

УДК 616.329/.33-008-07

## ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

Т.А. Гриценко, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Ю.В. Косталанова,  
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

*Осадчук Алексей Михайлович – e-mail: maxlife2004@mail.ru*

Целью исследования явилось определение роли молекул PCNA, Bcl-2, NF-Kb и тахикининов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ). Обследованы 60 пациентов с ГЭРБ, получающих полихимиотерапию по поводу гемобластозов в стандартной дозе, в течение не менее года. У пациентов, получающих ПХТ, формирование ГЭРБ ассоциируется со снижением экспрессии PCNA, нейрокина А, высокой степенью экспрессии Bcl-2 и фактора Nf-Kb, что объясняет частое выявление атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки пищевода. Показано, что назначение урсодеоксихолевой кислоты в комплексной терапии ГЭРБ позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам протонной помпы и улучшить показатели клеточного обновления эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полихимиотерапия, Bcl-2, PCNA, тахикинины, Nf-kB, субстанция P.

The aim of the study was to determine the role of molecules PCNA, Bcl-2, NF-Kb and tachykinins in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients receiving combination chemotherapy (PCT). The study involved 60 patients with GERD receiving combination chemotherapy Leukemia over standard dose for at least one year. Patients receiving PCT, the formation of GERD is associated with reduced expression of PCNA, neurokinin A high degree of expression of Bcl-2 and factor Nf-Kb, which explains the frequent detection of atrophic and metaplastic changes in the esophageal mucosa. It has been shown that administration of ursodeoxycholic acid in the complex therapy of GERD can overcome resistance to proton pump inhibitors and improve the performance of cell renewal of epithelial cells of the esophageal mucosa.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, chemotherapy, Bcl-2, PCNA, tachykinins, Nf-kB, substance P.

### Введение

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в странах Северной Америки, Европы и в Российской Федерации составляет 10–20%, тогда как в странах Азии – около 5% [1, 2, 3]. Отдельную проблему представляет течение и терапия ГЭРБ у пациентов, страдающих гемобластозами и получающих терапию цитотоксическими и цитостатическими препаратами. При назначении такой терапии чаще возникают эрозивные формы ГЭРБ, осложнения пептического эзофагита, нередко фор-

мируется ГЭРБ, рефрактерная к назначению ингибиторов протонной помпы (ИПП). Имеются существенные трудности в проведении дифференциального диагноза у пациентов с ГЭРБ, получающих полихимиотерапию (ПХТ) с эзофагитами различной природы. Считается, что назначение ПХТ является фактором риска возникновения ГЭРБ. Показано, что в среднесрочной перспективе на фоне приема эрибулина, иматиниба, ипилимумаба, понатиниба, регорафениба и ряда других химиотерапевтических средств нередко формируется ГЭРБ [4]. Считается, что

формирование ГЭРБ в данной группе пациентов ассоциируется с побочным действием препаратов в виде тошноты и рвоты, служащих причиной расслабления нижнего пищеводного сфинктера и, соответственно, заброса содержимого желудка в пищевод. Поражение слизистой оболочки дистального отдела пищевода кислым содержимым желудка и/или желчью сопровождается нарушением экспрессии различных молекул, регулирующих клеточный гомеостаз, таких как p53 [5], PCNA [6], Nf-Kb [7], Vcl-2 [8], ряда нейромедиаторов, индуцирующих развитие воспалительной реакции и нарушение моторики пищевода (тахикинины) [9, 10, 11]. Их роль в развитии и прогрессировании различных форм ГЭРБ на фоне применения ПХТ до сегодняшнего дня не исследовалась. В свою очередь, определение новых механизмов развития данного заболевания позволит повысить качество его прогнозирования, а в будущем и лечения.

**Цель исследования:** верифицировать прогностическую значимость экспрессии молекул Vcl-2, PCNA, NF-Kb и тахикинины (субстанция P, нейрокинин A) у пациентов, страдающих различными формами ГЭРБ и получающих ПХТ.

**Материал и методы**

Обследованы 60 пациентов с ГЭРБ, которые были разделены на две равные группы, получающие ПХТ по поводу гемобластозов. В первую группу вошли 30 человек с неэрозивной эндоскопически позитивной формой ГЭРБ, получающие ПХТ (НЭГЭРБпхт); во вторую – 30 человек с эрозивной формой ГЭРБ, получающие ПХТ (ЭФГЭРБпхт). Группы сравнения составили 30 пациентов с НЭГЭРБ и 30 пациентов с ЭФГЭРБ. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц. В группы пациентов с ЭФГЭРБ вошли больные с А и В степенями эзофагита в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией (1994).

Критериями включения в исследуемые группы служили: ГЭРБ у пациентов с гемобластозами, находящихся в периоде полной клинико-гематологической ремиссии заболевания, проведение ПХТ в стандартном режиме на протяжении не менее года. Возраст пациентов старше 18 лет и моложе 60 лет. Достижение полной клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ.

Критериями исключения явились наличие кандидозного эзофагита, герпетического, цитомегаловирусного и полимикробного эзофагита.

В соответствии с существующими рекомендациями всем пациентам с ГЭРБ назначался омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель. При отсутствии эффективности купирования симптомов заболевания в течение 7 дней назначалась двойная доза омепразола по 40 мг 2 раза в сутки, а при отсутствии достаточного клинического эффекта через 7 дней после назначения двойной дозы омепразола диагностировалась рефрактерная форма заболевания и назначалась урсодеоксихолевая кислота в дозе 250 мг перед завтраком и обедом [3].

Основой для постановки диагноза ГЭРБ служили рекомендации Монреальского консенсуса [12]. Оценка тяжести симптомов ГЭРБ в динамике заболевания осуществлялась с помощью 5-балльной количественной шкалы Likert. В соответствии с Монреальскими соглашениями (2006) по шкале Likert оценивались наиболее существенные симптомы ГЭРБ: изжога, синдром рефлюксной боли в проекции

грудины (связанный с приемом пищи и не связанный с приемом пищи), отрыжка (кислая и воздухом). Максимальная сумма по шкале Likert – 15 баллов. Клиническая симптоматика заболевания оценивалась еженедельно. Всем пациентам с ГЭРБ проводилась фиброгастроудоденоскопия (ФГДС), дополненная хромоэндоскопией с метиленовым синим.

Морфологические и иммуногистохимические исследования проводились в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта в лаборатории патоморфологии под руководством з. д. н. РФ профессора И.М. Кветного. Биоптаты забирались из дистального отдела пищевода. Биопсийный материал фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине (рН 7,2), последующую обработку проводили с помощью автоматической станции проводки материала Leica TP1020 по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков. Для морфологического изучения срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике. Для иммуногистохимического исследования использовали первичные антитела: Rabbit polyclonal Anti-NF-kB p65 antibody «Abcam» (разведение 1:100, время инкубации 1 час при комнатной температуре); Rabbit monoclonal Anti-Substance P antibody «Abcam» (разведение 1:50, время инкубации 1 час при комнатной температуре); Rabbit polyclonal Anti-Neurokinin A antibody «Abcam» (разведение 1:200, время инкубации 1 час при комнатной температуре); Monoclonal Mouse Anti-Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) «DACO» (разведение 1:200, время инкубации 30 минут при комнатной температуре); Monoclonal Mouse Anti-Human BCL2 Oncoprotein «DACO» (разведение 1:100, время инкубации 1 час при комнатной температуре). Для идентификации мелатонина в нейроэндокринных клетках пищевода использовали поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы CID Research Inc (титр 1:250).

В качестве негативного контроля производилась иммуногистохимическая реакция без использования первичных антител. Специфичность антител подтверждали в контрольных экспериментах.

Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Температурная демаскировка антигенов проводилась с использованием 0,01 М цитратного буфера рН=6,0 под давлением. С целью блокады эндогенной пероксидазы стекла помещали в 3%-й раствор перекиси водорода на 10 минут. Для промывки использовался трис-NaCl-буфер рН 7,6. В качестве вторичных антител использовали антитела конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор DAKO EnVision™+ System). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера.

Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.2».

В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении  $\times 200$  и  $\times 400$ .

Проводилось измерение двух параметров – оптической плотности и площади экспрессии. Оптическая плотность выражалась в условных единицах (у.е.). Площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выраженной в процентах. ФГДС, морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись перед началом лечения и далее после достижения клинико-эндоскопической ремиссии заболевания.

### Результаты и их обсуждение

Изжога, определяющаяся не менее 2 раз в неделю, верифицировалась у всех обследованных пациентов с ГЭРБ и служила поводом для выполнения ФГДС. При сопоставлении интенсивности основных клинических проявлений по шкале Likert у пациентов с ГЭРБ определялось отсутствие достоверных отличий в выраженности изжоги, отрыжки и боли в проекции пищевода у пациентов во всех группах, как среди пациентов, получающих ПХТ, так и среди больных групп сравнения. При обследовании больных в динамике заболевания через 7 дней от начала терапии омега-прозралом в группах, получающих ПХТ, определялось более частое сохранение клинических симптомов заболевания, что служило поводом для назначения двойных доз препарата. При этом купирование клинических симптомов достигалось у 19 (63,3%) больных с НЭГЭРБ, у 16 (53,3%) – с ЭФГЭРБ. В свою очередь, стандартные дозы омега-прозрала были недостаточно эффективными у 20 (66,6%) пациентов с ЭФГЭРБпхт и у 18 (60%) с НЭГЭРБпхт. При оценке клинических симптомов по шкале Likert через 7 дней от начала терапии у пациентов, получающих ПХТ, определялся достоверно более высокий балл по шкале Likert по всем анализируемым признакам. Верификация клинических признаков еще через 7 дней свидетельствовала о том, что в группе пациентов НЭГЭРБпхт симптомы заболевания сохранялись у 10 (33,3%) человек, а у больных с ЭФГЭРБпхт – у 14 (46,7%) человек. Купирование клинической симптоматики через 4 недели и через 2 недели после назначения урсодооксихолевой кислоты верифицировалось у 27 (90%) пациентов с НЭГЭРБпхт и у 24 (80%) пациентов с ЭФГЭРБпхт. При этом у пациентов с НЭГЭРБ, составивших группу сравнения, клиническая симптоматика через 7 дней после назначения двойной дозы омега-прозрала сохранялась у 4 (13,3%) человек и у больных с ЭФГЭРБ – у 6 (20%) человек. Полное нивелирование клинической симптоматики заболевания верифицировалось через 6 недель у всех пациентов с ГЭРБ, получающих ПХТ, и через 4 недели у пациентов в группах сравнения (таблица 1).

При морфологическом исследовании биоптатов у пациентов НЭГЭРБ и ЭФГЭРБ определялись в различных пропорциях такие гистологические признаки заболевания, как отек, инфильтрация мононуклеарами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами, гиперплазия базального и поверхностного слоев эпителия, удлинение сосочков, паракератоз, акантоз, дистрофия эпителия, наличие подслизистых кровоизлияний, склероз базальной мембраны и, в части случаев, метаплазия и дисплазия эпителия СОП. У пациентов с ГЭРБ, получающих ПХТ, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группах сравнения, определялись такие

дисрегенераторные изменения СОП, как атрофия, паракератоз, акантоз и метаплазия. Наши данные подтверждают тот факт, что длительная цитостатическая терапия сопровождается высоким риском развития пищевода Барретта [15]. Достоверно чаще у пациентов с ГЭРБ, получающих ПХТ, обнаруживался склероз базальной мембраны эпителия. При этом выраженность воспалительных изменений была выше у больных групп сравнения. Так, значительно чаще ( $p < 0,05$ ) обнаруживались нейтрофильная инфильтрация, определяющая активность воспалительного процесса, и выраженная мононуклеарная инфильтрация СОП (таблица 2).

Необходимо отметить, что после достижения эндоскопической ремиссии заболевания у 18 (60%) пациентов с НЭГЭРБпхт и у 22 (73,3%) больных с ЭФГЭРБпхт при морфологическом исследовании верифицировалась незначительной степени выраженности мононуклеарная инфильтрация СОП, что трактовалось как микроскопический эзофагит. Дисрегенераторные изменения в виде атрофии, метаплазии, акантоза, паракератоза и дисплазии констатировались в том же проценте случаев, что и до назначения лечения. При этом у пациентов с НЭГЭРБ в группе сравнения микроскопические признаки воспаления определялись у 4 (13,3%), а в группе с ЭФГЭРБ у 6 (20%) лиц. Дисрегенераторные изменения верифицировались в том же проценте случаев, что и до проведения лечения. Наши

**ТАБЛИЦА 1.**

**Клинические проявления различных форм ГЭРБ в динамике заболевания**

Клинический признак по шкале Likert	Время от начала терапии, дни	НЭГЭРБ n=30 (100%)	НЭГЭРБ <sub>пхт</sub> n=30 (100%)	ЭФГЭРБ n=30 (100%)	ЭФГЭРБ <sub>пхт</sub> n=30 (100%)
Изжога, n=30 (100%)	До лечения	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
	7 дней	11 (36,7%)	18 (60%)*	14 (46,7%)	20 (66,7%)*
	14 дней	4 (13,3%)	10 (33,3%)*	6 (20%)	14 (46,7%)*
	28 дней	-(-%)	3 (10%)	-(-%)	6 (20%)*
Отрыжка, n=30 (100%)	До лечения	22 (73,3%)	24 (80%)	25 (83,3%)	28 (93,3%)
	7 дней	7 (23,3%)	12 (40%)*	10 (33,3%)	14 (46,7%)*
	14 дней	2 (6,7%)	7 (23,3%)*	4 (13,3%)	9 (30%)*
	28 дней	-(-%)	2 (6,7%)	-(-%)	4 (13,3%)*
Синдром рефлюксной боли, n=30 (100%)	До лечения	15 (50%)	17 (56,7%)	16 (53,3%)	17 (56,7%)
	7 дней	6 (20%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	11 (36,7%)
	14 дней	1 (3,3%)	5 (16,7%)*	3 (10%)	7 (23,3%)*
	28 дней	-(-%)	1 (3,3%)	-(-%)	2 (6,7%)
<b>Выраженность симптомов по шкале Likert, баллы</b>					
Изжога	До лечения	2,93±0,29	3,23±0,25	3,3±0,26	3,27±0,25
	7 дней	1,47±0,25	1,93±0,32*	1,67±0,3	2,33±0,4*
	14 дней	1,13±0,13	1,37±0,21	1,2±0,15	1,57±0,25*
	28 дней	1,0±0,0	1,1±0,1	1,0±0,0	1,2±0,15*
Отрыжка	До лечения	2,37±0,42	2,67±0,46	2,9±0,42	3,33±0,36
	7 дней	1,27±0,19	1,63±0,32*	1,5±0,29	1,73±0,32
	14 дней	1,07±0,09	1,23±0,16	1,2±0,15	1,33±0,2
	28 дней	1,0±0,0	1,07±0,09	1,0±0,0	1,17±0,17
Синдром рефлюксной боли в грудной клетке	До лечения	2,2±0,47	2,43±0,53	2,27±0,48	2,57±0,55
	7 дней	1,23±0,18	1,4±0,27	1,33±0,23	1,47±0,25
	14 дней	1,03±0,07	1,17±0,14*	1,1±0,12	1,3±0,22
	28 дней	1,0±0,0	1,03±0,07	1,0±0,0	1,07±0,09

**Примечание:** знаком «\*» помечены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между исследуемой группой (пациенты с ГЭРБ, получающие полихимиотерапию) и соответствующей группой сравнения.

данные свидетельствуют о том, что наличие клинической симптоматики ГЭРБ, ее эндоскопические и морфологические проявления могут не полностью соответствовать друг другу. При этом наличие клинико-эндоскопической ремиссии заболевания может сопровождаться персистенцией микроскопического эзофагита [13].

У пациентов с НЭГЭРБ определялось значительное увеличение как оптической плотности, так и площади экспрессии PCNA. При этом у больных, получающих ПХТ, нарастание площади экспрессии PCNA обнаружено не было. У больных с ЭФГЭРБ также определялось достоверное увеличение площади экспрессии PCNA, в меньшей степени выраженное у лиц, принимающих цитостатическую терапию. При НЭГЭРБ и ЭФГЭРБ верифицировалось достоверное увеличение площади экспрессии Vcl-2. При этом у лиц, получающих ПХТ, определялись значительно более высокие цифры экспрессии данной молекулы по сравнению с соответствующим показателем у лиц, страдающих НЭГЭРБ и ЭФГЭРБ и не использующих цитостатическую терапию. У пациентов с обеими формами ГЭРБ в отличие от группы практически здоровых лиц определялась экспрессия субстанции Р в СОП. При этом у лиц, принимаю-

щих ПХТ, также обнаруживалась экспрессии субстанции Р, достоверно не отличающаяся от групп сравнения. На фоне повышения экспрессии субстанции Р у пациентов с ГЭРБ определялось достоверное снижение показателей экспрессии нейрокинина А. При этом показатели экспрессии нейрокинина А в группах пациентов, получающих ПХТ, были значительно выше. Также у больных всех групп наблюдалось значительное увеличение показателей экспрессии фактора NF-kB. Достоверно большая степень экспрессии NF-kB верифицировалась в группах пациентов с ГЭРБ, получающих ПХТ (рис. 1-2). В периоде клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ определялось достоверное улучшение по большинству анализируемых показателей, как в исследуемых, так и в группах сравнения. Необходимо отметить, что для пациентов, получающих ПХТ, в периоде клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ характерным являлось наличие достоверно более низкого уровня пролиферативной активности эпителия СОП, связанного с экспрессией молекулы PCNA, по сравнению с больными, не принимающими цитостатическую терапию. Также у больных, получающих ПХТ, наблюдались более высокие показатели экспрессии молекул Vcl-2 и фактора NF-kB и нейрокинина А (таблица 3).

Наши данные свидетельствуют о том, что в основе замедленной эволюции клинико-эндоскопической картины ГЭРБ и формирования рефрактерности к лечению стандартными схемами терапии ИПП у пациентов, принимающих цитостатическую терапию, лежат сниженные показатели пролиферативной активности эпителия СОП,

**ТАБЛИЦА 2.**  
**Морфологические проявления различных форм ГЭРБ**

Морфологические изменения СОП при ГЭРБ	НЭГЭРБ n=30 (100%)	НЭГЭРБ <sub>пхт</sub> n=30 (100%)	ЭФГЭРБ n=30 (100%)	ЭФГЭРБ <sub>пхт</sub> n=30 (100%)
Отек	15 (50%)	12 (40%)	17 (56,7%)	16 (53,3%)
Инфильтрация мононуклеарами	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
нейтрофилами	17 (56,7%)	8 (26,7%)*	23 (76,7%)	11 (36,7%)*
эозинофилами	1 (3,3%)	- (-%)*	3 (10%)	- (-%)*
Степень инфильтрации:				
незначительная	12 (40%)	16 (53,3%)*	7 (23,3%)	16 (53,3%)*
умеренная	12 (40%)	14 (46,7%)	15 (50%)	14 (46,7%)
выраженная	6 (20%)	- (-%)*	8 (26,7%)	- (-%)*
Активность воспаления:				
незначительная	17 (56,7%)	8 (26,7%)*	23 (76,7%)	11 (36,7%)*
умеренная	8 (26,7%)	6 (20%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)
выраженная	7 (23,3%)	2 (6,7%)*	8 (26,7%)	3 (10%)*
Гиперплазия:				
базального слоя эпителия	7 (23,3%)	10 (33,3%)	20 (66,7%)	25 (83,3%)*
поверхностного слоя эпителия	16 (53,3%)	18 (60%)	21 (70%)	23 (76,7%)
Паракератоз	13 (43,3%)	19 (63,3%)*	15 (50%)	22 (73,3%)*
Акантоз	11 (36,7%)	17 (56,7%)*	14 (46,7%)	19 (63,3%)*
Удлинение сосочков	13 (46,7%)	15 (50%)	18 (60%)	21 (70%)
Дистрофия эпителия	13 (46,7%)	19 (63,3%)*	16 (53,3%)	24 (80%)*
Подслизистые кровоизлияния	2 (6,7%)	- (-)*	3 (10%)	- (-%)*
Атрофия эпителия	3 (10%)	8 (26,7%)*	2 (6,7%)	6 (20%)*
Склероз базальной мембраны	8 (26,7%)	13 (43,3%)*	6 (20%)	10 (33,3%)*
Метаплазия:				
Метаплазия желудочная	8 (26,7%)	15 (50%)*	5 (16,7%)	14 (46,7%)*
Метаплазия кишечная	6 (20%)	9 (30%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)*
Дисплазия:				
легкой степени	1 (3,3%)	2 (6,7%)	- (-%)*	2 (6,7%)
умеренной степени	- (-%)*	2 (6,7%)	- (-%)*	1 (3,3%)

**Примечание:** знаком «\*» помечены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между исследуемой группой (пациенты с ГЭРБ, получающие полихимиотерапию) и соответствующей группой сравнения.

**ТАБЛИЦА 3.**  
**Иммуногистохимические показатели различных форм ГЭРБ в динамике заболевания**

Показатель	Практически здоровые, n=30	НЭГЭРБ, n=30	НЭГЭРБ <sub>пхт</sub> , n=30	ЭФГЭРБ, n=30	ЭФГЭРБ <sub>пхт</sub> , n=30	
PCNA	О.Р.	0,093±0,006	0,248±0,011* 0,146±0,011***	0,124±0,011** 0,107±0,066	0,183±0,013**** 0,154±0,013****	0,129±0,015** 0,114±0,009
	%	11,33±0,53	15,7±0,68* 13,16±0,29***	11,93±0,81** 10,76±0,41***	21,1±1,17**** 14,56±0,34***	16,2±0,7** 11,24±0,51***
Vcl-2	О.Р.	0,073±0,006	0,082±0,005 0,079±0,008	0,102±0,006** 0,094±0,009	0,094±0,007**** 0,088±0,009	0,12±0,011** 0,104±0,01
	%	2,4±0,17	2,9±0,2* 2,67±0,18	4,1±0,21** 3,78±0,13***	3,11±0,22 2,93±0,24	4,34±0,24** 3,8±0,18***
Нейрокин А	О.Р.	0,103±0,005	0,100±0,006 0,103±0,006	0,102±0,006 0,101±0,008	0,113±0,009 0,107±0,009	0,103±0,01 0,105±0,011
	%	33,8±1,2	30,82±1,48* 31,17±0,84	23,8±1,19** 28,59±0,86***	32,42±1,13 31,4±1,12	24,2±1,12** 28,94±1,67***
Субстанция Р	О.Р.	-	0,093±0,007* 0,052±0,013***	0,102±0,009 0,064±0,015***	0,083±0,009 0,048±0,015***	0,093±0,01 0,053±0,013***
	%	-	1,13±0,13* 0,76±0,21***	1,31±0,14 0,92±0,19***	1,52±0,12**** 1,18±0,21***	1,63±0,13 1,08±0,19***
Фактор NF-kB	О.Р.	0,073±0,009	0,103±0,009* 0,082±0,011***	0,094±0,01 0,083±0,11	0,082±0,01**** 0,087±0,012	0,104±0,1** 0,091±0,11
	%	1,64±0,13	3,25±0,15* 2,58±0,17***	4,42±0,2** 3,23±0,22***	3,45±0,21 2,98±0,24***	4,95±0,22** 3,62±0,21***

**Примечание:** знаком «\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группой практически здоровых и пациентами с НЭГЭРБ; знаком «\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между исследуемой группой и соответствующей группой сравнения; знаком «\*\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между периодом, предшествующим назначению лечению и периодом клинико-эндоскопической ремиссии заболевания; знаком «\*\*\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами с НЭГЭРБ и ЭФГЭРБ до назначения терапии.

ассоциированной с низкой степенью экспрессии PCNA. При этом у больных с ГЭРБ, получающих ПХТ, определяются более низкие показатели экспрессии нейрокинина А, являющегося важным маркером воспалительной реакции, а при морфологическом исследовании СОП верифицируются меньшая степень и активность воспалительного процесса. С другой стороны, у больных с ГЭРБ, получающих ПХТ, определяются высокие показатели экспрессии Bcl-2 и фактора NF-κB, служащих предиктором быстрого прогрессирования нарушения процессов клеточного гомеостаза в сторону атрофии и метаплазии эпителия, затрудняющих восстановление СОП на фоне лечения ИПП. Терапия больных с ГЭРБ, получающих ПХТ, свидетельствует о замедленной эволюции как клинико-эндоскопических, так и морфологических и иммуногистохимических показателей. При этом, назначение урсодехолевой кислоты больным с ГЭРБ, получающим ПХТ, позволило добиться клинико-эндоскопической ремиссии у 10 (33,3%) пациентов с катаральным эзофагитом и у 14 (46,7%) с эрозивным эзофагитом, что объяснялось цитопротективным эффектом препарата [14]. В периоде кли-

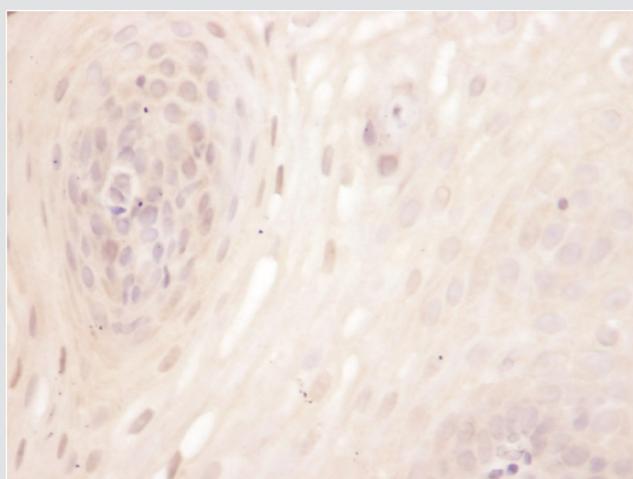
нико-эндоскопической ремиссии у пациентов с НЭГЭРБ и ЭФГЭРБ экспрессия молекулы PCNA остается повышенной, а у больных с ГЭРБ, получающих ПХТ, – нормализуется. Также экспрессия нейрокинина А остается сниженной, в большей степени, в группах пациентов, получающих ПХТ. У пациентов с ГЭРБ, получающих ПХТ, остается на высоком уровне экспрессия молекул Bcl-2 и фактора NF-κB, ассоциирующихся с высокой частотой обнаружения дисрегенераторных изменений в СОП, и подтверждает точку зрения о том, что цитостатическая терапия способна достаточно в короткий срок привести к возникновению пищевода Барретта [15]. Механизм же формирования такого осложнения ГЭРБ, как пищевод Барретта, у пациентов, получающих ПХТ, объясняется повреждающим действием цитостатиков на генетический аппарат эпителиальных клеток, что сопровождается значительным увеличением экспрессии Bcl-2 и ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) – наиболее важных молекул, ответственных за процесс торможения апоптоза. Высокий уровень экспрессии Bcl-2 и NF-κB сопровождается накоплением дефектных эпителиоцитов в СОП и постепенным формированием пищевода Барретта и дисплазии эпителия, служащих фоном для возможного формирования рака пищевода.

#### Заключение

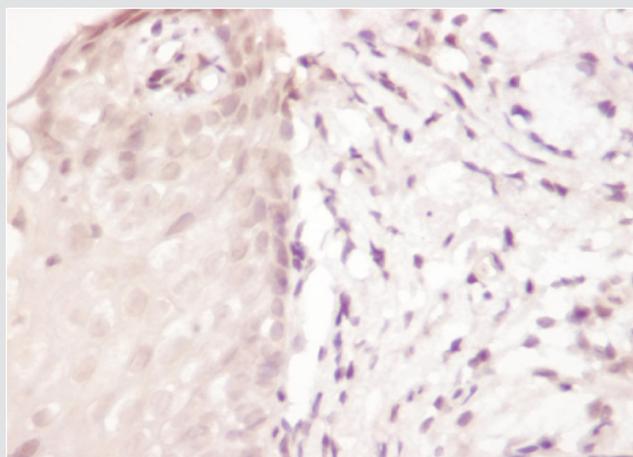
Прием ПХТ у пациентов с ГЭРБ ассоциируется с развитием резистентности к ИПП (у 33,3% пациентов с НЭГЭРБ и у 46,7% – с ЭФГЭРБ), атрофическими (у 26,7% пациентов с НЭГЭРБ и у 20% – с ЭФГЭРБ) и метапластическими изменениями СОП (у 50% лиц с НЭГЭРБ и у 46,7% – с ЭФГЭРБ), нарушением экспрессии молекул (Bcl-2, фактора Nf-κB, PCNA), регулирующих процесс клеточного обновления. При этом определяются относительно низкие показатели активности воспаления и экспрессии нейрокинина А в слизистой нижней трети пищевода. Назначение урсодехолевой кислоты в группах пациентов с ГЭРБ позволяет преодолеть резистентность заболевания к ИПП и улучшить показатели клеточного гомеостаза в СОП, что определяет необходимость назначения цитопротективных средств в схеме терапии ГЭРБ у лиц, принимающих цитотоксические и цитостатические препараты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J., Serag H., Wallander M., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. Gut. 2005. Vol. 54. P. 710-717.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В. и соавт. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 6. С. 4-12.  
*Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Ju.V. i soavt. Mnogocentrovoe issledovanie «Jepidemiologija gastrojezofageal'naja refljusknoj bolezni v Rossii (MJeGRE): pervye itogi». Jekspperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2009. № 6. S. 4-12.*
3. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 18-22.  
*Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Podhody k individualizacii lechenija gastrojezofageal'noj refljusknoj bolezni. Jekspektivnaja farmakoterapija. Gastrojenterologija. 2012. № 4. S. 18-22.*
4. Dougherty L., McWhirter A. Handbook of systemic treatments for cancer. 8th edition. Guidelines for the administration of commonly used anticancer agents and the nursing care of cancer patients. London, 2014. 186 p.



**РИС. 1.**  
Катаральный эзофагит, экспрессия NF-κB, иммуногистохимический метод. Увеличение x400.



**РИС. 2.**  
Увеличение экспрессии NF-κB у пациента с катаральным эзофагитом, получающим полихимиотерапию. Иммуногистохимический метод. Увеличение x400.

**5.** Осадчук А.М., Палушкина М.Г., Давыдкин И.Л., Кветной И.М. Совершенствование терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические и иммуногистохимические особенности вмешательства. Медицинский альманах. 2013. № 1 (25). С. 32-36.

*Osadchuk A.M., Palushkina M.G., Davydkin I.L., Kvetnoj I.M. Sovershenstvovanie terapii gastroezofageal'noj refljksnoj bolezni: klinicheskie, jendoskopicheskie i immunogistohimicheskie osobennosti vmeshatel'stva. Medicinskij al'manah. 2013. № 1 (25). S. 32-36.*

**6.** Hritz I., Herszenyi L., Molnar B., Tulassay Zs. Alterations of proliferating cell nuclear antigen and p53 expressions in the reflux esophagitis-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence of the esophagus. Z Gastroenterol. 2005. Vol.43. P. 477-529.

**7.** Hormi-Carver K., Zhang X., Zhang H.Y., Whitehead R.H. et al. Unlike esophageal squamous cells, Barrett's epithelial cells resist apoptosis by activating the nuclear factor-kappaB pathway. Cancer research. 2009. Vol. 69. № 2. P. 672-677.

**8.** Katada N., Hinder R.A., Smyrk T.C., Hirabayashi N. et al. Apoptosis is inhibited early in the dysplasia-carcinoma sequence of Barrett esophagus. Arch Surg. 1997. Vol. 132. P. 728-733.

**9.** Daoui S., Agostino B., Gallelli L., Emonds X. et al. Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intra-oesophageal instillation. Eur Respir J. 2002. Vol. 20. P. 268-273.

**10.** Geppetti P., Trevisani M. Activation and sensitisation of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal inflammation and function. Br J Pharmacol. 2004. Vol.141. №. 8. P. 1313-1320.

**11.** Козлова И.В., Кветной И.М., Славкина Е.А., Пахомова А.Л. Клинико-диагностическое значение гастроэзофагеального рефлюкса и структурных изменений пищевода и желудка при бронхиальной астме. Клиническая медицина. 2006. Т. 84. № 1. С. 34-37.

*Kozlova I.V., Kvetnoj I.M., Slavkina E.A., Pahomova A.L. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie gastroezofageal'nogo refljksa i strukturnyh izmenenij pishhevoda i zheludka pri bronhial'noj astme. Klinicheskaja medicina. 2006. T. 84. № 1. S. 34-37.*

**12.** Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 1900-1920.

**13.** Focca R., Riddell R., Takubo K. Microscopic esophagitis: interobserver consistency using consensus-based criteria. Gut. 2007. Vol. 56 (suppl. III). P. 75.

**14.** Marzoni M., Francis H., Benedetti A., Ueno Y. et al. Ca<sup>2+</sup>-Dependent Cytoprotective Effects of Ursodeoxycholic and Tauroursodeoxycholic Acid on the Biliary Epithelium in a Rat Model of Cholestasis and Loss of Bile Ducts. Am J Pathol. Feb 2006. Vol. 168. № 2. P. 398-409.

**15.** Bani-Hani K.E., Bani-Hani B.K. Pathogenesis of columnar-lined esophagus. R World J Gastroenterol. 2006. March 14. Vol. 12. № 10. P. 1521-1528.