

Молекулярные механизмы прогрессирования хронического атрофического гастрита у лиц молодого возраста с марфаноподобным фенотипом

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются клинические, иммуноморфологические особенности течения хронического атрофического гастрита на фоне синдрома Марфана и марфаноподобных фенотипов у лиц молодого возраста, которые позволяют прогнозировать активизацию процессов атрофии и метаплазии. Течение хронического гастрита при синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах характеризуется утратой типичных признаков болевого синдрома, нарастанием катарального рефлюкс-эзофагита, недостаточностью нижнего пищеводного сфинктера, отсутствием процессов эрозирования по сравнению с течением хронического гастрита у лиц без наследственных нарушений соединительной ткани. У больных, страдающих синдромом Марфана, выявлены глубокие структурные изменения в виде кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, стромальная пролиферация и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Степень эпителиальной регенерации гладкомышечного актина- α , выраженность фиброза стромального матрикса слизистой оболочки желудка (коллаген типа IV), нарастающие профили с фенотипической выраженностью наследственных нарушений соединительной ткани трансформирующего фактора роста- β 1 выступают в качестве морфогенетических предикторов предраковых состояний в слизистой оболочке желудка. Накопление большого количества белков экстрацеллюлярного матрикса и нарастание степени стромального фиброза с разрастанием соединительной ткани в собственной пластинке приводит к развитию тяжелого, как неметапластического, так и метапластического типа атрофии и характеризуют течение хронического активного гастрита как крайне неблагоприятное.

В группе с марфаноподобным фенотипом данные процессы характеризуются меньшей степенью выраженности. Выявленные факторы дисрегенераторно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка, сопровождающиеся атрофией и метаплазией, имеют принципиальное значение для использования их в первичной профилактике рака желудка и прогнозирования неблагоприятного течения хронического активного гастрита.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, атрофия, цитокины, морфологический фенотип, коллаген, трансформирующий ростовой фактор, метаплазия, синдром Марфана.

Введение. Ранее нами [9, 10] было показано, что наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) существенно изменяют цитокиновые профили, их регулирующие эффекты иммунных реакций при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной слизистой оболочки (ГДСО). Гастроэнтерологические аспекты проблемы ННСТ особенно важны ввиду высокой распространенности признаков мезенхимальной дисплазии в молодом возрасте [6], когда частота встречаемости атрофического гастрита может достигать 5% [11]. Одними из значимых клинических проявлений деструкции соединительной ткани являются синдром Марфана (СМ) и марфаноподобные состояния (марфаноподобный фенотип – МПФ), их течение сопровождается неблагоприятным фоновым фактором развития прогрессивных дисрегенераторно-дистрофических и атрофических процессов. В иммунопатогенезе этих процессов одна из ведущих ролей принадлежит трансформирующему ростовому фактору- β (TGF- β), регулирующему фиброгенез-зависимую активацию субэпителиальных миофибробластов в патомор-

фогенезе (морфогенетического варианта) раннего хронического атрофического гастрита (ХАГ) у лиц молодого возраста [17]. TGF- β принадлежит к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими клетками [15]. У млекопитающих существуют три изоформы TGF- β (TGF- β ₁, TGF- β ₂, TGF- β ₃). Эти белки играют важнейшую роль в регуляции роста и развития. Каждая изоформа кодируется своим уникальным геном, расположенным на различных хромосомах. Все три фактора роста секретируются большей частью типов клеток, обычно в неактивной форме, и требуют обязательной активации для превращения в биологически активные белки. TGF- β проявляют три основных типа биологической активности: ингибируют пролиферацию большинства клеток, но могут стимулировать рост некоторых мезенхимальных клеток; обладают иммуносупрессорным эффектом; усиливают формирование межклеточного матрикса. Показано, что определение TGF- β ₁ целесообразно при мониторинге болезни Альцгеймера, синдроме Дауна, синдроме приобретенного иммунодефицита, болезни

Паркинсона, мониторинге ремиссии и активной фазы заболевания при множественном склерозе, заболеваниях соединительной ткани, при оценке остеопороза, нефропатии, аутоиммунной патологии [13, 24]. Определение циркулирующего TGF- β_1 может отражать различные стадии при солидных опухолях, например, при раке шейки матки [18]. Повышение уровня TGF- β_1 отмечено при раке простаты, раке мочевого пузыря, раке печени [11]. Поэтому определение TGF- β_1 , вероятно, позволит получить дополнительную информацию об иммунопатогенезе этой сложной патологии, а также осуществлять раннее прогнозирование неблагоприятного течения заболевания.

Для клинического морфолога, гастроэнтеролога и терапевта представляет диагностическую значимость трактовка установленных атрофических, метапластических и диспластических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) в зависимости от локализации и выраженности обнаруженных изменений. Патоморфогенез ХАГ у пациентов с ННСТ затрагивает отличные от общей популяции механизмы [19]. Развитию атрофии 2-го «неметапластического типа» при СМ и МПФ способствует избыточная TGF- β -зависимая реализация репарации и эпителиальной реституции с преимущественным нарушением пролиферации (усилением пролиферативного ответа), указывая на декомпенсированность процессов клеточного обновления, при которых *H. pylori*-контаминация не является ведущей предпосылкой [8, 20]. Вместе с тем у лиц с СМ и МПФ, возможен и второй вариант атрофии СОЖ метапластического типа с частичной утратой способности соединительной и эпителиальной тканей к физиологической регенерации, формирование явлений дедифференцировки, дисрегенерации, но уже на фоне более легкого формирования процессов воспаления при относительной роли контаминации *H. pylori* [23].

В группе без признаков ННСТ морфогенез атрофии СОЖ/разрушение железистых эпителиоцитов опосредованы повреждением пролиферативного компартамента и/или деструкцией желез посредством как прямого бактериального воздействия *H. pylori*, так и клеточными, гуморальными факторами воспалительного ответа со стороны иммунной системы организма хозяина. Это укладывается в классические представления *H. pylori*-ассоциированного фенотипа ХАГ с классическим развитием каскада Корреа [16, 24]. Таким образом, в настоящее время достаточно остро стоит вопрос изучения особенностей иммунопатогенеза ХАГ, а также прогноза исхода иммуновоспалительного процесса у лиц с СМ и МПФ.

Цель исследования. Выявить иммуноморфологические маркеры в иммунопатогенезе ХАГ, позволяющие прогнозировать активные процессы атрофии и метаплазии у больных, страдающих СМ и МПФ.

Материалы и методы. Обследовано 67 мужчин в возрасте (31,2 \pm 9,3 года), страдающих ХАГ. По выраженности признаков соединительно-тканых наруше-

ний больные были распределены на две группы. В 1-ю группу (n=31) включены больные, страдающие СМ, во 2-ю группу (n=36) вошли пациенты с МПФ. Группу контроля (n=15) составили пациенты, страдающие ХАГ, не имеющие признаков дисморфогенеза соединительной ткани. На момент обследования длительность хронического гастрита (ХГ) у больных всех групп составила от 12 месяцев до 8 лет. Диагноз основного заболевания был верифицирован с помощью эндоскопического и гистологического исследования.

Алгоритм диагностики диспластических фенотипов был заимствован из национальных рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани», разработанных комитетом экспертов и рабочей группой во главе с профессором Э.В. Земцовским [4, 5]. Продукцию TGF- β_1 , антитела к гладкой мускулатуре (SMA), коллагена IV типа в сыворотке крови определяли, используя иммуноферментный анализ, с помощью диагностических проб-систем фирмы «Bender Medsystems», «Orgentec» (Германия) и фирмы «Biotrin» (Ирландия).

Морфологическую оценку гистологических препаратов из антрального отдела и тела СОЖ проводили с помощью визуально-аналоговой шкалы, согласно «Сиднейской системы» и рекомендаций В.Ю. Голофеевского [3], в соответствии с классификацией ХГ Л.И. Аруина [1] и полуколичественной оценкой выраженности контаминации *H. pylori*, активности воспаления и выраженности атрофии (слабая, умеренная и выраженная). Кроме того, учитывали наличие фолеолярной гиперплазии, лимфоидных фолликулов. Дополнительно инфицированность слизистой оболочки *H. pylori* оценивали биохимическим методом по активности фермента уреазы с помощью проб-системы «Хелпил» (общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия), специфичность – 92–94%).

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis «Statistica 6.0 for Windows». Выполнялись однофакторный и многофакторный параметрический дисперсионный анализ, проверяющий нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий в группах, позволивший моделировать количественный параметр-отклик на воздействующие входные факторы (диагностическую значимость признаков, степень влияния факторов на показатель-отклик).

Результаты и их обсуждение. Клинические особенности ХГ на фоне СМ и МПФ характеризуются сочетанием с частыми нарушениями эзофагогастродуоденальной моторики, снижением частоты симптомов функциональной диспепсии ($p < 0,01$). Течение ХГ при СМ и МПФ можно характеризовать как атипичное в 52–32% случаев, характеризующееся безболевым течением или утратой типичных характеристик болевого синдрома. Синдром эпигастральной боли, чувство жжения в эпигастрии в группе, страдающих СМ

встречались значимо ($p < 0,05$) реже. Отличительной эндоскопической характеристикой в 1-й и 2-й группах служило достоверное ($p < 0,05$) нарастание моторных нарушений в виде катарального рефлюкс-эзофагита – до 45% и недостаточности нижнего пищеводного сфинктера – 69,5–66,6%, что существенно выше, чем в группе контроля – 30,5 и 32,5% соответственно. У пациентов, страдающих СМ, отсутствовали процессы эрозирования со стороны гастроинтестинальной слизистой оболочки.

ХАГ достоверно ($p < 0,05$) чаще выявлялся при СМ (39,1%), превышая таковую во 2-й группе (18,5%) в два раза. При этом распространенность ХАГ в 8,6% случаев носила мультифокальный характер – в 2,5 превышая таковую во 2-й группе (3,7%). У больных, страдающих СМ, выявлены более глубокие структурные изменения в виде кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка (до 26 и 8,6%) в сравнении с показателями больных с МПФ и контрольной группы (5,5 и 2,8% соответственно, $p < 0,01$) со значимым возрастанием интегрального показателя метаплазии СОЖ ($\chi^2 = 3,1$; $p < 0,05$). Отношение шансов развития метапластического типа атрофии у пациентов, страдающих СМ, по сравнению с лицами без признаков ННСТ, составляет 10,9 (ДИ 2–57,1; $\chi^2 = 8,3$; $p < 0,01$). Частота гистологического выявления *H. pylori*-ассоциированного ХГ в обследуемых группах варьировала в пределах 22–33% в антральном отделе и до 13–25% в теле желудка с тенденцией к снижению частоты инфицированности у пациентов, страдающих СМ (21,7 и 13%), в сравнении с контролем (33,3 и 25% соответственно, $\chi^2 = 0,4$; $p < 0,01$). Взаимосвязь инфицированности *H. pylori* со структурными изменениями СОЖ у лиц, страдающих СМ, не установлена ($p = 0,27$; $p > 0,05$), обнаруживая при этом классические закономерности ассоциации только в группе контроля ($p = 0,32$; $p < 0,05$). Тенденция к развитию процессов атрофии в СОЖ при СМ способствует колонизации слизистой *H. pylori*. ХАГ при СМ, МПФ в отличие от пациентов без признаков ННСТ сопровождается отличными от группы сравнения морфогенетическими фенотипами и вариантами течения. Выраженная стромальная пролиферация и фиброз собственной пластинки СОЖ при диспластико-зависимых проявлениях выступают в качестве морфологических предикторов быстрого прогрессирования заболевания и встречаются при клинически неблагоприятном течении ХАГ. Степень эпителиальной реституции (показатели экспрессии (ПЭ) гладкомышечного актина- α – α SMA) и выраженность фиброза стромального матрикса СОЖ (ПЭ коллагена типа IV) нарастающие с фенотипической выраженностью ННСТ (в большей степени при СМ, в меньшей – при МПФ), в сочетании с увеличением ПЭ TGF- β 1 выступают в качестве морфогенетических предикторов предраковых состояний в СОЖ. В 1-й группе пациентов установлено значимое увеличение степени и распространенности стромальной пролиферации/фиброза собственной пластинки СОЖ с высокой экспрессией коллагена IV типа ($U = 272$;

$p < 0,05$). Подобные изменения у пациентов, страдающих СМ, объясняются сочетанным действием двух факторов – увеличением числа субэпителиальных миофибробластов (с высокой экспрессией α SMA, $U = 265$; $p = 0,04$) и усилением их синтетической активности под влиянием выраженной экспрессии TGF- β 1 ($U = 72$; $p < 0,05$). Результирующим эффектом влияния обоих показателей является накопление большого количества белков экстрацеллюлярного матрикса и нарастание степени стромального фиброза с разрастанием соединительной ткани в собственной пластинке, что приводит к развитию тяжелого, как неметапластического, так и метапластического типа атрофии и характеризует течение ХАГ как крайне неблагоприятное.

Во 2-й группе с МПФ ремоделирование межклеточного вещества в виде стромальной пролиферации в субэпителиальной зоне, а также собственной пластинке также характеризуется тенденцией к повышению профиброгенной экспрессии TGF- β 1. При этом имеет место увеличение количества клеток с миофибробластической дифференцировкой (в результате их эпителиально-мезенхимальной трансформации при умеренно экспрессии α SMA; $p = 0,12$) и накоплением в экстрацеллюлярном матриксе коллагена IV типа ($p < 0,1$). Повышенное накопление коллагена IV типа отражает прогрессирующие расстройства при различной аутоиммунной патологии, в том числе при деструкционных процессах соединительной ткани. Именно коллаген IV типа, а не I, III, V, VI типов, отражает текущие повреждения и дисфункции, а также синтезируется в первую очередь при различных повреждениях. Его уровень увеличивается соответственно степени фиброза [21]. Именно этот тип коллагена играет важную роль в процессах регенерации [16].

Существующие в настоящее время исследования молекулярной физиологии фибриллина и патофизиологии СМ показали взаимосвязь соединительнотканых изменений с нарушением активности ростовых факторов и также межклеточного взаимодействия в основном веществе [12]. Как выяснилось, эти иммунопатофизиологические изменения регулируют активацию сигнальных молекул, в частности, секрецию, пространственную и временную активацию TGF- α [25]. Практически каждая клетка в организме продуцирует TGF- β и рецептор для него [15]. Во внеклеточной матрице TGF- β связывается или непосредственно с TGF- β рецептором II типа (RII), или с рецептором III типа (RIII), которые представлены на мембране клетки. Это приводит к связыванию с комплексом рецептора I типа (RI) и его фосфорилированию (мелкие сферы на рецепторах I – III типов для TGF β). Фосфорилирование RI активизирует белок киназу, который фосфорилирует (катализирует передачу фосфатных групп) транскрипционные факторы Smad2 или Smad3 (рис.).

Из рисунка видно, что фосфорилированные Smad2 или Smad3 связываются со Smad4 с образованием Smad-комплекса и перемещением его из цитоплазмы в ядро. В ядре Smad-комплекс взаимодействует с

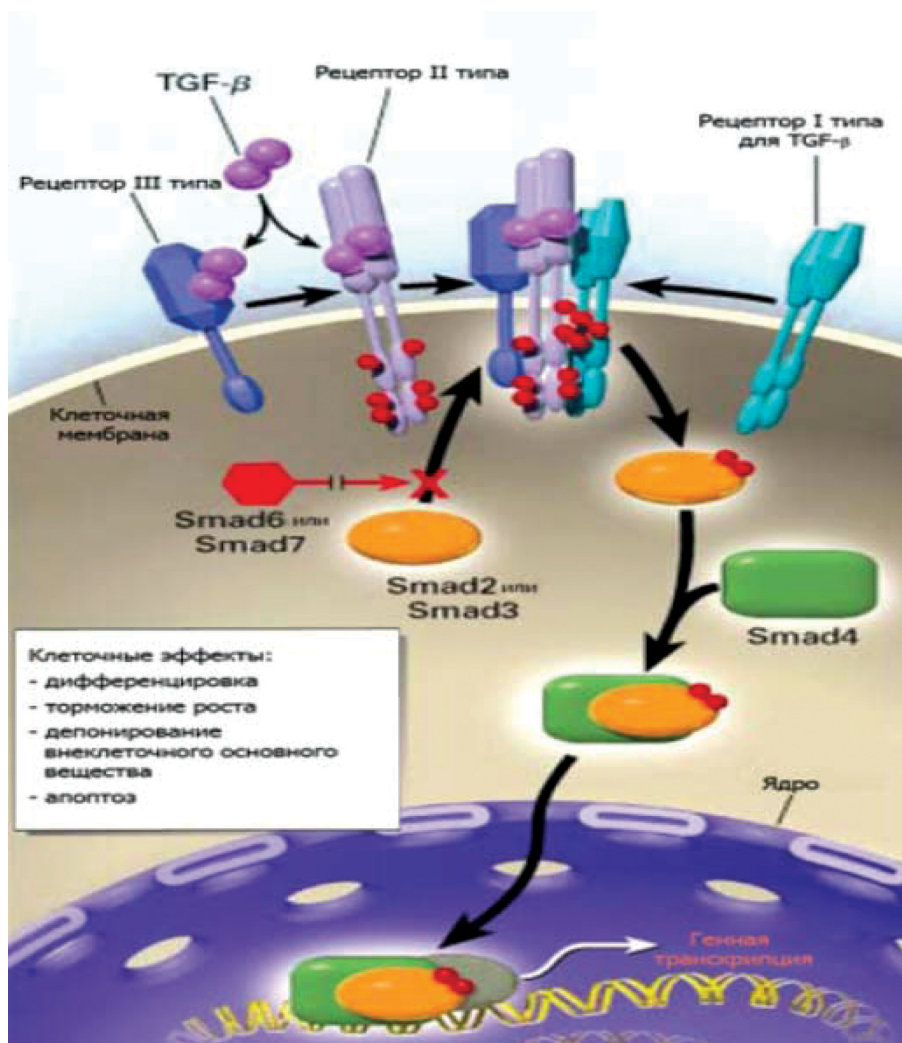


Рис. Механизм сигнальной трансдукции опосредованной TGF- (по G. Blobel et al., 2000)

другими специфическими факторами транскрипции, тем самым регулируя транскрипцию TGF- β -зависимых генов и посредничая эффект TGF- β на клеточном уровне. Недостаток ингибирующих Smad6 и Smad7 приводит к недостаточному фосфорилированию RI, тем самым мешая фосфорилированию Smad2 или Smad3. Прогнозировать восприимчивость к некоторым заболеваниям также позволяет изучение полиморфизма в гене TGF- β 1. Дефекты функции TGF- β связаны с множеством патологических состояний и рассматриваются в двух ключевых аспектах. Повышенная сывороточная продукция отмечается в случае прогрессирования роста клеточной опухоли, при фиброзе, артериальной гипертензии, остеопорозе и аутоиммунных болезнях [2, 22]. Пониженная продукция отмечается в случае раннего канцерогенеза, при наследственной геморрагической телеангиоэктазии, репаративных процессах и атеросклерозе [24].

Полученные данные позволяют систематизировать морфологические и неморфологические критерии, фенотипы хронического гастрита (в том числе «пред-

ракового» фенотипа) и их клинико-диагностическую и прогностическую значимость. В частности, в качестве скрининговых критериев атрофического процесса в СОЖ могут быть использованы результаты оценки показателей экспрессии α SMA, TGF- β 1 и коллагена IV типа. Наиболее простым представляется скрининг фоновой патологии в виде диспластикозависимых процессов (СМ/МПФ).

Первичная профилактика рака желудка в молодом возрасте предполагает ранний скрининг молодых лиц с МПФ (на основании ревизированных Гентских клинических международных критериев, 2010 г.), с обязательной биопсией на предмет исключения/выявления предраковой перестройки желудочного эпителия. Пациенты с МПФ подлежат диспансерному наблюдению с целью выявления риска ранней опухолевой трансформации.

Доказательство роли ННСТ в качестве одного из патогенетических звеньев ХАГ, изменило взгляд на марфаноподобные состояния, что позволяет разработать алгоритм профилактики процесса онкогенеза на раннем этапе.

Использование комплексной оценки изменений СОЖ с применением иммуногистохимических методик позволяет определить вероятный прогноз дальнейшего развития заболевания на начальных этапах диагностики и выделить среди лиц молодого возраста, страдающих ХАГ группу пациентов с высоким риском его злокачественной трансформации. Выявление предикторов раннего прогрессирования ХАГ позволяет своевременно назначить необходимую гастропротекторную терапию и решить вопрос о выборе протокола патогенетической терапии.

Заключение. Выявление факторов, сигнализирующих о дисрегенераторно-дистрофических изменениях СОЖ, включающие предраковые состояния (атрофию и метаплазию), имеет принципиальное значение в первичной профилактике рака желудка. Полученные данные могут быть использованы при разработке нового метода прогнозирования неблагоприятного течения ХАГ у молодых лиц, страдающих СМ и МПФ на основе выявления биомолекулярных маркеров фиброгенеза.

Использование фенотипического скрининга ННСТ и оценки степени стромальной пролиферации в субэпителиальной зоне, а также собственной пластинке СОЖ при СМ и МПФ в материале гастробиопсий позволяет исключить фактор субъективности, что является важным звеном как постановки правильного морфологического диагноза, так и необходимым условием проведения научных исследований. Учитывая крайне высокий процент развития таких предраковых состояний как метапластический тип атрофии (от 8,6 до 26% с отношением шанса 1:10) и атрофии СОЖ в целом (до 39% с её мультифокальным характером распространения до 8,6%) у лиц молодого возраста (31,2±9,3 г.), страдающих СМ, и тенденцией указанных событий у лиц с МПФ, настоятельно требуется проведение проспективных научных и клинических наблюдений. С учетом иммунопатогенетических эффектов TGF-β можно рекомендовать проспективное наблюдение за выявленными патологическими состояниями.

На примере синдрома Марфана, как классической модели расстройства соединительной ткани с повышенной активностью TGF-β, представляется важным изучение паттерна экспрессии TGF-β1 таких сигнальных белков как TGF-β1/2, TGF-β1R1 (ALK5), TGF-β1R2, Smad1/2/3, SMAD2/3, SMAD4, Smad7, и неканонических TGFβ-сигнальных каскадов при предраковых состояниях, поражениях и желудочных аденокарциномах.

Литература

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Вторушина, В.В. Иммунные аспекты формирования малых аномалий развития сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Вторушина. – М., 2006. – 23 с.
3. Голофеевский, В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Ю. Голофеевский. – СПб.: Фолиант, 2005. – 112 с.
4. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы и диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.
5. Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / Э.В. Земцовский // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – 24 с.
6. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: Элби-СПб., 2009. – 704 с.
7. Кондрашина, Э.А. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.А. Кондрашина. – СПб., 2004. – 21 с.
8. Лебедеенко, Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.Н. Лебедеенко. – Омск., 1999, 22 с.
9. Москалев, А.В. Нейрорегуляция иммунного ответа при язвенной болезни 12-типерстной кишки ассоциированной с системной мезенхимальной дисплазией / А.В. Москалев, А.С. Рудой, Е.А. Дергачева // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2007. – № 4. – С. 77–82.
10. Москалёв, А.В. Взаимосвязь цитокиновых дисфункций и вегетативного обеспечения в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани / А.В. Москалёв, А.С. Рудой, В.Я. Апчел // Вестн. Росс. Воен. Мед. академ. – 2010. – № 1 (29). – С. 103–112.
11. Павлович, И.М. Атрофический гастрит (клиническая и функциональная морфологическая характеристика, факторы риска опухолевой трансформации): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.М. Павлович. – СПб., 2006. – 46 с.
12. Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С.И. Пиманов. – М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378 с.
13. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Ссимбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
14. Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, Ф.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
15. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотоян. – СПб.: Наука, 2001. – Т. 3–5. – 390 с.
16. Ягода, А.В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 61–68.
17. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Готов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
18. Blalock, J.E. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock / J.E. Blalock // J. exp. med. – 2002. – Vol. 195. – № 6. – P. 25–28.
19. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe [et al.] // Am. j. med. genet. – 1996. – Vol. 62. – P. 417–426.
20. El-Omar, E.M. The importance of interleukin 1 beta in Helicobacter pylori associated disease / E.M. El-Omar // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 743–747.
21. Ghosh A.K. Factors involved in the regulation of type I collagen gene expression: implication in fibrosis / A.K. Ghosh // Experimental biology and medicine. – 2002. – Vol. 227. – P. 301–314.
22. Li, C. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population / C. Li [et al.] // J. gastroenterol. hepatol. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 234–239.

23. Meyer, F. Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori* / F. Meyer, T. Wilson, P.J. Stephen // Infect. immun. – 2000. – Vol. 68, № 11. – P. 6265–6272.
24. 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.
25. Yu Q. A role for T lymphocytes in mediating cardiac diastolic function / Q. Yu [et al.] // Am. j. physiol. heart. circ. physiol. – 2005. – Vol. 289, №2. – P. 643–651.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, V.Ya. Apchel

Molecular mechanisms of progressing chronic atrophy a gastritis at persons of young age with Marfan's syndrome

Abstract. Research is devoted to revealing clinical, immunomorphological features of a current chronic atrophy of gastritis on the background of Marfan syndrome and similar Marfan's phenotypes at persons of young age who allow to predict activation of processes of an atrophy and metaplasia. Current chronic atrophy of gastritis with Marfan syndrome and similar Marfan's phenotypes was characterized by loss of typical characteristics of a painful syndrome, increase catarrhal reflux-esophagitis, insufficiency bottom esophageal sphincter, absence of processes erosion in comparison with current chronic atrophy a gastritis at persons without hereditary disorders of a connecting tissue. At patients with Marfan syndrome deep structural changes in a kind intestinal metaplasia were found, mucous membrane antrum department and a stomach body, stromal proliferation and fibrosis own plate mucous membrane antrum department and a stomach body are revealed. Degree of epithelial restitutions smooth muscular aktin- α , expressiveness fibrosis stromal matrix mucous membrane antrum department and a stomach body (collagen of type IV) accruing profiles with phenotypic expressiveness of hereditary disorders of connecting tissues of the transforming growth factor- $\beta 1$ which represent itself as morphogenetic predictor of precancerous conditions in mucous membrane antrum department and stomach body. Accumulation of a considerable quantity of fibers extracellular matrix and degree increase stromal fibrosis with growth of a connecting fabric in own plate leads to development heavy, both not metaplastic and metaplastic type of an atrophy and characterise current chronic atrophy a gastritis as the extremely adverse.

In group with similar marfan's phenotypes the given processes were characterised by smaller degree of expressiveness. The revealed factors of disregeneratorno-dystrophic changes mucous membrane antrum department and a stomach body accompanied by an atrophy and methaplasia have basic value for their use in primary preventive maintenance of a cancer of a stomach and forecasting of adverse current chronic atrophy a gastritis.

Key words: heritable disorders of connective tissue, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, cytokines, atrophy, phenotype of morphology, collagen, transforming growth factor- $\beta 1$, metaplasia, Marfan's syndrome.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiam@yandex.ru