase of antigen-presenting cells in the gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected children [Text] / S. Krauss-Etschmann, R. Gruber, K. Plikat [et al.] // *Helicobacter*. – 2005. – Vol. 10 (3). – P. 214-222.
188. Increased interleukin-10 and interleukin-4 mRNA expression in gut mucosa from patients with allergic asthma / C. Lamblin, P. Desreumaux, J.-F. Colombel et al. // J. Allergy and Clin. Immunol. - 2005. - Vol. 105, N 1, Pt. 2. - S. 149.
189. Increased numbers of eosinophil progenitor cells (CD34+ IL5Ra+) in the bone marrow of atopic asthmatic subjects / R. Sehmi, K. Howie, T. Reruich // J. Allergy and Clin. Immunol. - 2000. - Vol. 105, N 1. - P. 172.
190. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin / T. L. Cover, U. S. Krishna, D. A. Israel [et al.] // Cancer Research. – 2003. – Vol. 63. – P. 951–957.
191. Induction of various cytokines and development of severe inflammation by *cagA* gene positive *Helicobacter pylori* strains / Y. Yamaoka, M. Kita, T. Kodama et al. // Gut. - 1997. - Vol. 41, N 4. - P. 442 - 451.
192. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. / M. Hoshino, Y. Nakamura, J.J. Sim, et al. // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28.- P. 568-577.
193. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma / M. Hoshino, M.

- Takahashi, Y. Takai, et al. *J. Allergy. // Clin. ImmunoL* 1999. Vol. 9. P. 356-363.
194. Inhibition of *Helicobacter pylori* binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid-containing oligosaccharides / P. M. Simon, P. L. Goode, A. Mobasser, D. Zorf // *Infect. Immun.* - 1997 - Vol. 65, N 2. - P. 750 - 737.
 195. Interleukin-8 Promotor Polymorphism Increases the Risk of Atrophic Gastritis and Gastric Cancer in Japan / A. Taguchi, N. Ohmia, K. Shirai [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* - 2005. - Vol. 14. - P. 2487-2493.
 196. Interleukin-12 and IL-10 expression in the induced sputum of atopic asthmatics, atopic non-asthmatics, atopic and normal controls / Z. Kyriaki, S. Ying, Q. Meng et al. // *J. Allergy and Clin. Immunol.* - 2000. - Vol. 105, N 1, Pt 2. - P. 281
 197. Interleukin-13, central mediator of allergic asthma / M. Wills-Karp, J. Lujimbazi, X. Xu et al. // *Science.* - 1998. - Vol. 282. - P. 2258 - 2261.
 198. Interleukin-2 gene polymorphisms associated with increased risk of gastric atrophy from *Helicobacter pylori* infection / S. Togawa, T. Joh, M. Itoh et al // *Helicobacter.* 2005. Vol. 10, P. 172-178.
 199. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects / P. Herve, A. Denjean, R. Jian et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1986. - Vol. 134. - P. 986 - 989.
 200. Irwin, R. S. Difficult-to-control asthma: contribution factors and outcome of a systematic management protocol / R. S. Irwin, F. J. Curley, C. L. French // *Chest.* - 1993. - Vol. 103 P. 1662 - 1669.
 201. Isomoto H. Pleiotropic action of *Helicobacter pylori* vacuolation cytotoxin, VacA // H. Isomoto, J. Moss, T. Hirayama // *Tohoku J. of Experimental Medicine.* 2010. Vol. 220 (1). H. 3-14.
 202. Ito, S. Fine structure of gastric mucosa / S. Ito // In: *Gastric Secretion: mechanism and control.* - Oxford: Pergamon Press. - 1981. - 654 p.

203. Jang S. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA / S. Jang, K.R. Jones, C.H. Olsen // J. of Clinical Microbiology. 2010. Vol. 48 (2). P. 559-567.
204. Jarjour, N. N. Enhanced production of oxygen radicals in nocturnal asthma / N. N. Jarjour, W. W. Busse, W. J. Calhoun // Am. Rev. Respir. Dis. - 1992. - Vol. 146. - P. 905 - 911.
205. Kay, A. B. Asthma and inflammation / A. B. Kay // J. Allergy Clin. Immunol. - 1991. - Vol. 87. - P. 893 - 910.
206. Kilyander, T. O. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazol / T. O. Kilyander, E. - R. M. Salomao // Chest. - 1999. - Vol. 116, N 5. - P. 1257 - 1264.
207. Lampinen, M. The role of interleukin-5, interleukin-8, and RANTES in the chemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung / M. Lampinen, S. Rak, P. Venge // Clin. Exp. Allergy. - 1999. - Vol. 29. - P. 314 -322.
208. Laurie, Barclay B. Asthma subtypes suggest different pathophysiology and treatment approaches / B. B. Laurie // Medcape Medical news [электронный журн.] - 2004. - Mode of access: [www.medcape.com / viewarticle / 466940](http://www.medcape.com/viewarticle/466940).
209. Lipolytic activity of Compylobacter pylori: Effect of sofalcone / L. Slomiany, H. Nishikawa, J. Protrowski et all. // Digestion. - 1989. - Vol. 43, N 1-2. - P. 33 - 40. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W., et al.
210. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. / S. C. Eisenbarth, D.A. Piggott, J.W. Hulleatt et. al. // Eur. Respir. J. 2002.- Vol. 19.- P.1645-1651.
211. Local immune response in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa: investigation of Hp-specific IgA in gastric juice / T. Watanabe, H. Goto, T. Arisawa et all. // Gut. - 1997. - Vol. 41, S. 1. - P. 62.
212. Malech, H. L. Current concepts: immunology. Neutrophils in human diseases / Y. L. Malech, J. I. Gallin // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol. 317. - P. 687 - 694.

213. Mantle, M. Isolation and characterization of native glycoprotein from pig small intestinal mucus / M. Mantle, D. Mantle, A. Allen // *Biochem. J.* - 1981. - Vol. 195. - P. 277 - 285.
214. Masakazu J., Clinical Phenotypes and Treatment of Chronic Severe Asthma /*International Review of Asthma.*- 2005.- Vol.8. – P.7-12.
- 215.Mitchell, H. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / H. Mitchell, F. Megraud // *Helicobacter.* – 2002. – Vol. 7. – P. 8–16.
216. Near-Fatal Asthma Asthma: A.Population-Based Study of Risk Factors: CHEST.- 2005.- Vol. 121.- P. 1407-1413.
217. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma / A. Jatakanon, C. Uasuf, W. Masiak et all. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 160, N 5, Pt 1. - P. 1531 - 1539.
- 218.Nguyen, T. L. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study / T. L. Nguyen, T. Uchida, Y. Tsukamoto [et al.] // *BMC Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 10. – P. 110-114.
219. N_{HLBI}GINA. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention / 2002. - www.ginasthma.com.
220. Oates, G. The composition of human gastric mucus / G. Oates, A. C. Rossbotton, G. N. Schragen // *Mod. Probl. Pediatr.* - 1977. - Vol. 19. - P. 11 - 21.
221. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma / J. P. Lazenby, M. R. Guzzo, S. M. Harding et al // *Chest.* - 2002. - Vol. 121. - P. 625 - 634.
222. Pearson, J. P. Gastric mucus: isolation and polymeric structure of the undergraded glycoprotein: its breakdown by pepsin / J. P. Pearson, A. Allen, C. W. Venables // *Gastroenterology.* - 1980. - Vol. 80. - P. 709 - 715.
223. Peripheral blood Th1 and Th2 profile in patients with moderate asthma: effect of inhaled corticosteroid / J. Nagano, M. Kondo, J. Tamaoki et all. // *J. Asthma.* - 2002. - Vol. 39, N 3. - P. 247 - 253.

224. Polymorphism in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity / A. J. Sadford, T. Chagani, S. Zhu et al. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - Vol. 106, Pt 1. - P. 135 -140.
225. Prevalence of gastric metaplasia, inflammation, and *Campylobacter pylori* in the duodenum of members of a normal population / P. L. Fitzgibbons, C. P. Dooley, H. Cohen, M. D. Appleman // Am. J. Clin. Pathol. - 1988. - Vol. 70. - P. 711 - 714.
226. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma / S. K. Field, M. Underwood, R. Brant et al. // Chest. - 1996. - Vol. 109. - P. 316 - 322.
227. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection / A. McCune, A. Lane, L. Murray et al // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2003. - Vol. 15, N 6. - P. 637 - 640.
228. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors are activated by lipopolysaccharide / I. Caramalho, T. Lopes-Carvalho, D. Ostler et al // J. Exp. Med. 2003. Vol.197. H. 403-411.
229. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux / R. J. Goodall, J. E. Cooper, A. Bernstein et al. // Thorax. - 1981. - Vol. 36. - P. 116 -121.
230. Robinson D.S. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma / D.A. Campbell, Durham S.R. //Eur Respir J.- Vol.-22.- P. 478-483.- P. 478-483
231. Roussos, A. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: review / A. Roussos, N. Philippou, K. I. Gourgoolians // World J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 9< N 1. - P. 5 -8.
232. Sally E., Wenzel B. Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics // Am. J. Respir. Crit Care Med. 1999. Vol. 160. P. 1001-1008.
233. Sample sizes for clinical trials using sputum eosinophils as a primary outcome / A. Dagupta, S. Zhang, L. Thaban, P. Nair // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42 (4). P. 1003-1011.

234. Shapiro G. G. Gastroesophageal reflux in steroid dependent youths / G. Shapiro, D. C. Christie // Pediatrics. - 1979. - Vol. 63. - P. 207 - 212.
235. Shore S. A. Obesity and asthma: location, location, location / S. A. Shore // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41 (2). P. 253-254.
236. Simon, H. U. New insides into the pathogenesis of asthma / H. U. Simon // Curr. Probl. Dermatol. - 1999. - Vol. 28. - P. 124 - 128.
237. Simson, L. Chemokine and cytokine cooperativity: eosinophil migration in the asthmatic response / L. Simson, P. S. Foster // Immunol. And Cell Biol. - 2000. - Vol 78, N 4. - P. 415 -422.
238. Slomiany, A. Synthesis and macromolecular organization of gastrointestinal mucin / A. Slomiany, B. L. Slomiany // J. Physiol. Pharmacol. - 1992 Jun. - Vol. 43, N 2. - P. 115 -138.
239. Slomiany, B. L. Role of mucus in gastric mucosal protection / B. L. Slomiany, A. Slomiany // J. . Physiol. Pharmacol. - 1991 Jun. - Vol. 42, N 2. - P. 147 -161.
240. Sontag, S. L. Antireflux surgery in asthmatics with reflux (GER) improves pulmonary symptoms / S. L. Sontag, S. O'Connells, S. Khandelwal // Gastroenterology. - 1990. - Vol. 98. - P. 128A.
241. Stimulation of alveolar macrophages in asthmatic patients after local provocation test / A. B. Tonnel, M. Joseph, P. Gosset et all. // Lancet. - 1983. - Vol. 1. - P. 1406 - 1408.
242. Stirling, R. G. Severe asthma: definition and mechanisms / R. G. Stirling, K. F. Chung // Allergy/ - 2001. - Vol. 56. - P. 825 - 840.
243. Sugiyama, T. Mucosal immune respons to Helicobacter pylori and cytotoxic mechanism / T. Sugiyama, T. Yabana, A. Yashi // Scand. J. Gastroenterol. - Mativienko, F. Novosad, E. Rekalova // 1 Нац. конф. Рос. Ассоциации аллергологов и клин. иммунологов: Сб. трудов / Москва, 1977. - С. 650.
244. Synergistic effect of Helicobacter pylori virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological

- changes in the gastric mucosa / R. Rad, C. Prinz, B. Neu [et al.] // Journal of Infectious Diseases. - 2003. - Vol. 188. – P. 272-281.
245. The association of *vacA* genotypes and *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal diseases in the Middle East / M. Sugimoto, M.R. Zali, Y. Yamaoka [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 28 (10). – P. 1227-1236.
246. Thomas, Paul S. Tumor necrosis factor- α . The role of this multifunctional cytokine in asthma / P. S. Thomas // Immunol. And Cell Biol. - 2004. - Vol. 79, N 2. - P. 132 -140.
247. Tiddens, H. The role of inflammation in airway disease: remodeling / H. Tiddens, M. Silverman, A. Bush // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2000. -Vol. 162, N 2, Pt 2. - P. 7 - 10.
248. Treatment for *Helicobacter pylori* results in improved asthma control in patients with moderate persistent asthma / S. Subramanian, H. L. Dhar, K. S. Menon, S. Sawant // Chest meeting, 2003, October 28, Fmerican Cjllege of Chest Physicians.
249. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status] / S. Hansen, S. E. Vollset, M. H. Derakhshan [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56 (7). – P. 918-925.
250. Vence P. Inflammation markers in asthma / P. Vence // Atemwegs und Lungenkrankh. - 1997. - Vol. 23, N 10. - P. 580 - 582.
251. Warren, L. The thiobarbituric acid assay of sialic acid / L. Warren // J. Biol. Chemistry. - 1959. - Vol. 234, N 8. - P. 1971 - 1975. 1995. - Vol. 208 (Suppl). - P. 30 -32.
252. Wenzel S.E. Asthma: defining of persistent adult phenotypes // Lancet 2006.- Vol.368.- P. 804-813.
253. Wiesh, D.G. Genetic of asthma / D. G. Wiesh, D. A. Meyers, E. R. Bleecker // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - Vol. 104. - P. 895 - 901.