

На правах рукописи

КАМАЛОВА

Любовь Михайловна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.01.04 — Внутренние болезни

Екатеринбург – 2015 год

Работа выполнена на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **ЛИСОВСКАЯ Татьяна Валентиновна**

Официальные оппоненты:

ИГНАТОВА Галина Львовна доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии ФПДО

БАРЛАМОВ Павел Николаевич доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата — на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru и на сайте университета www.usma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.102.02,
доктор медицинских наук, профессор



ГРИШИНА
Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Пристальное внимание к проблеме ранней диагностики и эффективного лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сохраняется на протяжении последних десятилетий, что обусловлено медико-социальной значимостью данного заболевания на фоне отрицательной динамики показателей заболеваемости ХОБЛ и отсутствия ожидаемой эффективности от применения дорогостоящих современных лекарственных препаратов.

Остаются высокими распространенность заболевания, а также риск серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в том числе среди трудоспособного населения (Buist A.S., 2012; Чучалин А.Г., 2011). Так, по прогнозу экспертов ВОЗ к 2020 году количество смертей от ХОБЛ и его осложнений составит около 4,7 млн в год (GOLD, 2013).

Ранее многими авторами отмечалось, что при одинаковых известных факторах риска тяжесть течения ХОБЛ у пациентов различна, что дает основание предполагать наличие дополнительных причин и механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование заболевания. А современная концепция лечения ХОБЛ, разработанная экспертами ВОЗ (GOLD, 2011), подчеркивает зависимость эффективности лечебных и профилактических программ от сопутствующих заболеваний (Шмелев Е.И., 2007; Чучалин А.Г., 2011; Колпакова А.Ф., Дегтярева Т.Ю., Белянина Е.А., 2012).

В этой связи научно-практический интерес представляют результаты изучения коморбидных состояний при ХОБЛ, среди которых патология органов пищеварения занимает одно из ведущих мест. Описано достаточно большое количество клинических наблюдений, констатирующих частое сочетание язвенной болезни с ХОБЛ (Кириллов С.М., 2010; Siva R., Birring S., Berry M. et al., 2013). Весьма разноречивы данные о течении ХОБЛ у больных с инфекционным поражением желудка. По мнению ряда авторов значение хеликобактерного обсеменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны

для развития и прогрессировании ХОБЛ еще требует клинического подтверждения (M.V. Malfertheiner, A. Kandulski, J. Schreiber, P. Malfertheiner 2011; A. Adriani, A. Repici, I. Hickman, R. Pellicano, 2014). В то же время некоторыми авторами признается, что благоприятным условием «старта» развития бронхообструктивного синдрома является наличие *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастропатии, способствующей формированию желудочно-пищеводного рефлюкса с развитием воспалительных изменений в пищеводе и бронхах (Волкова Н. Н., 2013; Чучалин А.Г., 2011; Liang B. et al., 2013).

Существует мнение о том, что в патогенезе ХОБЛ и заболеваний гастродуоденальной зоны имеются общие механизмы, реализующиеся посредством дисфункции параэндокринной системы. В то же время клинические работы, изучающие взаимосвязь патогенетических механизмов развития бронхолегочной патологии (БА, легочной гипертензии) и заболеваний органов пищеварения на основе дисфункции параэндокринной системы, немногочисленны и противоречивы и не касаются анализа этих механизмов при ХОБЛ (Кузубова Н.А. и соавт., 2009; Ulasli S.S et al., 2013).

Результаты многоцентрового международного исследования ECLIPSE свидетельствуют о системных факторах воспаления в развитии бронхообструктивного синдрома и необходимости определения биомаркеров данного воспаления и параметров, прогнозирующих прогрессирование заболевания (Agusti A. et al., 2010; Овчаренко С.В., 2011). В этой связи представляется вполне обоснованным изучение патологии энтероэндокринной системы у пациентов с ХОБЛ, в частности, исследование морфофункциональной активности серотонинпродуцирующих (Ecn) клеток, число которых значительно как в слизистой оболочке бронхов, так и двенадцатиперстной кишки (Баринов Э. Ф., Сулаева О.Н., 2012). Гипотеза о роли дисфункции параэндокринной системы гастродуоденальной зоны в развитии и прогрессировании ХОБЛ имеет не только научную, но и практическую перспективу, так как ее подтверждение будет способствовать диагностике заболевания на ранних стадиях, прогнозированию его течения и обоснованию

включения в комплексную терапию препаратов, регулирующих функцию апудоцитов, что ожидается повысит эффективность лечения ХОБЛ.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность предпринятого исследования.

Цель исследования

Установить характер и тяжесть поражения слизистой оболочки и определить функциональное состояние апудоцитов гастродуоденальной зоны у больных ХОБЛ на основе углубленного клинико-инструментального, морфологического и иммуногистохимического исследований.

Задачи исследования:

1. Оценить характер клинико-эндоскопических и морфологических изменений гастродуоденальной зоны у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

2. Установить методом ИФА уровень серотонинемии у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

3. Оценить морфофункциональное состояние апудоцитов (Есп-клеток) гастродуоденальной зоны при ХОБЛ различной степени тяжести.

4. Изучить корреляционные связи клинико-лабораторных и функциональных проявлений бронхообструктивного синдрома с уровнем серотонинемии и морфофункциональным состоянием апудоцитов гастродуоденальной зоны у пациентов с ХОБЛ.

Научная новизна

1. Выявлены морфофункциональные изменения Есп-клеток параэндокринной системы слизистой гастродуоденальной зоны больных ХОБЛ различной степени тяжести.

2. Установлены корреляционные взаимосвязи между структурно-функциональными изменениями гастродуоденальной параэндокринной системы и тяжестью течения ХОБЛ.

3. Выявлена гиперсеротонинемия у всех больных ХОБЛ, коррелирующая как с показателями спирографии и бодиплетизмографии, так и с диффузионной способностью легких, нарастающая по мере утяжеления заболевания.

4. Обосновано применение препаратов антисеротонинового действия в комплексном лечении ХОБЛ наряду с необходимостью эрадикационной терапии Нр-инфекции у данной категории больных.

Практическая значимость:

1. Оптимизация диагностического алгоритма у пациентов с ХОБЛ с включением клинико-лабораторного и морфофункционального исследования патологии гастродуоденальной зоны у больных ХОБЛ.

2. Обоснование необходимости наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями проводить анализ уровня серотонина сыворотки крови пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ при частых обострениях заболевания и низкой эффективности базисной терапии.

3. Обоснование применения препаратов антисеротонинового действия в комплексном лечении ХОБЛ наряду с необходимостью эрадикационной терапии НР-инфекции.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гастродуоденальная патология у больных ХОБЛ характеризуется как инфекционной контаминацией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, так и ее структурно-функциональными изменениями.

2. Клинико-эндоскопические и морфологические параметры гастродуоденальной патологии коррелируют с тяжестью ХОБЛ.

3. Фактором, влияющим на тяжесть бронхообструктивного синдрома, является дисфункция параэндокринной системы гастродуоденальной зоны, которая характеризуется гиперсеротонинемией и морфофункциональными изменениями энтероэндокриноцитов (Есп-клеток, продуцирующих серотонин).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследований внедрены в практику работы терапевтического отделения № 2 и консультативно-диагностической поликлиники МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Ученого совета ГБОУ ВПО УГМА Минздрава РФ (2 февраля 2011 г.), Гастронеделе (г. Москва, 2010 г.), Съезде терапевтов республики Саха (Якутия) (г. Якутск, 5-6 сентября, 2013 г.), заседаниях общества профпатологов Свердловской области (г. Екатеринбург, 11 декабря 2013 г. и 4 декабря 2014 г.), заседании проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург, 11 февраля 2015 г., протокол №1/14-15).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

Личное участие автора в полученных результатах

Лично автором проведено обследование и лечение больных ХОБЛ, вошедших в исследование. Систематизированы литературные данные, изучена медицинская документация. Автор принимала непосредственное участие в интерпретации результатов морфологического исследования биоптатов слизистой гастродуоденальной зоны, в проведении функционального инструментального исследования бронхолегочной системы у пациентов с ХОБЛ. Автором лично проведена статистическая обработка параметров, и на

основании анализа полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 117 страницах текста компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, библиографии. Список литературы включает 54 отечественных и 105 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 10 рисунками, включает 2 клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии и эндокринологии (зав. кафедрой — доктор медицинских наук, профессор О.Г. Смоленская) ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (ректор — доктор медицинских наук, профессор С.М. Кутепов). Проведено исследование методом «случай-контроль» 84 пациентов с ХОБЛ и 50 лиц, составивших контрольные группы. Больные ХОБЛ были распределены в три группы сравнения в зависимости от тяжести течения заболевания по классификации GOLD, 2009 г.

Среди больных ХОБЛ преобладали мужчины: 78 мужчин и 6 женщин; медиана возраста больных ХОБЛ легкой и средней тяжести составила 59,0 (55,0÷61,0) лет; медиана возраста в группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ — 60,5 (58,2÷64,8) года.

Контрольная группа из 40 практически здоровых лиц была сформирована для сравнительного анализа данных показателей у больных ХОБЛ легкой и средней тяжести (1 контрольная группа); группы не отличались по возрасту и полу, $p > 0,05$. Учитывая значительные возрастные особенности больных с тяжелым течением ХОБЛ (медиана возраста которых составила 60,5 лет), для

данных пациентов была сформирована дополнительная контрольная группа из пациентов без бронхолегочной и гастроэнтерологической патологии (10 чел.), не имевшая достоверных различий по возрастному и половому составу (2 контрольная группа) с данными пациентами (табл.1).

Отбор пациентов в основные группы исследования проводился на приеме пульмонолога в консультативной поликлинике МАУ «Городская клиническая больница № 40» (г. Екатеринбург) в период с февраля 2010 по апрель 2011 гг.

Таблица 1

Характеристика исследуемых пациентов по возрасту

Показатели	ХОБЛ I ст. (n-28)	ХОБЛ II ст. (n-28)	ХОБЛ III ст. (n-28)	Контрольная группа 1 (n-40)	Контрольная группа 2 (n10)
	1	2	3	4	5
Возраст Me (÷)	58,8 54,0÷61,8	59,0 55,5÷61,0	60,5 58,3÷64,8	59,0 54,0÷62,0	61,5 59,0÷64,5
P	P _{1,2} =0,267; P _{1,3} =0,069; P _{1,4} =0,476; P _{2,3} =0,100; P _{2,4} =0,666; P _{3,5} =0,571				

Прим.: P — достоверность различий

Группы контроля были сформированы при диспансерном осмотре работников бюджетных организаций на базе поликлиники МАУ «ГКБ № 40» (г. Екатеринбург) в период с февраля по декабрь 2010 г.

При сборе анамнеза определяли стаж курения. В таблице 2 представлены данные распределения пациентов в зависимости от индекса курения. Медиана индекса курящего человека всех пациентов с ХОБЛ составила 40,0 (33,0÷45,3) пачка/лет.

Таблица 2

Характеристика исследуемых пациентов по индексу курения

Показатели	ХОБЛ I ст. (n-28)	ХОБЛ II ст. (n-28)	ХОБЛ III ст. (n-28)	Контрольная группа 1 (n-40)	Контрольная группа 2 (n-10)
	1	2	3	4	5
ИК:пачка/лет Me (÷)	36,0 30,0÷40,0	40,0 30,3÷41,8	41,0 40,0÷50,0	0	0
P	P _{1,2} =0,378; P _{1,3} <0,001; P _{2,3} =0,014				

Прим.: P — достоверность различий

Критериями включения пациентов в основные группы исследования было:

- наличие в анамнезе курения более 10 пачка-лет;
- наличие жалоб на кашель и экспираторную одышку в течение двух лет;
- наличие аускультативных признаков обструктивного синдрома (сухие свистяще хрипы);
- ХОБЛ стадии: I ст. — легкая степень; II ст. — среднетяжелая степень; III ст. — тяжелая степень;
- фаза стабильного течения ХОБЛ (не менее 4-х недель после завершения предшествующего обострения).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст старше 65-ти лет;
- другие заболевания легких (рак легких, туберкулез, бронхиальная астма, пневмония, саркоидоз);
- ХОБЛ в стадии обострения;
- ХОБЛ крайне тяжелой степени (IV ст.), при которой проведение плановой гастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки затруднено из-за тяжелой дыхательной недостаточности;
- противопоказания к лучевой нагрузке.

Клиническое обследование больных проводилось на базе клиники МАУ «Городская клиническая больница № 40» (г. Екатеринбург) (главный врач — А.И. Прудков). Бодиплетизмография проведена в ФГБУ «Уральский НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Екатеринбург) (главный врач — д.м.н С.Н. Скорняков; врач отделения функциональной диагностики — Н.П. Одырова).

У каждого пациента учитывались такие факторы риска, как курение табака, контакт с промышленными поллютантами, инфекционные заболевания дыхательных путей.

Общий анализа крови и микроскопическое исследование мокроты проводилось для исключения обострения ХОБЛ и наличия сопутствующих бронхолегочных заболеваний и включало изучение нативных (естественных, необработанных) и окрашенных препаратов для выявления микобактерии туберкулеза (окраска по Цилю-Нильсену).

Всем пациентам проводилась пальцевая пульсоксиметрия пульсоксиметром модели MD 300 C21C. Данное обследование было предназначено для определения насыщения кислородом гемоглобина крови и частоты сердечных сокращений. Нормальным насыщением кислородом периферической крови считались показатели 95-100% (Барховская Т.В., 2005).

Верификация диагноза основывалась на инструментальных методах исследования функции внешнего дыхания, которая проводилась путем спирометрии, при которой определялись показатели $ОФВ_1$ (объем воздуха, который пациент выдыхает форсированно за 1-ю секунду) и ФЖЕЛ (общий объем воздуха, выдыхаемый пациентом после полного вдоха), а также регистрировалась кривая (петля) «поток-объем». На основании полученных постбронходилатационных спирометрических показателей ($ОФВ_1$) оценивалась степень нарушения бронхиальной проходимости или тяжесть бронхообструкции; при этом отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ должно было быть ниже 0,7.

Для измерения структуры статических объемов и определения диффузионной способности легких по оксиду углерода (ДСЛ) проводилась бодиплетизмография. Данные исследования проводились с помощью программы бодиплетизмографии на аппарате Masterscreen (Erich Jaeger, Германия).

При оценке бодиплетизмографии оценивались объемные показатели: общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО), емкость вдоха (ЕВ), резервный объем выдоха (РОВ), а также — отношение диффузионной способности легких к альвеолярному объему ($ДСЛзд/АВ$). Параметры диффузионной способности ($ДСЛзд$) анализировались с использованием

методики «Одиночный вдох». Перед исследованием пациент не курил в течение двух часов, находился в состоянии покоя на протяжении двадцати минут, не принимал пищу в течение трех часов до исследования и не использовал ингаляционные средства в течение последних двенадцати часов. Проводили не менее трех исследований (коэффициент вариабельности не превышал десяти процентов). Интервал между пробами составлял пять минут. В протокол заносились средние значения ДСЛзд и ДСЛзд/АВ. Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формуле Европейского сообщества стали и угля (Cotes J.E., 1993).

Все пациенты основных групп исследования характеризовались изменениями функции внешнего дыхания (кривой «поток-объем»), наиболее выраженные из которых были зафиксированы у больных с тяжелым течением заболевания: 1,0 л (0,9÷1,1), что достоверно отличались от таковых показателей при легком, среднетяжелом течении и в контрольных группах, $p < 0,001$ (рис. 1.).

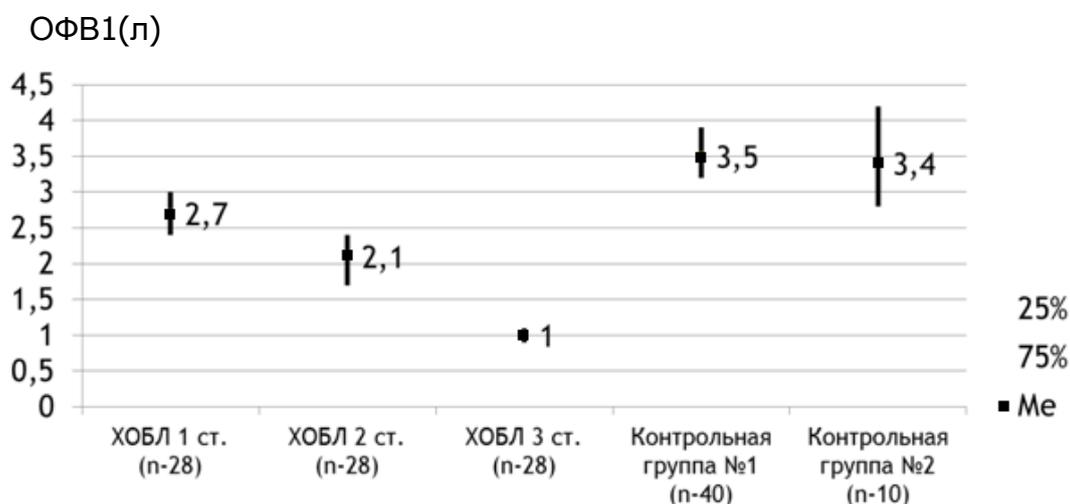


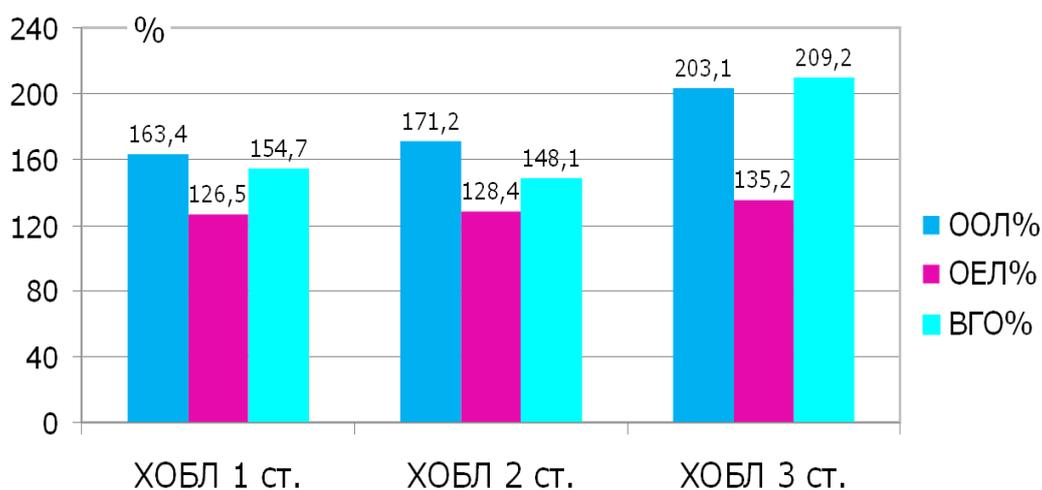
Рис.1. Характеристика исследуемых пациентов по данным спирометрии

Характеристика основных групп исследования проводилась также по показателям остаточных легочных объемов и диффузионной способности легких.

Так, ОЕЛ в группе ХОБЛ I ст. составила 126,5% (104,1 ÷ 134,6), что достоверно отличалось от соответствующих показателей в группе ХОБЛ III ст.:

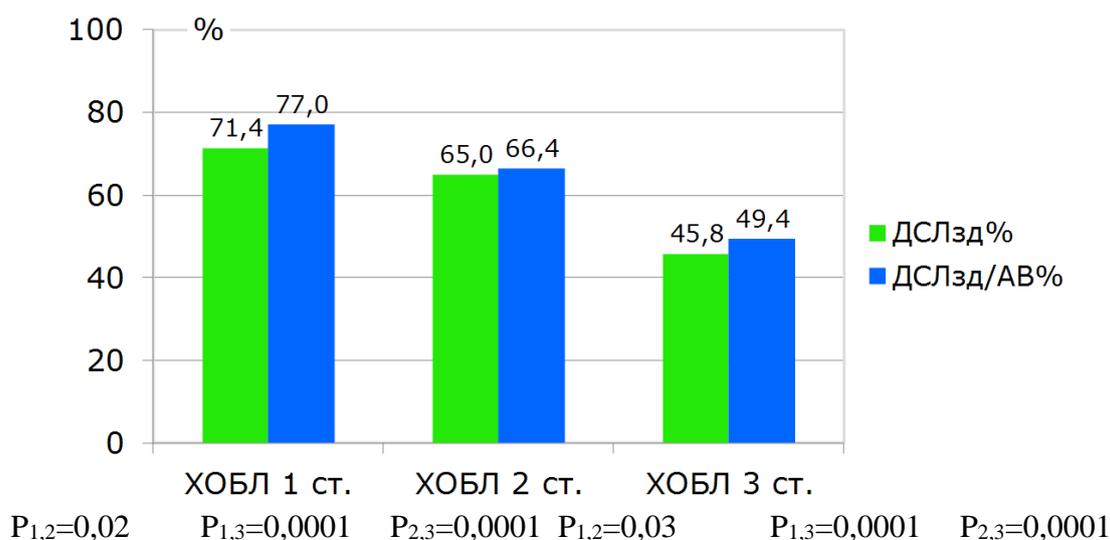
135,2 (131,5 ÷ 146,5), $p < 0,001$. ВГО, который более точно характеризует статические показатели вентиляции легких, составил 154,4% (141,8 ÷ 178,8) при ХОБЛ I ст. и 209,2% (197,2 ÷ 222,2) — при ХОБЛ III ст., $p < 0,001$ (рис. 2).

Медианы показателей ДСЛзд и ДСЛзд/АВ были на уровне 71,4% и 77,0% при легкой стадии ХОБЛ; 65,0% и 66,4% — при среднетяжелом течении ХОБЛ; и 45,8% и 49,4% — при тяжелом ХОБЛ, что свидетельствовало о наличии эмфиземы легких у исследуемых больных (рис. 3).



$P_{1,2}=0,147$ $P_{1,3}=0,0001$ $P_{2,3}=0,0001$ $P_{1,2}=0,298$ $P_{1,3}=0,0001$ $P_{2,3}=0,001$ $P_{1,2}=0,954$
 $P_{1,3}=0,001$ $P_{2,3}=0,0001$

Рис.2. Характеристика групп исследования по данным бодиплетизмографии



$P_{1,2}=0,02$ $P_{1,3}=0,0001$ $P_{2,3}=0,0001$ $P_{1,2}=0,03$ $P_{1,3}=0,0001$ $P_{2,3}=0,0001$

Рис.3. Характеристика групп исследования по показателям диффузионной способности легких (по оксиду углерода)

Клинико-лабораторные и морфологические методы исследования гастродуоденальной патологии

При сборе жалоб обращалось внимание на наличие явлений желудочной и кишечной диспепсии. При сборе анамнеза и данных мануального обследования фиксировалось наличие сопутствующей патологии органов пищеварения.

Наряду с рутинными лабораторными анализами, определяли уровень серотонина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод) с использованием диагностической тест-системы ELISA Fast Track (LDN, GmbH & Co.KG). Анализ проводился натощак в девять часов утра через двенадцать часов после последнего приема пищи. Референсные значения серотонина сыворотки крови: 1,8-7,5 нг/мл.

Морфологические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки проведены у 84 больных ХОБЛ с различной тяжестью заболевания. Из них у 34 пациентов дополнительно проведен иммуногистохимический анализ морфофункционального состояния серотонинпродуцирующих апудоцитов (ЕСп-клеток).

Морфологические и иммуногистохимические исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проведены на базе ФГБУН «Институт иммунологии, физиологии УрО РАН» (ведущий научный сотрудник — к.м.н. С.Ю. Медведева).

Биоптаты слизистой оболочки забирались при гастродуоденоскопии с последующей фиксацией в 9%-ом растворе нейтрального формалина с окраской специальными красителями и заливкой в парафин. Эндоскопическое исследование проводилось в эндоскопическом кабинете отделения функциональной диагностики МАУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга (врач — А.В. Карелин). Парафиновые срезы готовили с ориентацией слизистой толщиной 4-6 микрон. Состояние слизистой оболочки оценивали при окраске гематоксилином и эозином (наличие и степень воспаления), по Ван-Гизону

(выраженность атрофических процессов в слизистой), Шик-реакцией (выявление очагов кишечной метаплазии). Гистиобактериоскопия проводилась с помощью изучения мазков отпечатков со слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, окрашенных по Романовскому-Гимзе (выявление *H. Pylori*). Для анализа результатов морфологического исследования использовали балльную систему с учетом сиднейской классификации гастритов, 1994 г. (Dixon M.F., 1996).

Для иммуногистохимического исследования использовались моноклональные мышинные античеловеческие антитела к серотонину (клон 5HT-H209), производства ДАКО (Дания) по стандартному протоколу. Подсчет количества серотонин-положительных клеток и их оптической плотности проводился с использованием программного обеспечения анализа изображения «Видиотест-морфология 5.2».

Статические методы обработки материала

Для сбора и анализа результатов исследования была создана формализованная индивидуальная карта наблюдения пациента с ХОБЛ и гастродуоденальным синдромом, включающая клинично-лабораторные, инструментальные и функциональные параметры, а также результаты обзорного морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для статистического анализа данных и построения графиков использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office 2012 и SPSS for Windows v.12.0.

Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории. Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера.

Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Непараметрические

признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала Me (25% ÷ 75%). Для сравнительного анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни.

Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

Для анализа зависимостей между выборками были определены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга (протокол № 2 от 10 февраля 2010 г.).

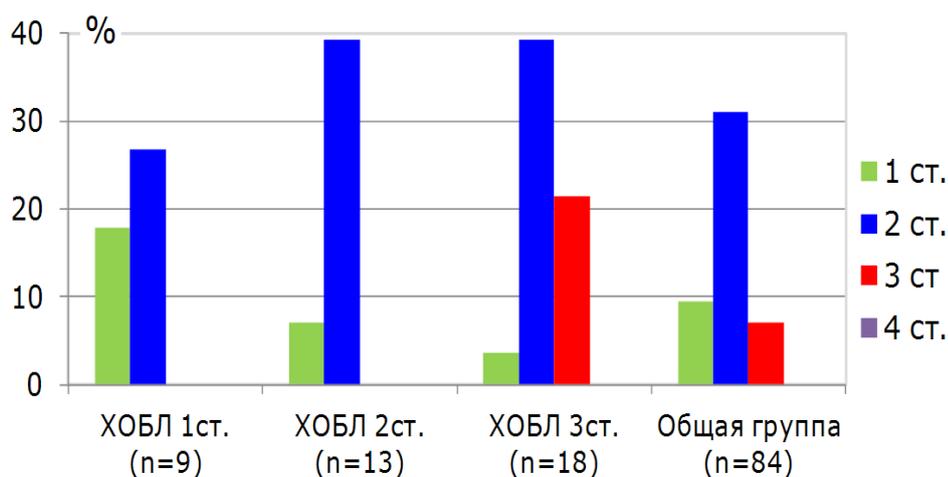
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Углубленное клинико-морфологическое исследование симптомов поражения гастродуоденальной зоны выявило различную ее патологию у всех (100%) пациентов с ХОБЛ, в том числе при легком течении бронхообструктивного синдрома и отсутствии субъективных болевых ощущений и диспептических нарушений.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) был верифицирован по данным фиброгастродуоденоскопии у 40 из 84 пациентов с ХОБЛ (47,6%). Следует отметить, что в группе ХОБЛ III ст. удельный вес больных с ГЭР (64,3%) был достоверно выше показателей в общей и в группе ХОБЛ I ст.: 47,6% и 32,1% соответственно, $p=0,034$ и $p=0,031$ (рис. 4.).

Несмотря на отсутствие достоверных различий по показателям удельного веса пациентов с ГЭР в группах сравнения ХОБЛ I ст. и ХОБЛ II ст., выраженность ГЭР у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ была более значимой: средний балл в группе составил $0,86 \pm 0,97$ по сравнению с $0,46 \pm 0,74$ балла при ХОБЛ I ст., $p_{1,2} = 0,134$. Обращало внимание, что выраженный ГЭР (3 степени) наблюдался исключительно в группе ХОБЛ III ст. (6 чел., 21,4%), и средний балл в группе ХОБЛ III ст. составил $1,46 \pm 1,2$, что

достоверно отличалось от основных групп сравнения, соответственно $p_{1,3}=0,001$ и $p_{2,3}=0,042$.



$P_{1,2}=0,412$ $P_{1,3}=0,031$ $P_{1,4}<0,001$ $P_{2,3}=0,282$ $P_{2,4}=0,04$ $P_{3,4}<0,034$

Рис. 4. ГЭР по данным ФГДС у пациентов с ХОБЛ

При анализе корреляционных взаимосвязей между наличием и тяжестью ГЭР и тяжестью бронхообструктивного синдрома (показателем индекса Тиффно) выявлена средняя отрицательная корреляционная зависимость в общей группе пациентов с ХОБЛ: $r = -0,327$, $p=0,048$ и $r = -0,384$, $p=0,043$ соответственно.

У пациентов с легким течением ХОБЛ активность воспалительного процесса, выявленная в СОЖ, была достоверно ниже, чем в группе с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания ($p<0,05$). При этом морфологическая картина соответствовала хроническому гастриту с умеренным воспалением и умеренной активностью процесса без развития значительных атрофических изменений в слизистой. Отсутствие активного гастрита обнаружено лишь у одного пациента с легким течением ХОБЛ.

О наличии воспаления свидетельствовала интенсивная инфильтрация собственной пластинки и эпителия слизистой мононуклеарными элементами. Инфильтрат был представлен плазматическими клетками, лимфоцитами, макрофагами и эозинофильными лейкоцитами, а также тканевыми базофилами

или тучными клетками, что свидетельствовало о хроническом воспалении и укладывалось в представление об иммунном воспалении. Во всех случаях был диагностирован хронический гастрит и хронический дуоденит разной степени выраженности. При этом выраженная степень активности воспаления (3 ст.) в 71,4% случаев (20 чел.) была обнаружена у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и характеризовалась интенсивной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ) собственной пластинки слизистой, поверхностного и ямочного эпителия с образованием «внутриямочных абсцессов» или крипт-абсцессов (рис. 5).

Показатели метапластических процессов в СОЖ нарастали при утяжелении течения ХОБЛ, что доказывалось достоверно значимыми их отличиями в группах ХОБЛ I ст. и ХОБЛ III ст.; и ХОБЛ II ст. и ХОБЛ III ст., $p < 0,05$. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в слизистых гастродуоденальной зоны развивались атрофические процессы, которые сопровождалась утратой желез с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью.

При гистиобактериоскопии обсеменение *Helicobacter pylori* установлено у 72 из 84 пациентов с ХОБЛ (85,7%). Степень НР-инсеминации наиболее существенной была у пациентов с ХОБЛ III ст.: средний балл в группе был равен $2,14 \pm 1,08$ и достоверно отличался от данного показателя в группах пациентов с ХОБЛ I ст. и ХОБЛ II ст. ($1,21 \pm 0,83$ и $1,18 \pm 0,86$ балл, $p_{2,3} = 0,001$, $p_{1,3} = 0,002$ соответственно). У больных ХОБЛ II ст. и ХОБЛ III ст. была отмечена выраженная адгезия НР на клеточных мембранах эпителиоцитов на фоне активного гастрита (рис. 6).

Мнение некоторых авторов (Баринов Э.Ф, Сулаева О.Н., 2012) о том, что избыточная выработка биологически активных веществ апудоцитами может вызывать морфологическое изменение клеток слизистой оболочки дыхательных путей: деструкцию реснитчатого эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, бронхиальную гиперсекрецию, сужение просвета бронхов, нарушение мукоцилиарного клиренса, послужило поводом для

изучения уровня серотонинемии у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести.

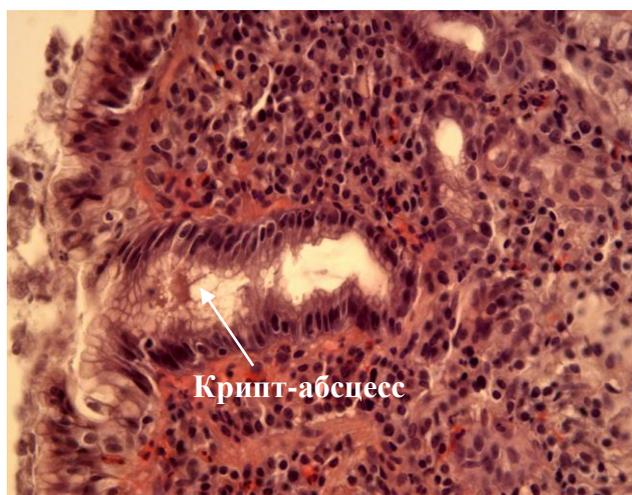


Рис. 5. Пациент О., 63 года; ХОБЛ III ст.; антральный отдел желудка с признаками тяжелого воспаления и развитием крипт-абсцессов; окраска гематоксилин и эозином; ув.*1000

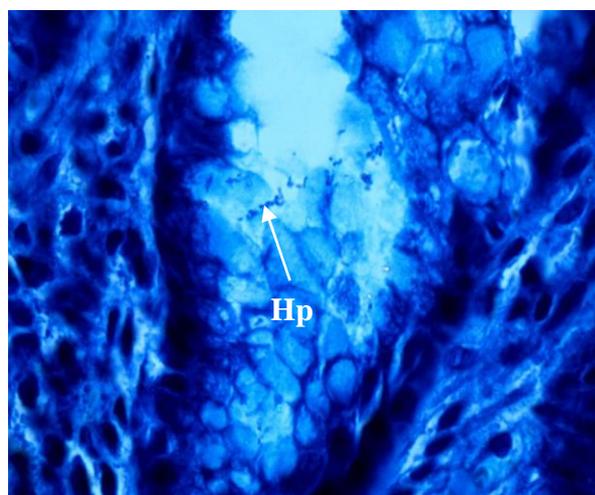


Рис. 6. Пациент Ю., 63 года; ХОБЛ III ст.; адгезия НР на клеточных мембранах эпителиоцитов 3 степени обсеменения; антральный отдел желудка с признаками умеренного воспаления, умеренной активности; окраска по Гимзе; ув.*1000

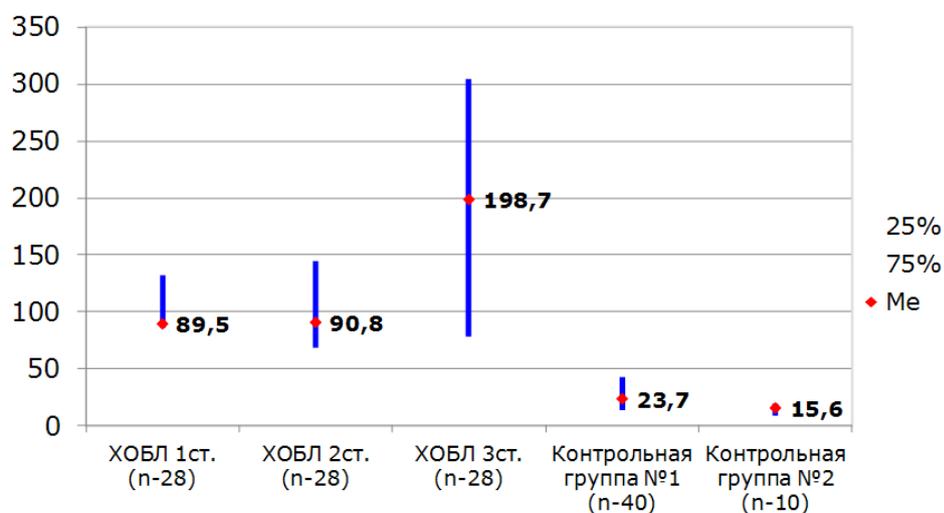
Полученные результаты свидетельствуют о наличии гиперсеротонинемии уже при легкой степени ХОБЛ, которая прогрессивно увеличивалась с утяжелением бронхообструктивного синдрома. Уровень гиперсеротонинемии у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ значительно превышал таковой в группах больных ХОБЛ легкой и среднетяжелой степени (рис. 7).

В общей группе больных ХОБЛ (84 чел.) была выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем серотонина крови и тяжестью заболевания (классификация GOLD), которая была не только достоверной, но и весьма значительной: $r=0,747$, соответственно $p<0,001$.

Тесные корреляционные связи были отмечены между уровнем серотонина сыворотки крови и отдельными показателями функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких и дыхательными объемами. Так, в общей группе больных ХОБЛ (84 чел.) выявлена тесная отрицательная связь между спирометрическими показателями (ОФВ₁, индексом Тиффно) и уровнем

серотонина сыворотки крови: $r = 0,600$, $p = 0,006$ и $r = 0,506$, $p = 0,005$ соответственно.

Выявлены достоверные, но слабой или средней силы корреляционные связи между уровнем серотонинемии и основными показателями легочных объемов и диффузионной способностью легких (табл. 3). Наиболее тесная взаимосвязь отмечена между серотонинемией и диффузионной способностью легких: $r = -0,334$, $p = 0,002$.



$$P_{1,2}=0,915 \quad P_{1,3}<0,001* \quad P_{1,4}<0,001* \quad P_{2,3}<0,001* \quad P_{2,4}<0,001* \quad P_{3,5}<0,001*$$

Прим.* — достоверные различия между группами

Рис. 7. Уровень серотонина сыворотки крови у больных ХОБЛ (нг/л)

Таблица 3

Корреляционные связи между уровнем серотонина крови и показателями бодиплетизмографии и диффузионной способности легких в общей группе

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r	Достоверность значений, p
Серотонин и ОЕЛ, %	$r = 0,110$	$p = 0,318$
Серотонин и ООЛ, %	$r = 0,300$	$p = 0,006$
Серотонин и ВГО, %	$r = 0,223$	$p = 0,04$
Серотонин и ДСЛзд	$r = -0,334$	$p = 0,002$
Серотонин и ДСЛзд/АВ, %	$r = -0,223$	$p = 0,03$

Прим.: r — сила корреляции, p — достоверность

Учитывая полученные результаты о гиперсеротонинемии у всех пациентов с ХОБЛ, а также известные данные о том, что основное количество серотонина (80-95%) синтезируется и хранится в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (Геренг Е.А., 2007), в ходе настоящего исследования проведен углубленный иммуногистохимический анализ серотонинпродуцирующих Есп-клеток гастродуоденальной зоны.

Иммуногистохимическая (ИГХ) реакция для определения серотонинпродуцирующих апудоцитов (Есп-клеток) гастродуоденальной зоны была проведена у 34 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести. В группе больных ХОБЛ легкой степени тяжести (12 чел.) Есп-клетки имели удлиненную форму и определялись в базальной части собственной пластинки слизистой. Визуализировались единичные дегранулированные клетки с обильной зернистостью цитоплазмы (рис. 8).



Рис. 8. Пациентка Ш., 53 года; ХОБЛ, I ст.; Есп-клетка с локализацией в крипте: фаза синтеза и накопления биологически активных веществ; ИГХ-реакция; ув.*400

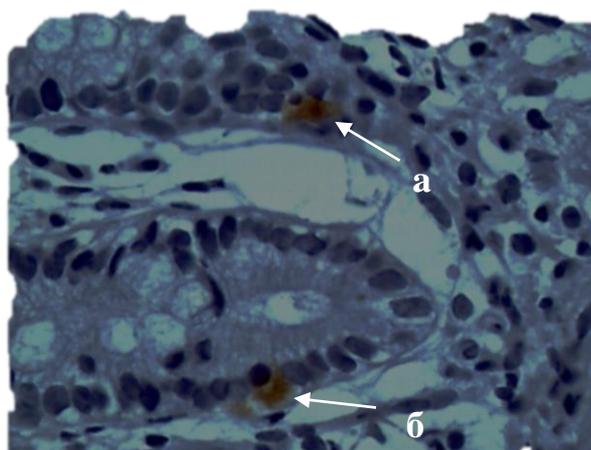


Рис. 9. Пациент Ю., 60 лет, ХОБЛ II ст.; Есп-клетки локализованы в базальных отделах крипты; клетки с признаками разной функциональной активности; одна клетка в фазе синтеза и накопления секреторных гранул(а), вторая клетка — в фазе дегрануляции и выброса биологически активных веществ во внеклеточное пространство(б); ИГХ-реакция; ув. * 400

При утяжелении ХОБЛ (в группах больных средней тяжести — 12 чел. и тяжелым течением заболевания — 10 чел.) достоверного изменения плотности Есп-клеток не зафиксировано, $p > 0,05$. Однако значительным было увеличение количества дегранулированных клеток с выходом гранул в межклеточное пространство. Клетки были овально-треугольной и удлинённой формы с плотно расположенными гранулами в цитоплазме. Клетки располагались диффузно по всей поверхности собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 9).

При расчете средних показателей оптической плотности Есп-клеток в слизистой двенадцатиперстной кишки было выявлено, что количественный показатель оптической плотности эндокриноцитов снижается в зависимости от тяжести заболевания, $p < 0,05$. Можно предположить, что данный феномен связан с дегрануляцией Есп-клеток и выбросом медиатора в ответ на повреждение (табл. 4).

Анализ корреляционных связей между параметрами структурных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и тяжестью течения ХОБЛ выявил, что достаточно тесные достоверные корреляционные связи присущи таким показателям, как степень атрофии слизистой оболочки и ОЕЛ, степень атрофии слизистой оболочки и ДСЛзд, наличие тонкокишечной метаплазии и ОЕЛ, наличие тонкокишечной метаплазии и ВГО.

Таблица 4

Морфометрические показатели Есп-клеток гастродуоденальной зоны у больных ХОБЛ

Стадия ХОБЛ	Двенадцатиперстная кишка (постбульбарный отдел)		Антральный отдел желудка	
	Показатель статической плотности Есп ₂ клеток на N/мм	Оптическая плотность Есп клеток, (усл.ед)	Показатель статической плотности Есп _д клеток, N/мм	Оптическая плотность, (усл. ед)
I-легкая	17,24±3,48	0,44±0,02*	24,06±3,12	0,41±0,02
II-среднетяжелая	18,04±8,94	0,35±0,02*	14,07±7,79	0,34±0,01
III-тяжелая	16,1±5,78	0,28±0,04*	10,27±4,53	0,33±0,02

Прим.: * — достоверные отличия между группами

Зависимость тяжести ХОБЛ от морфологических параметров СОЖ

Показатели легочных объемов и диффузионной способности:	Тип морфологических изменений				
	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r				
	Степень воспалительных изменений	Степень активности воспаления	Степень атрофических изменений	Тонкокишечная метаплазия	Н. pylori обсемененность СОЖ
ОФВ ₁ , %	r = - 0,474*	r = - 0,530*	r = -0,467*	r = -0,217*	r = - 0,650*
ОЕЛ, %	r = 0,388*	r = 0,398*	r = 0,315*	r = 0,384*	r = 0,350*
ООЛ, %	r = 0,385*	r = 0,418*	r = 0,529*	r = 0,388*	r = 0,376*
ВГО, %	r = 0,341*	r = 0,478*	r = 0,492*	r = 0,388*	r = 0,388*
ДСЛзд	r = - 0,458*	r = - 0,547*	r = -0,505*	r = - 0,196	r = - 0,287*
ДСЛзд/АВ, %	r = - 0,447*	r = - 0,621*	r = -0,559*	r = -0,273*	r = - 0,579*

Прим.: * — связь достоверная (p < 0,05)

При этом у таких показателей морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, как степень атрофических изменений, активность, воспаление, тонкокишечная метаплазия, а также степень хеликобактерного обсеменения, достоверная (p < 0,05) корреляционная взаимосвязь с объемными показателями ОЕЛ, ООЛ, ВГО была положительной, а с ОФВ₁ и параметрами диффузионной способности легких ДСЛзд, ДСЛзд/АВ — отрицательной (табл. 5). Полученные результаты исследования дают основание оценивать выявленную гастродуоденальную патологию как коморбидную: с одной стороны, обусловленную структурными нарушениями слизистой оболочки на фоне ее гипоксии, с другой, — влияющую на тяжесть течения ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с ХОБЛ отмечается различная патология гастродуоденальной зоны, в структуре которой НР-ассоциированный гастрит составляет 85,7%, ГЭР — 47,6%, при этом структурные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки усугубляются по мере утяжеления основного заболевания ($p < 0,05$).

2. Имеется достоверная отрицательная корреляционная зависимость средней степени между тяжестью ГЭР и выраженностью бронхообструктивного синдрома (r ГЭР и ОФВ1/ФЖЕЛ% = -0,384).

Активность воспаления слизистой гастродуоденальной зоны тесно коррелирует как с тяжестью бронхообструктивного синдрома ($r = - 0,530$), так и диффузионной способностью легких ($r = - 0,547$).

3. Повышение уровня серотонина в сыворотке крови отмечается у всех пациентов с ХОБЛ, достоверно отличается от данного параметра в контрольных группах: от 89,45 нг/л при ХОБЛ легкой степени тяжести до 198,7 нг/л — при ХОБЛ тяжелой степени ($p < 0,001$) и достоверно коррелирует с тяжестью ХОБЛ: r серотонин и ОФВ1 = - 0,600 ($p = 0,006$).

4. Прогрессирование ХОБЛ сопровождается усугублением морфофункциональных нарушений энтероэндокринной системы, проявляющихся уменьшением оптической плотности Есп-клеток в двенадцатиперстной кишке, что обусловлено усиленными процессами их дегрануляции: $0,44 \pm 0,02$ у.е. при ХОБЛ I ст. до $0,28 \pm 0,04$ у.е. — при ХОБЛ III ст., $p < 0,05$.

5. Показатели оптической плотности серотонин-продуцирующих Есп-клеток коррелируют со спирометрическими параметрами тяжести бронхообструктивного синдрома, показателями бодиплетизмографии и пальцевой пульсоксиметрии: r опт. пл. и ОФВ1 = +0,678, $p = 0,0001$; r опт. пл. и

ОЕЛ = -0,433, $p = 0,011$; r опт. пл. и ДСЛ зд = + 0,673, $p=0,0001$; r опт. пл. и SpO₂ = + 0,660, $p=0,0001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обследовании пациентов с ХОБЛ необходимо проводить клинико-лабораторное (всем больным) и эндоскопическое исследование (кроме пациентов с ХОБЛ крайне тяжелой степени) гастродуоденальной зоны с целью выявления фоновой патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, способствующей прогрессированию ХОБЛ.

Выявление патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ХОБЛ должно сопровождаться морфологическим анализом биоптатов.

Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ при частых обострениях заболевания и низкой эффективности базисной терапии, наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями, целесообразно проводить исследование уровня серотонинемии.

В лечебный комплекс пациентов с ХОБЛ II ст. и III ст., наряду с базисными препаратами, необходимо включать средства эрадикационной терапии, прокинетики и антисеротониновые препараты; лечение последними целесообразно проводить под контролем уровня серотонинемии и морфофункционального состояния Есп-клеток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Камалова, Л. М. Клинико-морфологическая характеристика гастроинтестинальной патологии у больных ХОБЛ / Л. М. Камалова, Т. В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. - 2010. - Т. 20, № 5. - С. 99.

2. Камалова, Л. М. Гиперсеротонинемия как предиктор тяжести течения хронической обструктивной болезни легких на фоне патологии желудка / Л. М. Камалова, Т. В. Лисовская // Сборник материалов 18-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2011. - С.64.

3. **Камалова, Л. М. ХОБЛ у больных с гастроинтестинальной патологией (обзор литературы) / Л. М. Камалова, Т. В. Лисовская // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 6. - С. 5-12.**

4. Камалова, Л. М. Результаты корреляционного анализа функциональных показателей внешнего дыхания и уровня серотонинемии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. М. Камалова, Т. В. Лисовская // Вестник клинической медицины: сборник научных трудов сотрудников МАУ «ГКБ№ 40». - 2012. - № 2. - С. 35-38.

5. Камалова, Л. М. Показатели бодиплетизмографии и серотонина крови у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. М. Камалова, Т. В. Лисовская // Сборник материалов Съезда терапевтов республики Саха (Якутия). Якутск, 5-6 сентября 2013 г. - Якутск, 2013. - С. 40.

6. **Камалова, Л. М. Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом / Л. М. Камалова, Т. В. Лисовская, С.Ю. Медведева // Пульмонология. - 2014. - № 2. - С. 50-54.**

7. **Камалова Л.М.** Обоснование расширения эрадикационной терапии гастродуоденальной патологии антисеротониновыми препаратами у больных хронической обструктивной болезнью легких /Л.М. Камалова, Т.В. Лисовская // **Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2015.- № 1.- С.35-38.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГО	внутригрудной объем
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ДСЛ/АВ	отношение диффузионной способности легких к альвеолярному объему
ДСЛ _{зд}	диффузионная способность легких с задержкой дыхания
ЕВ	емкость вдоха
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИФА	иммуноферментный анализ
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОО	остаточный объем легких
ОЕЛ	общая емкость легких
ПЯЛ	полиморфноядерные лейкоциты
Ров	резервный объем вдоха
СОЖ	слизистая оболочка желудка
ФГДС	фиброгастро-дуоденоскопия
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases
НР	хеликобактер пилори
Есп-клетки	серотонинпродуцирующие энтероэндокриноциты
Me	медиана
MRC	Medical Research Council Dyspnea Scale
p	вероятность отклонения параметра
r	коэффициент корреляции
S _p O ₂	сатурация (степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом)

Камалова Любовь Михайловна

Клинико-морфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у
больных хронической обструктивной болезнью легких

14.01.04 — Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 24.06.2015 г.