

А. С. Рудой

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ
С ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ
С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ И ФЕНОТИПАМИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Комплексно обследовано 90 пациентов (в возрасте от 19 до 24 лет) с язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с различными по тяжести проявлениями наследственными нарушениями соединительной ткани. Результаты. Спектр структурных изменений при дуоденальной язве на фоне выраженных диспластикозависимых проявлений формировался в двух противоположных тенденциях: гиперпластической реакции покровно-язочного эпителия с одной стороны и прогрессирующей атрофии железистого компонента с другой, отражающих

разнонаправленность клеточной дифференцировки. У пациентов с первичным пролапсом митрального клапана, неклассифицированным фенотипом и марфаноподобной внешностью отмечалась тенденция к снижению активности хронического гастрита на фоне *H. pylori*-негативного течения язвенной болезни, снижения частоты лимфоидных фолликулов. Ульцерогенез при гипермобильном фенотипе, наоборот, укладывается в представления через стадию *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита с увеличением «общего кумулятивного риска развития язвы» в виде высокой степени воспалительного процесса и срывом регенераторных процессов. Морфогенез у пациентов с невыраженными («легкими» проявлениями) соединительнотканной дисплазии можно охарактеризовать как «классический», но более выраженный по проявлению активности, чем в группе контроля. Выводы. Наследственные нарушения соединительной ткани влияют на морфогенез и различные клинико-морфологические варианты язвенной болезни.

Ключевые слова: язва двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, диспластический фенотип, инфекция *H. pylori*.

A. S. Rudoy

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE MUCOUS COAT OF STOMACH IN A PATIENTS WITH DUODENAL ULCER ASSOCIATED OF THE DYSPLASTIC SYNDROMES AND PHENOTYPES

Introduction. We examined 90 patients (young men, aged 19 to 24 years) with a duodenal ulcer associated with the heritable disorders of connective tissue of various severity.

Results. The spectrum of structural changes in the duodenal ulcer against the background of pronounced dysplastic-dependent manifestations was formed in two opposite tendencies: the hyperplastic reaction of the integumentary-pit epithelium on the one hand and the progressive atrophy of the glandular component on the other, reflecting the multidirectionality of the cell differentiation. Patients with primary of mitrale valve prolapse, unclassified phenotype and marfan-like appearance showed a tendency to decrease the activity of chronic gastritis against *H. pylori*-negative peptic ulcer disease, a decrease in the frequency of lymphoid follicles. Conversely, ulcerogenesis at a hypermobile phenotype, fits into the views through the stage of *H. pylori*-associated antral gastritis with an increase in the “total cumulative risk of ulcer development” in the form of a high degree of inflammation and disruption of regenerative processes. Morphogenesis in patients with non-expressed (“light” manifestations) connective tissue dysplasia can be characterized as “classical”, but more pronounced in the manifestation of activity than in the control group. Conclusions. Hereditary disorders of connective tissue influenced on the morphogenesis of peptic ulcer and its various clinical and morphological variants.

Key words: duodenal ulcer, chronic gastritis, heritable disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, dysplastic syndromes and phenotypes, infections of *Helicobacter pylori*.

Гастродуоденальная язва может протекать в различных клинико-морфологических вариантах, в связи с чем выявление особенностей морфогенеза, особенно у пациентов с первично диагностированными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, имеет важное диагностическое и прогностическое значение [1]. Известно, что морфологическими механизмами ульцерогенеза являются дистрофические и дисрегенераторные процессы с одной стороны, и интенсивная воспалительная реакция с другой [1]. Как вариант, одной из современных теорий язвенной болезни является «гастритическая» с хорошо известной моделью ульцерогенеза на фоне *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита, связь которых оказалась настолько прочной, что обусловила перефразирование классической формулы D. Y. Graham (1989) «Нет кислоты – нет язвы» на новую «Нет *H. pylori* – нет язвы». Вместе с тем, литературные сведения о влиянии ассоции-

рованных диспластикозависимых процессов на патоморфологические изменения гастродуоденальной слизистой оболочки и их влияния на ульцерогенез крайне скудны.

Краткая обзорная часть. Ранее нами был представлен описательный статистический анализ соответствий между структурой встречаемости заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта при диспластических синдромах и фенотипах, позволяющий стратифицировать пациентов на группы риска по развитию эзофагогастродуоденальных заболеваний, открывая новые возможности изучения клинических вариантов кислотозависимых заболеваний [2]. Максимальная частота и соответствие с хроническим течением язвы двенадцатиперстной кишки (в т. ч. острых эрозий), к примеру, отмечались при наличии гипермобильного фенотипа, тогда как с острой дуоденальной язвой – у пациентов без признаков ННСТ и/или с повышенной диспластической стигматизацией.

Материал и методы. В результате простого одномоментного исследования (случай – контроль) обследовано 90 пациентов (молодые мужчины в возрасте $21,3 \pm 2,2$ года) с язвой двенадцатиперстной кишки в фазе обострения. В зависимости от выраженности проявлений ННСТ сформированы три группы пациентов: 1-я – с маловыраженными проявлениями, включающими повышенную диспластическую стигматизацию или 3–5 внешних фенотипов дисплазии соединительной ткани, в т.ч. «Эхо-кардиографический» пролапс митрального клапана ($n = 29$); 2-я – с выраженными формами ($n = 31$), включающими первичный пролапс митрального клапана (ПМК) или болезнь Barlow's, марфаноподобный, гипермобильный и неклассифицируемый (с шестью и более внешними признаками дисплазии соединительной ткани) диспластические фенотипы; контрольная с минимальной частотой диспластических проявлений, не превышающих таковую в популяции (1–2 фенотипа) ($n = 30$). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу; анамнез заболевания составил $0,6 \pm 0,3$ года. Дифференциальная диагностика диспластических фенотипов проводилась на основе Гентских критериев диагностики синдрома Марфана (1996 г.) и инструкции по применению метода [3], критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов Бейтона в редакции Грэхема (2003 г.), синдрома Элерса-Данло (1998 г.) и др. Оценивали внешние фены, включающие малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза) и внутренние (висцеральные) фены ННСТ, Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась на аппарате «Olympus» GIF V70 с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (по 2 кусочка из антрального и фундального отделов). Гастробиоптаты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина по Лилли в течение 12 часов, проводили в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа (ШИК-реакция), по Романовскому-Гимзе для качественной обзорной и морфометрической оценки препаратов. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Nikon Eclipse 400 («Nikon» Япония) с использованием цифровой фотокамеры. Структуру слизистой оболочки оценивали совместно с проф. В. Ю. Голофеевским (Санкт-Петербург) в соответствии с Сиднейской системой с применением визуально-аналоговой шкалы и классификации хронического гастрита по М. Dixon с соавт. (1996) и Аруину Л.И. (1996). Учитывали топографию изменений, активность и степень воспаления и дистрофии, наличие кишечной метаплазии и атрофии, лимфоидных фолликулов, участков фиброза, степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Инфицированность слизистой оболочки *H. pylori* оценивали биохимическим методом с помощью теста «ХЕЛПИЛ» со специфичностью 92–94 %, быстрого уреазного теста сразу после взятия биоптата и гистологического анализа в процессе микроскопии гистологических препаратов при увеличении 1450 (об. $\times 90$, ок. $\times 15$). Выделяли 3 степени колонизации: слабую (+) – до 20 микробных тел в поле зрения; умеренную (++) – до 50 микробных тел в поле зрения и выраженную (+++) – свыше 50 микроорганизмов в поле зрения. В исследовании использовали стандартные пакеты программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10 (StatSoft Inc.). Для оценки значимости различий относительных величин частот наблюдений применя-

ли методы максимального правдоподобия (М-П), медианный тест, анализ вариаций (ANOVA) по Краскелу-Уолису (H) с использованием критерия согласия – χ^2 критерий Пирсона, точного критерия Фишера или χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Множественные категоризованные данные оценивали с помощью многомерного метода анализа соответствий с расчетом величины инерции (χ^2) и меры связи признаков (коэффициента сопряженности ϕ). При нелинейной связи между качественными (порядковыми) признаками, небольшом числе наблюдений сравниваемых пар признаков использовали вычисление коэффициента ранговых корреляций Спирмена (rS). Результаты признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Особенности морфологической картины антральной слизистой оболочки. В общей когорте пациентов легкие и умеренные дистрофические явления обнаружены в 18,9 % (17/90) и 7,8 % (7/90). Частота атрофических изменений легкой степени была выше во 2-й группе (29,1 % (9/31)) в сравнении с контролем (10 % (3/30); $p = 0,06$) без различий с 1-й группой (17,3 %; $p > 0,2$). Умеренная атрофия обнаружена в 12,9 % (4/31) и 6,9 % (2/29) у пациентов 1-й и 2-й группы в сравнении с контролем (3,3 % (1/30); $p > 0,4$).

Важно отметить выявленную связь выраженности соединительнотканной дисплазии (СТД) ($R = 0,26$; $p < 0,02$) и структурных изменений антральной слизистой оболочки у каждого $1/4$ пациента (26,7 %) дуоденальной язвы при ассоциированной СТД (в контроле 10 %; $p < 0,04$). При этом максимальная связь ($\phi = 0,36–0,56$) и частота с атрофическими изменениями антральных желез (44,4–100 %) отмечена при марфаноподобной внешности, первичном ПМК и неклассифицируемом фенотипах, что сопоставимо с частотой атрофии у лиц более старших возрастных групп (до 50 %), имеющих язвенный анамнез [1]. Не исключено, что нарастание выраженности дисрегуляторных изменений антральной слизистой оболочки и, параллельно, уменьшение частоты хеликобактериоза у данной категории пациентов можно объяснить изменением среды обитания и последующей элиминацией *H. pylori*.

Структура и распределение пациентов с дуоденальной язвой в трех изучаемых группах с учетом формирования подгрупп по наличию определенных диспластических фенотипов и выполненного им морфологического исследования представлены ниже в таблице 1. Уменьшение числа специализированных эпителиоцитов (гландулоцитов) не исключает возможность гипертрофии и гиперплазии поверхностно-ямочного эпителия (Аруин Л. И. и соавт., 1993). Так, у пациентов с выраженной СТД наряду с атрофией железистого эпителия отмечена высокая частота фовеолярной гиперплазии (до 39 %) в сравнении с контролем (16,1 %; $p < 0,05$). При этом фовеолярная гиперплазия, связанная с выраженностью СТД ($\tau = 0,2$; $p < 0,01$), чаще всего обнаружена у пациентов с первичным ПМК (55,5 %; $\phi = 0,53$) и гипермобильным фенотипом (46,2 %; $\phi = 0,42$; $p < 0,1$). Подобные изменения при выраженных проявлениях СТД, вероятно, носили адаптационно-компенсаторный характер в условиях преобладания симпатических влияний, закономерно сопровождающихся изменениями профиля секреции соляной кислоты, и склонностью к атрофии слизистой оболочки при СТД. Так, известно, что отражением прогрессирования явлений атрофического гастрита является гипохлоргидрия и гипергастринемия. Гастрин, вырабатываемый G-клетками

антрального отдела желудка, обладает выраженным трофическим эффектом на энтерохромаффиноподобные клетки и в 10–20 % случаев может вызывать их гиперплазию в фундальном отделе с повышением синтеза гистамина (Пиманов С. И., 2000). Последний, повышая секрецию соляной кислоты, может обеспечить и гиперплазию париетальных клеток (Голофеевский В. Ю., 1994, 2005). Вместе с тем, гиперплазия поверхностно-язочного эпителия считается и адаптационно-компенсаторным явлением, встречается более чем в 40 % случаев при первично-диагностированных и редко рецидивирующих гастродуоденальных язвах [1].

Особый интерес представляла оценка выраженности инфильтрации слизистой оболочки плазмócитами и лимфоцитами, которые, как известно, принимают непосредственное участие в иммунной регуляции процессов регенерации и дифференцировки эпителиоцитов, реализации механизмов иммунной защиты, формировании хронического воспаления (табл. 1).

Признаки хронического антрального гастрита с преимущественно умеренной лимфоплазмócитарной инфильтрацией (51 %) выявлялись в 100 % случаев, подтверждая «гастритическую» теорию язвенной болезни и их взаимообусловленное течение (Дорофеев Г. И., Успенский В. М., 1984). Выраженность хронического воспаления среди сравниваемых групп не различалась ($p < 0,1$). Субгрупповой анализ полуколичественной выраженности лимфоплазмócитарной инфильтрации (оценка по 3-х балльной шкале), показал разнонаправленные и значимые отличия при различных диспластических фенотипах ($p < 0,05$). При первичном ПМК, неклассифицированном фенотипах и марфаноподобной внешности, отмечалась тенденция к уменьшению степени лимфоплазмócитарной инфильтрации преимущественно в поверхностных слоях собственной пластинки слизистой оболочки. При первичном ПМК реже встречались лимфоидно-клеточные скопления (22 %; $p < 0,05$) в сравнении с контрольной (46 %) и 1-й группой (69–87 %), что в совокупности могло отражать дефицит клеточных факторов местной иммунной защиты (популяции плазматических клеток) и способствовало формированию неблагоприятного варианта течения гастродуоденальных язв. Так, известно, что при осложненном течении болезни частота выявления лимфоидных фолликулов падает с возрастанием относительной частоты межэпителиальных лимфоцитов по отношению к плазмócитам [4].

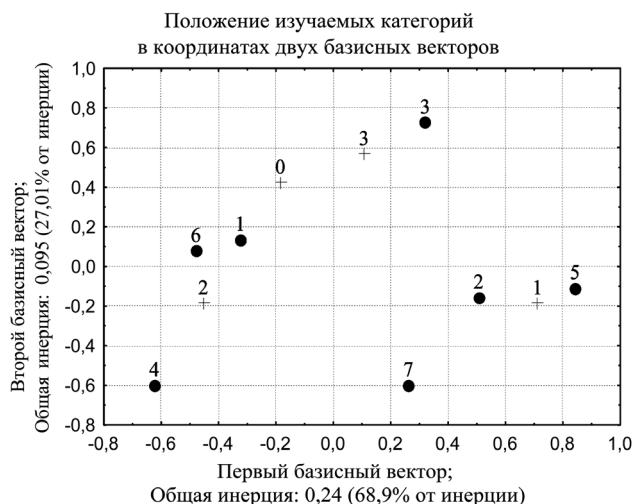


Рисунок. Диаграмма связи по величине инерции (показателю сопряженности φ^2) между степенью активности воспаления и диспластическими фенотипами среди пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки

Примечание: • – 1 – группа контроля, 2–8 – порядковые номера диспластических фенотипов: 2 – повышенная диспластическая стигматизация; 3 – неклассифицируемый фенотип; 4 – изолированный (феномен) ПМК; 5 – первичный ПМК; 6 – гипермобильный фенотип; 7 – марфаноподобная внешность; 8 – марфаноподобный фенотип: + – степень активности воспаления (инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами): 0 – отсутствует, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – выраженная

Сопутствующий дуоденальной язве активный антральный гастрит выявляли в 87–96 % случаев (табл. 1). Отмечено преобладание умеренная (44,4 %) и легкая (29 %) степень инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, тогда как выраженная наблюдалась в 11–20 % случаев без достоверных различий в группах ($p < 0,7$). При наличии выраженной нейтрофильной инфильтрации также наблюдали лейкопедез и микроабсцессы (в 3 % случаев). Вместе с тем, среди диспластических фенотипов отмечалось достоверное ($\varphi = 0,49$; $\chi^2 = 31,7$; $p < 0,03$; $n = 90$) увеличение активности воспаления при изолированном ПМК ($\varphi = 0,44$; $1,7 \pm 0,25$), гипермобильном фенотипе ($1,7 \pm 0,25$) и в группе контроля ($\varphi = 0,35$; $1,7 \pm 0,17$) и, наоборот, уменьшение при первичном ПМК ($\varphi = 0,46$; $1,2 \pm 0,27$) (рисунок – модуль анализа соответствий).

Таблица 1. Абсолютная частота лимфоплазмócитарной и нейтрофильной инфильтрации у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки в зависимости от наличия ассоциированных диспластических фенотипов

Диспластические синдромы и фенотипы	Признак, абс.							Кол-во, n (100 %)
	нейтрофильная инфильтрация				лимфоплазмócитарная инфильтрация			
	степень выраженности				степень выраженности			
	0	1	2	3	1	2	3	
Группа контроля	5	4	16	5	2	18	10	30
Повышенная диспластическая стигматизация	1	11	6	3	6	9	6	21
Неклассифицируемый фенотип	1	2	1	3	3	3	1	7
Изолированный ПМК	0	1	7	0	1	3	4	8
Первичный ПМК	1	6	1	1	3	6	0	9
Гипермобильный фенотип	2	1	8	2	2	6	5	13
Марфаноподобная внешность	0	1	1	0	1	1	0	2
Всего, n	10	26	40	14	18	46	26	90

Примечание: степень выраженности признака – 0 – норма, 1 – слабая (легкая), 2 – умеренная, 3 – выраженная.

Установлено различие в частоте лимфоидных фолликулов ($N = 9,6$; $p = 0,008$; $n = 90$). Частота более или менее крупных очагов скопления лимфоидных клеток была подобна в контрольной и 2-й группе (43 % и 32,3 % соответственно) с увеличением в 1-й группе – 69 % случаев ($p < 0,005$). Наиболее низкая активность лимфоидной ткани отмечалась при первичном ПМК (22 %; $\varphi = 0,43$) и гипермобильном фенотипе (23 %; $\varphi = 0,5$; $p < 0,05$).

При микроскопии гистологических препаратов антральной слизистой оболочки инфекция *H. pylori* обнаружена в 61,1 % случаев, при этом инфицированность *H. pylori* чаще, но недостоверно ($p > 0,5$), отмечена в контрольной ((66,6 %; 20/30) и 1-й группе (65,5 %; 19/29) в сравнении со 2-й группой (51,6 %; 16/31). Легкая степень инфицированности *H. pylori* наблюдалась примерно в равном количестве случаев в контроле (26,7 %) и 1-й группе (34,5 %), с явной тенденцией к ее уменьшению во 2-й группе (12,9 %; точный критерий Фишера $p < 0,1$). Умеренная степень обсемененности реже отмечалась в 1-й (17,3 %) и 2-й группе (16,1 %) без различий в сравнении с контролем (25,8 %). Наибольшая частота выраженной инфицированности *H. pylori* была обнаружена во 2-й группе (22,6 %), однако также без достоверных различий ($p > 0,3$) в сравнении с контрольной и 1-й группой (13,3 % и 13,8 % соответственно). При проведении анализа соответствий степени хеликобактерной инфицированности с наличием диспластических фенотипов различий не обнаружено ($p > 0,8$), однако максимальная частота инфицированности *H. pylori* отмечалась при гипермобильном фенотипом (62,5 %), а минимальная – при первичном ПМК (44,4 %). В целом контаминация *H. pylori* антральной слизистой оболочки ассоциировалась с активностью воспаления ($R = 0,34$; $p < 0,001$), мононуклеарной инфильтрацией ($R = 0,23$; $p < 0,02$) и лимфоидными фолликулами ($R = 0,19$; $p < 0,05$), однако без связи с атрофией (!) ($p > 0,2$).

Особенности морфологической картины фундальной слизистой оболочки. Общая структура главных желудочных желез дна желудка у большинства пациентов с гастродуоденальной язвой соответствовала нормальным критериям. Однако была выявлена прямая, хотя и слабая, корреляционная связь снижения массы секреторных клеток (глубины желез) тела желудка при увеличении выраженности ННСТ ($R = 0,26$; $p < 0,04$). В общем атрофия слизистой оболочки выявлена в 21,5 % (14/65) случаев, при этом максимальная ее частота отмечена во 2-й группе (33,3 %) в сравнении с контролем (8,3 %; $p < 0,03$). Фовеолярная гиперплазия обнаружена лишь в 4,6 % (3/65) случаев. Патологическая инфильтрация стромы клеточными элементами была либо незначительной, либо отсутствовала. Так, была выявлена тенденция к слабой связи инфильтрации нейтрофилами при нарастании выраженности ННСТ ($\tau = 0,16$; $p < 0,06$) без достоверных различий между группами ($p > 0,4$). Явной связи плазмочитарной и лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки тела желудка с выраженностью ННСТ также не выявлено ($p > 0,3$; $n = 65$). Лимфоидно-клеточные скопления обнаруживались в 24,6 % (16/65) случаев, но без достоверных различий в группах ($p > 0,5$). Присутствие *H. pylori* обнаружено у 50,8 % (33/65) пациентов в виде единичных бактериальных тел в поле зрения без достоверной зависимости от выраженности ННСТ ($p > 0,8$). При этом минимальное инфицирование *H. pylori* отмечено во 2-й (41,7 % (10/24)) и 1-й группе (42,9 % (9/17)) в сравнении с контролем

(58,3 %; 14/24). Следует отметить, что связь инфицированности *H. pylori* с воспалительной реакцией и лимфоидными фолликулами отсутствовала, за исключением слабой корреляции с увеличением общей мононуклеарной инфильтрации ($\gamma = 0,2$; $p < 0,05$). Важно отметить тенденцию к слабой связи между *H. pylori* и наличием легких атрофических изменений желез тела желудка ($\tau = 0,16$; $p < 0,06$).

Комплексная оценка общей гистологической структуры слизистой оболочки дна желудка не проводилась из-за малого количества наблюдений ($n = 29$), вместе с тем, структура фундальных желез дна желудка во всех группах пациентов соответствовала критериям нормы в 100 % случаев.

Известно, что гастрит, ассоциированный с дуоденальной язвой – это, прежде всего, *H. pylori*-ассоциированный гастрит [4]. Подтверждением тому является и высокая распространенность в Восточно-Европейском регионе инфекции *H. pylori*, близкой к абсолютной в популяции пациентов с гастродуоденальной язвой (до 94,8–99,4 %), в связи с чем обоснована эмпирическая эрадикационная терапия, ошибки от которой будут встречаться не чаще, чем при первичной диагностике инфекции [5]. Кроме того, внедрение эрадикационных схем лечения завершило доказательство причинно-следственной связи между *H. pylori* и пептической язвой, показав сильное снижение риска рецидива язвы (Ford A. C. et al., 2006). Однако в нашем исследовании почти в половине случаев течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки было *H. pylori*-негативным, обнаруживая наличие минимально выраженной инфицированности у 61 % пациентов, что не исключается по причине молодого возраста обследуемого контингента лиц и только подтверждает тот факт, что гастродуоденальная язва не имеет четких эпидемиологических характеристик этой инфекции (третий постулат Коха).

Исходя из представлений об эндогенном характере этиологических факторов хронического атрофического гастрита, не являющегося исключительно следствием апоптоза, индуцированного *H. pylori*, можно предположить вероятность его вторичного генеза на фоне нарушения функции соединительной ткани. Сегодня известно, что атрофический гастрит является морфологическим фенотипом гастритов и результатом, с небольшим исключением, длительной инфекции *H. pylori* более чем у половины инфицированных лиц [6]. С другой стороны, процессы клеточного обновления и нарушения дифференцировки со сменой клеточного фенотипа зависят от широкого спектра внешних и внутренних факторов: стрессов, вегетативного дисбаланса, дефектов лимфоэпителиального взаимодействия с нарушением реализации трофической и морфогенетической функции лимфоцитов и пр. [6]. Так, учитывая отсутствие статистической разницы в инфицированности *H. pylori* в сравнении с контролем и ее второстепенную роль в ulcerogенезе с одновременным нарастанием атрофических изменений антральных желез у пациентов 2-й группы, STD можно рассматривать в качестве эндогенного фактора риска по развитию дисрегуляторных и дистрофических изменений слизистой оболочки желудка. Данное предположение подтвердило отсутствие корреляционной связи инфицированности *H. pylori* с атрофическими изменениями антральных желез ($p > 0,2$). Имеющиеся значимые сосудисто-дистонические изменения у лиц с ННСТ, гемодинамические нарушения в виде

снижения регионарного кровотока гастродуоденальной зоны также могли объяснять ухудшение трофических процессов и резистентности слизистой оболочки. Так, микроциркуляторное русло относят к постэпителиальному уровню защиты, когда все физико-химические процессы, осуществляющие барьерную функцию, возможны только в условиях адекватного кровоснабжения. Его редукция ведет к нарушению транспорта веществ и резкому усилению гипоксии, фиброзированию подэпителиального слоя слизистой оболочки, что и было обнаружено нами у пациентов с выраженными проявлениями СТД. Кроме того, нельзя исключить, что дисрегенераторные изменения антральной слизистой оболочки, приводя к значительному дефициту муцинпродуцирующей функции покровно-язвочного и железистого эпителия, способствовали изменению условий для персистенции *H. pylori* и, как следствие, вели к росту частоты *H. pylori*-негативных язв у пациентов 2-й группы. Даже если предположить наличие изолированной дуоденальной колонизации *H. pylori* и/или наличие положительного дыхательного теста на мочевины C13, несмотря на отрицательные значения инвазивных тестов при множественных биопсиях, то удельный вес *H. pylori*-негативного течения болезни в случае сопутствующей СТД все равно останется достаточно высоким. Увеличение атрофии ($p < 0,01$) и тенденцию к снижению инфицированности *H. pylori* при нарастании выраженности СТД можно сопоставить с частым выявлением *H. pylori* при активном и, реже, при атрофическом гастрите, связь между которыми признается не этиологической, а патогенетической (Sipponen P. et al., 2000). Таким образом, можно констатировать, что хеликобактериоз не имел ведущего значения в развитии хронического атрофического антрального гастрита у пациентов язвенной болезнью с фенотипически выраженной СТД. Данное обстоятельство указывает на определенное значение в этих условиях наследственно-конституционального фактора, изменений микроциркуляции, процессов репарации слизистой оболочки, нейрогуморальной регуляции и других факторов.

Обращает внимание минимальная активность воспаления ($p < 0,03$) у пациентов с первичным ПМК, которая может наблюдаться у лиц молодого возраста в случае *H. pylori*-негативного течения гастродуоденальной язвы на фоне более выраженных микроциркуляторных нарушений. Так, среди всех изучаемых диспластических фенотипов при первичном ПМК частота инфицированности *H. pylori* была самой минимальной – 44,4 % случаев, тогда как в контрольной, наоборот, максимальной (67 %; $p > 0,8$). Вероятно, это объясняло и снижение частоты развития лимфоидных фолликулов при ПМК, формирование которых отражает иммунную реакцию слизистой оболочки в ответ на контаминацию и специфическое проявление *H. pylori*-гастрита.

Различные механизмы нарушения функции соединительной ткани, к примеру, тенаскин X-зависимый патогенез при гипермобильном фенотипе и TGF β 1-зависимый – при марфаноподобной внешности [7] и первичном ПМК, могли объяснять разные механизмы ульцерогенеза, протекающего с высокой степенью активности воспаления в первом и, минимальной степенью, во втором случае ($p < 0,1$). У пациентов с минимальными проявлениями СТД ульцерогенез можно охарактеризовать как «классический», но более выраженный по проявлению активности,

чем в группе контроля ($p < 0,1$) и без значительных структурных (атрофических) изменений слизистой оболочки как во 2-й группе. Высокая частота инфекции *H. pylori* (67 %) и пролиферация лимфоидных фолликулов (87 %; $p < 0,05$) у пациентов с изолированным ПМК отражала специфическое проявление хеликобактериоза и характеризовалась морфологической картиной «микронодулярного» гастрита [1, 4]. Так, имеется общее соглашение относительно регресса лимфоидных фолликулов при хроническом гастрите и ограничении роста MALT-лимфом после эрадикации бактерий, тем самым подтверждая факт зависимости развития лимфоидных образований в слизистой оболочке от продолжающейся *H. pylori*-антигенной стимуляции.

При изучении морфологических изменений в слизистой оболочке тела желудка была выявлена связь выраженности СТД с атрофическими изменениями желез ($R = 0,26$; $p < 0,04$), встречающимися, как и в антральном отделе, почти в три раза чаще (21,5 %) у пациентов с выраженными проявлениями СТД (в контроле 8,3 %; $p < 0,03$). При этом уже имелась слабая прямая корреляционная связь атрофических проявлений с инфицированностью *H. pylori* ($\tau = 0,16$; $p < 0,06$), что подтверждает повышение частоты и распространение атрофии наряду с кишечной метаплазией при антро-кардиальной экспансии *H. pylori*. Вместе с тем, при антральном неатрофическом гастрите, выявляемая в фундальном отделе инфекция *H. pylori* является патогеном для пилорического и коммунсала для фундального отдела, не ведя к развитию воспаления [4]. Тем не менее, минимальная хеликобактерная инфицированность фундальной слизистой оболочки у пациентов с признаками СТД (42–43 %) и отсутствие статистических различий в сравнении с контролем (58 %; $p > 0,8$) могли указывать на отсутствие значимой роли хеликобактериоза в развитии атрофических изменений при ассоциированных ННСТ. В структуре представленных данных интересен факт более редкой встречаемости острой дуоденальной язвы у пациентов с выраженной СТД (почти в два раза), а также увеличение частоты хронической язвы в сравнении с контрольной группой ($p < 0,02$). Возможным объяснением указанных закономерностей может быть нарастание частоты атрофии фундальной слизистой оболочки у пациентов с дуоденальной язвой на фоне ассоциированной СТД ($p < 0,03$), что делает маловероятным развитие язвенной болезни при выраженной фундальной атрофии [4]. Так, известно, что риск развития гастродуоденальной язвы резко возрастает с увеличением степени антральной атрофии (при сочетании неатрофического фундального гастрита с атрофическим антральным гастритом и особенно с бульбитом) и уменьшается с увеличением степени атрофии в теле желудка.

Гистологическое исследование показало, что особенностью морфогенеза гастродуоденальной язвы на фоне диспластикозависимого процесса у пациентов с выраженными признаками СТД является не степень активности воспалительного процесса (за исключением лиц с гипермобильным фенотипом), а дисрегенераторные изменения слизистой оболочки (атрофия специализированного эпителия желез) с морфологическими проявлениями хронического малоактивного антрального, чаще *H. pylori*-негативного, гастрита. У пациентов с невыраженной СТД, в частности, с изолированным ПМК и повышенной диспластической стигматизацией, язвообразование протекает с сопутствующим более активным воспа-

лительным процессом в виде поверхностного активного «микронодулярного» гастрита, ульцерогенез у которых можно рассматривать через «гастритическую» теории.

Таким образом, рассматривая проблему ННСТ с позиций их общего патологического значения, как одного из проявлений нарушений гомеостаза соединительной ткани, можно утверждать о формировании индивидуальных особенностей течения гастродуоденальной язвы и собственного отличающегося механизма язвообразования.

Выводы

1. Течение гастродуоденальной язвы у пациентов с неклассифицированным, марфаноподобным фенотипами и первичным ПМК более чем в половине случаев является *H. pylori*-негативным (50–55 %, в контроле 33 %) с уменьшением активности хронического воспаления ($p < 0,03$). Выраженные проявления диспластикозависимого процесса ассоциируются с развитием фовеолярной гиперплазии эпителия (до 39 %; $\tau = 0,2$; $p < 0,01$; в контроле 16 %; $p < 0,05$) и формированием атрофических изменений ($R = 0,26$; $p < 0,02$) антральных (26,7 %, в контроле 10 %; $p < 0,04$) и фундальных (21,5 %; в контроле 8,3 %; $p < 0,03$) желез с тенденцией к уменьшению степени хронического воспаления в антральном и увеличению в фундальном отделе ($\tau = 0,16$; $p < 0,06$).

2. У пациентов с гипермобильным фенотипом, напротив, преобладают дистрофические и дисрегенератрные процессы с одной стороны, а с другой – интенсивная воспалительная реакция ($p < 0,1$) на фоне *H. pylori*-ассоциированного (62 %) активного гастрита. При изолирован-

ном ПМК и повышенной диспластической стигматизации имеет место более активный ($R(\varphi) = 0,44$; $p < 0,03$) *H. pylori*-ассоциированный антральный поверхностный «фолликулярный» (87 %; $p < 0,05$) гастрит.

Литература

1. Голофеевский, В. Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Ю. Голофеевский. – СПб.: Фолиант, 2005. – 112 с.
2. Рудой, А. С. Анализ соответствия и оценка связи эзофагогастродуоденальных заболеваний с наследственными нарушениями соединительной ткани / А. С. Рудой, С. С. Горохов, Д. В. Лапицкий, И. П. Реуцкий // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 59–62.
3. Метод диагностики синдрома Марфана: инструкция по применению: рег. № 203–1215 от 21.07.2016 г. / А. С. Рудой, А. А. Бова, Т. А. Нехайчик, А. М. Урываев. – Минск, 2016 – 17 с.
4. Аруин, Л.И. Helicobacter pylori: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни / Л. И. Аруин // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 36–41.
5. Пиманов, С. И., Силивончик Н. Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик: пособие. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2006. – 160 с.
6. Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D. Y. Graham // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 2–10.
7. Роль TGF β -индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями / А. С. Рудой, Т. А. Летковская, А. М. Урываев, И. П. Реуцкий // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2016. – № 6. – С. 14–18.