

РОЛЬ ДИФFUЗНОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И КЛЕТЧОГО ГОМЕОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ КАНДИДОЗНОГО ЭЗОФАГИТА НА ФОНЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛУКСНОЙ БОЛЕЗНИ

М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук², И.М. Кветной³,

¹ФГБУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,

²ФГБУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»,

³ФГБУ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

Осадчук Михаил Алексеевич – e-mail: maxlife2004@mail.ru

Всего обследовано 136 пациентов. 68 пациентов с кандидозом пищевода (КП), развившегося на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), распределенных на две группы: первая – 36 больных с КП на фоне неэрозивной эндоскопически позитивной формы ГЭРБ (КП+НФГЭРБ), вторая – 32 больных с КП на фоне эрозивной формы ГЭРБ (КП+ЭФГЭРБ). Группы сравнения были представлены 38 больными с КП и 30 пациентами с хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом.

Развитие КП и КП на фоне ГЭРБ имеют общие патогенетические пути возникновения, связанные с увеличением количества NO-синтаз-иммунопозитивных клеток и уменьшением числа кальретин-иммунопозитивных клеток, что сопровождается усилением пролиферативного потенциала эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Перестройка клеточного гомеостаза эпителиоцитов в сторону доминирования пролиферации препятствует инвазии *C. albicans* в стенку пищевода.

Возникновение КП на фоне ЭФГЭРБ связано с прогрессией структурных изменений диффузной эндокринной системы (ДЭС). При этом происходит увеличение эндотелин-1-продуцирующих, NO-синтаз-иммунопозитивных и мелатонин-иммунопозитивных клеток, на фоне значительного снижения количества кальретин-иммунопозитивных клеток, что сопровождается значимым снижением пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода, на фоне возрастания их апоптозного потенциала. Доминирование апоптозного потенциала над пролиферативной активностью эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода способствует формированию эрозий и, соответственно, более глубокой инвазии *C. albicans* в стенку пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диффузная эндокринная система, апоптоз, кандидоз.

All surveyed 136 patients. 68 patients with candidiasis oesophagitis (CO), where amidst gastroesophageal reflux disease (GERD), distributed in two groups: the first 36 patients with CO against the backdrop of nonerosive form of endoscopic positive gastro-oesophageal reflux disease (CO+NFGERD), the second-32 patients with CO in the background of the form erosive form GERD (CO+EFGERD). The comparison group were represented 38 patients with CO and 30 patients with chronic helicobacter-associated gastritis.

Development of CO and CO against a background of GERD has ways of occurrence associated with the increase in the number of NO-syntase-cells and fewer calcitonin secreting cells, accompanied by increasing the capacity of proliferative activity epithelial cells of mucous esophagus. The restructuring of the cellular homeostasis epithelial cells towards the dominance of proliferation rates prevents *C. albicans* lesions into the wall of the digestive canal.

The emergence of CO against the backdrop of EFGERD associated with step-wise structural change error diffuse endocrine system (DES). This increase of endothelin-1-, NO-syntase-cells and melatonin-immunopositive cells, against the backdrop of a significant reduction of the number of calcitonin secreting cells that is accompanied by a significant decline in proliferative activity epithelial cells mucous esophagus, against a background of increasing their apoptosis capacity.

ВСША частота нозокомиальных инфекций, вызванных *C. albicans*, увеличилась с 2% в 1980 г. до 5% в 1986–1989 гг. [1]. В последние годы прослеживается тенденция нарастания частоты кандидозной инфекции, в том числе, кандидоза пищевода (КП), особенно у пациентов с нарушением иммунитета [2]. КП встречается у 1–2% больных общего профиля, у 5–10% больных сахарным диабетом, у 15–30% больных СПИДом. К факторам риска заболевания КП и желудка относится снижение кислотности желудочного сока (рН=7,4 является оптимальной для роста грибов *Candida*, а при сдвиге рН до 4,5 рост грибов полностью угнетается) [3]; прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) [4].

Рефлюкс кислого желудочного содержимого в пищевод снижает вероятность заболевания КП. При наличии суще-

ствующего КП гастроэзофагеальный рефлюкс кислого содержимого оказывает статический эффект на *C. albicans* и, соответственно с этим, ограничивает распространение грибов [5]. В свою очередь, кандидозная инфекция в значительной мере отягощает течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и, особенно, ее эрозивной формы [6].

Пусковым механизмом возникновения ГЭРБ является слабость нижнего пищеводного сфинктера (НПС). У большинства больных с ГЭРБ несостоятельность НПС реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка, генез которой связан с нарушением функциональной морфологии диффузной эндокринной системы (ДЭС) [7, 8]. Однако, влияние ДЭС на течение КП, возникшего на фоне ГЭРБ, остается не изученным. Доказано, что ДЭС

регулирует процесс клеточного гомеостаза, основными характеристиками которого являются пролиферативная и апоптотная активность, соответственно выражающиеся в количестве клеток, иммунопозитивных к пролиферирующему клеточному ядерному антигену (PCNA), и индексе апоптоза (IAPT) [9]. Характер нарушения процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода у пациентов с КП на фоне ГЭРБ и его взаимосвязь с ДЭС остаются практически не изученными. В связи с этим, определение новых патогенетических механизмов возникновения КП на фоне ГЭРБ, связанных с перестройкой ДЭС и процессов клеточного гомеостаза, представляется весьма актуальным.

Цель исследования: на основе изучения ДЭС пищевода и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода выявить новые патогенетические механизмы возникновения КП на фоне ГЭРБ.

Материал и методы

Обследовано 136 больных с ГЭРБ: 68 пациентов с КП, развившемся на фоне ГЭРБ, разделены на две группы: первая – 36 больных с КП на фоне неэрозивной эндоскопически позитивной формы ГЭРБ (КП+НФГЭРБ), возраст которых колебался от 46 до 83 лет (в среднем $67,8 \pm 3,6$ года); вторая – 32 больных с КП на фоне эрозивной формы ГЭРБ (КП+ЭФГЭРБ), возраст которых колебался от 43 до 86 лет (в среднем $68,4 \pm 3,9$ года). Группы сравнения были представлены 38 больными с КП в возрасте от 38,8 до 82 лет (в среднем $63,7 \pm 3,3$ года) и 30 пациентами в возрасте от 36 до 65 лет (в среднем $45,6 \pm 2,8$ года) с хроническим хеликобактерным гастритом (ХГГ). В группы обследованных включались пациенты с неосложненным течением КП и ГЭРБ. Условием исключения больных из исследования являлись операции на желудке, ахалазия кардии, прием НПВП или ИПП в течение последних 4 нед., язвенная болезнь в периоде обострения, ВИЧ-инфекция, тяжелая органная недостаточность.

Пациентам с КП назначалась терапия флуконазолом по 0,2 г/сут. перорально в течение 14 дней. Противогрибковая терапия КП флуконазолом проводилась одновременно с лечением обострения ГЭРБ и при наличии НР – эрадикационной терапией. Для лечения НФГЭРБ назначался омепразол в дозе 20 мг 4 недели, ЭФГЭРБ – 8 недель. У пациентов с ХГГ назначалась антихеликобактерная терапия первой линии, включающая омепразол по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 2000 мг в сутки, кларитромицин 1000 мг в сутки в течение 7 дней. Пациенты с патологическими щелочными рефлюксами дополнительно принимали урсододексохоловую кислоту на ночь в дозе 250 мг в течение всего курса противорецидивной терапии. Эндоскопическая, морфологическая и иммуногистохимическая оценка результатов лечения пациентов с ХГГ проводилась до назначения терапии и спустя 6 недель после ее начала.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвале (Бельгия, 1997). Оценка клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ осуществлялась согласно классификации, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). Для детализации степени кандидозного эзофагита использовали эндоскопическую классификацию Wilcox S.M. et al. (1996). Для диагностики степени морфологического поражения стенки пище-

вода, вызванного дрожжеподобными грибами рода *Candida*, использовали классификацию Хмельницкого О.К. и соавт. (1984). Критерием КП служило обнаружение псевдомелиция грибов *S. albicans* в биопсийном материале слизистой оболочки пищевода.

Наблюдение за больными и здоровыми проводили в динамике по единой программе, включающей общеклиническое обследование, внутриведенную рН-метрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), морфологическое и иммуногистохимическое исследования. При КП в сочетании с НФГЭРБ ЭГДС проводилась трижды (до начала лечения, спустя 2 и 4 недели); при КП в сочетании с ЭФГЭРБ ЭГДС проводилась до начала лечения, спустя 2, 4, 6 и 8 недель.

Материал для морфологического и иммуногистохимического исследования забирался дважды, до лечения и после завершения курса противорецидивной терапии.

Материал для гистологического исследования забирался прицельно при ЭГДС из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела желудка – на расстоянии 1–2 см от пилорического канала.

Для обнаружения псевдомелиция использовались морфологические микологические методы: цитологический – с окраской мазков по Романовскому-Гимза и гистологический – с окраской биоптатов гематоксилином и эозином. Диагноз кандидоза подтверждался при обнаружении псевдомелиция.

Для общего морфологического исследования применяли окраску гематоксилином и эозином. Для обнаружения НР использовался гистологический метод с окраской морфологического материала слизистой оболочки антрального отдела желудка по Романовскому-Гимзе. Для верификации эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и кальретинину, применяли моноклональные мышинные антитела к NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, USA, титр 1:2000), эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200), кальретинину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:150) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина (CID Research Inc., титр 1:250). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$, и цифровые данные пересчитывали на 1 мм² слизистой оболочки пищевода с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Для выявления апоптотных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995).

Гибель клеток в форме апоптоза определяли по формуле: $I_{APT} (\%) = N / N_1 (\text{общее число ядер}) \times 100$.

С целью верификации PCNA использовали моноклональные антитела (клон PC10, Sigma, St. Louis, USA, титр 1:1000).

Депарафинизированные срезы инкубировались в течение 12 часов в фосфатно-солевом буфере (ФСБ, pH=7,2) при 40°C. После промывки в ФСБ проводили блокаду эндогенной пероксидазы в 0,3% растворе перекиси водорода в течение 30 мин., после чего промывали срезы в ФСБ в течение 15 минут. Срезы покрывали одним из выше указанных первичных антител и инкубировали в течение 1 часа при температуре 37°C. После последующего промывания в ФСБ в течение 15 минут срезы покрывали вторыми антителами,

конъюгированными с пероксидазой (Dako, Glostrup, Denmark, титр 1:250), и также инкубировали в течение 1 часа при 37°C. После промывки в ФСБ пероксидазу проявляли в течение 10 минут 3,3-диаминобензидином (Sigma St. Louis, USA). Ядра клеток, давшие положительную иммуногистохимическую реакцию (содержащие искомым маркер), окрашивались в коричневый цвет.

Пролиферативную активность клеток определяли по пролиферативному показателю (индекс PCNA – I_{PCNA}) по формуле:

$I_{PCNA} (\%) = N / N_1$ (количество ядер, иммунопозитивных к PCNA) / N_1 (общее количество ядер) $\times 100$, где N – количество ядер на 1 мм² площади среза.

Подсчет I_{АПТ} и I_{PCNA} проводили в 10 полях зрения по трем срезам исследуемой биопсии. Тестовая площадь для определения индексов включала не менее 2000 клеточных ядер.

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «SPSS 15,0 for WINDOWS».

Результаты и их обсуждение

В анамнезе у 38,2% пациентов с КП на фоне ГЭРБ определялся сахарный диабет, у 27,9% – длительная антибиотикотерапия, у 44,1% – длительная терапия ИПП по поводу функциональной диспепсии. Большая часть пациентов с КП были людьми пожилого возраста, что ассоциируется с возрастным снижением иммунитета. Анализ клинической картины КП на фоне ГЭРБ свидетельствует о том, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога (76,5%). Дисфагию испытывали 60,3%, регургитацию 58,8%, одинофагию 52,9% пациентов. Значительно реже пациенты предъявляли жалобы на снижение аппетита (35,3%), боль или дискомфорт в эпигастральной области (32,4%), загрудинную боль, не связанную с глотанием (30,9%), похудание (26,5%), тошноту (20,6%), саливацию (16,1%), рвоту с выделением пленок (13,2%), появление жидкого стула (11,8%). У 69,1% пациентов отмечались признаки кандидозного стоматита. У пациентов с КП+ЭФГЭРБ, по сравнению с КП+НФГЭРБ, достоверно чаще встречались такие клинические симптомы, как похудание, тошнота, рвота с выделением пленок и жидкий стул. Частота других клинических симптомов достоверно не различалась в различных группах пациентов с КП на фоне ГЭРБ. С другой стороны, структура жалоб пациентов с изолированным КП в значительной мере отличалась от таковой у больных с КП в сочетании с ГЭРБ. Наиболее частыми клиническими проявлениями КП была дисфагия (55,3%) и одинофагия (42,1%). Жалобы на загрудинную боль, не связанную с глотанием, предъявляли 23,7%, на похудание – 18,4%, тошноту – 15,8%, боль или дискомфорт в эпигастральной области – 18,4%, регургитацию – 13,2%, рвоту с выделением пленок – 10,5%, жидкий стул – 10,5%, изжогу – 7,9%, саливацию – 5,3%. Таким образом, изжога, регургитация, одинофагия, анорексия, боль или дискомфорт в эпигастрии и саливация у пациентов с КП регистрировались достоверно реже, чем у больных с КП в сочетании с ГЭРБ. У 34,2% пациентов КП определялся случайно, при проведении ЭГДС, в связи с медосмотром (13,2%) или жалобами, характерными для функциональной диспепсии (чувство тяжести в эпигастрии, боль в эпигастрии, тошнота – 20%). В анамнезе у пациентов с КП нередко диагностировался сахарный диабет (31,6%),

длительная терапия антибиотиками (26,3%) и/или ИПП по поводу функциональной диспепсии (34,2%). Большая часть больных с КП являлась пациентами пожилого возраста. Существенной разницы в сопутствующих заболеваниях при КП и КП на фоне ГЭРБ не наблюдалось (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.
Клинические проявления у пациентов с КП, КП+НФГЭРБ, КП+ЭФГЭРБ до проведения терапии

Клинический симптом	Больные с КП		Больные с КП+НФГЭРБ		Больные с КП+ЭФГЭРБ		Общее число пациентов с КП+ГЭРБ	
	n=38	100%	n=36	100%	n=32	100%	n=68	100%
Изжога	3	7,9	27	75*	25	78,1	52	76,5
Дисфагия	21	55,3	21	58,3	20	62,5	41	60,3
Регургитация	5	13,2	21	58,3*	19	59,4	40	58,8
Одинофагия	16	42,1	19	52,7*	17	53,1	36	52,9
Анорексия	9	23,7	12	33,5*	12	37,5	24	35,3
Боль или дискомфорт в эпигастрии	7	18,4	12	33,3*	10	31,3	22	32,4
Загрудинная, боль, не связанная с глотанием	9	23,7	10	27,7	11	34,4	21	30,9
Похудание	7	18,4	8	22,2	10	31,3**	18	26,5
Тошнота	6	15,8	6	16,7	8	25**	14	20,6
Саливация	2	5,3	5	13,9*	6	18,8	11	16,1
Рвота с выделением пленок	4	10,5	4	11,1	5	15,6**	9	13,2
Появление жидкого стула	4	10,5	3	8,3	5	15,6**	8	11,8
Данные анамнеза и сопутствующие заболевания:								
- кандидозный стоматит	22	57,9	23	63,9	24	75**	47	69,1
- сахарный диабет	12	31,6	14	36,8	12	37,5	26	38,2
- длительная терапия антибиотиками	10	26,3	10	27,8	9	28,1	19	27,9
- длительная терапия ИПП	13	34,2	15	41,7	15	46,9	30	44,1

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) между КП и КП + НФГЭРБ; ** - достоверные различия ($p < 0,05$) между КП+НФГЭРБ и КП+ЭФГЭРБ.

Время, в течение которого происходила регистрация $pH < 4$ (кислый рефлюкс) в нижней части пищевода у пациентов с КП, составило $4,12 \pm 0,47$ мин., т. е. 3,43% общего времени регистрации pH. Щелочные рефлюксы с $pH > 7$ занимали $2,6 \pm 0,34$ мин., т. е. 2,16% общего времени. При этом среднее pH в нижней части пищевода составило $5,6 \pm 0,61$. У 30 (78,9%) пациентов определялась I степень кандидозного эзофагита. При этом обнаруживались рассеянные бляшки, образованные колониями кандид, вовлекающими менее чем 50% слизистой оболочки пищевода. II степень кандидозного эзофагита определялась у 8 (21,1%) пациентов. При этом рассеянные бляшки, образованные кандидами, вовлекали более чем 50% слизистой оболочки пищевода. При морфологическом исследовании у 29 (76,3%) пациентов определялись отдельные беловатые налеты с внедрением псевдомицелия гриба между эпителиальными клетками, что соответствовало 1-й степени морфологического поражения стенки пищевода, а у 9 (23,7%) – пленчатые налеты, сливающиеся между собой и образующие обширные поля, при этом нити псев-

домицелия прорастали не только слизистую, но и подслизистую оболочку, что соответствовало 2-й степени тяжести морфологического поражения. У 32 (84,2%) пациентов определялся ХГГ.

ТАБЛИЦА 2.

Выраженность морфологических проявлений кандидоза и хеликобактериоза у пациентов с КП, КП+НФГЭРБ и КП+ЭФГЭРБ

Клинический симптом	Больные с КП		Больные с КП+НФГЭРБ		Больные с КП+ЭФГЭРБ		Общее число пациентов с КП+ГЭРБ	
	n=38	100%	n=36	100%	n=32	100%	n=68	100%
I степень кандидозного эзофагита	30	76,3	31	80,6	15	46,9**	46	67,6
II степень кандидозного эзофагита	8	23,7	7	19,4	17	53,1**	24	35,3
Хеликобактерный гастрит	32	84,2	26	72,2*	22	68,8	48	70,6

Примечание:

* - различия ($p < 0,05$) между КП и КП + НФГЭРБ; ** - достоверные различия ($p < 0,05$) между КП+НФГЭРБ и КП+ЭФГЭРБ.

Пациенты с ХГГ предъявляли жалобы, характерные для синдрома функциональной диспепсии (чувство дискомфорта в подложечной области – 30 (100%) пациентов; чувство раннего насыщения – 23 (76,7%) больных). Сопутствующей патологии не определялось. Время, в течение которого происходила регистрация $pH < 4$ (кислый рефлюкс) в нижней части пищевода у пациентов с ХГГ, составило $4,31 \pm 0,41$ мин., т. е. 3,59% общего времени регистрации pH . Щелочные рефлюксы с $pH > 7$ не определялись. Средние цифры pH составили $5,92 \pm 0,63$. При морфологическом исследовании у всех пациентов определен НР, инфильтративные изменения слизистой оболочки желудка.

Время, в течение которого происходила регистрация $pH < 4$ (кислый рефлюкс) в нижней части пищевода у пациентов с КП+НФГЭРБ, составило $3,3 \pm 0,24$ мин., т. е. 2,75% общего времени регистрации pH . С другой стороны, время, в течение которого происходила регистрация $pH > 7$ (щелочной рефлюкс) в нижней части пищевода, составило $6,7 \pm 0,53$ мин., т. е. 5,58% общего времени. При этом среднее pH в нижней части пищевода составило $5,74 \pm 0,71$. Суммарное время рефлюкса составило $10 \pm 0,82$ мин., что является патологичным. У 26 (72,2%) пациентов с КП+НФГЭРБ при эндоскопическом исследовании определялась 1-я степень кандидозного эзофагита. 2-я степень кандидозного эзофагита определялась у 10 (27,8%) больных 1-й группы. Тяжесть морфологических проявлений КП

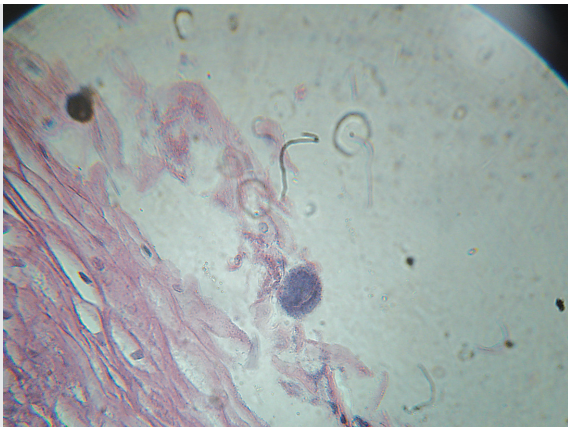


РИС. 1.

В препаратах фрагменты многослойного плоского неороговевающего эпителия с явлениями дистрофии. На поверхности эпителия встречаются скопления псевдомицелия кандиды, напоминающие друзы. Кровеносные сосуды расширены и полнокровны. Увеличение 600. Окраска гематоксилином и эозином.

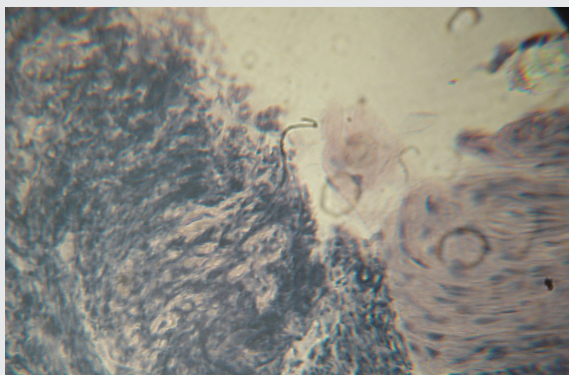


РИС. 2.

В препаратах фрагменты плоского многослойного неороговевающего эпителия слизистой оболочки пищевода. Эпителий изъязвлен. Непосредственно под язвой имеются обширные разрастания псевдомицелия кандиды вегетативных форм, проникающие в подслизистый слой. Воспалительная реакция в окружающей ткани слабо выражена. Увеличение 600, окраска гематоксилином и эозином.

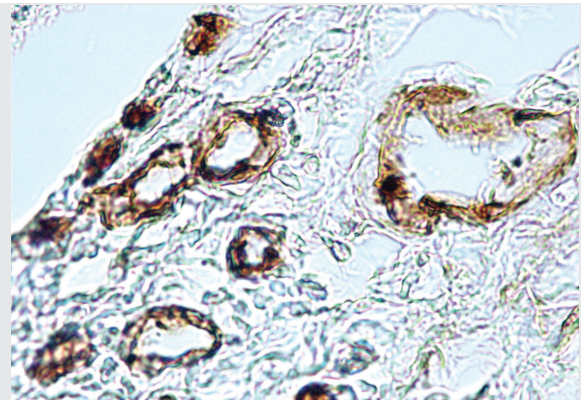


РИС. 3.

Пищевод. Эрозивный эзофагит. Много «зияющих» сосудов с высокой эндотелин-иммунореактивностью в стенках. Иммуногистохимический метод, 400.

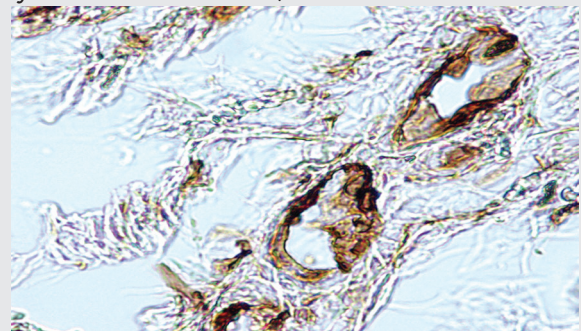


РИС. 4.

Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, 400.

в основном совпадала со степенью его эндоскопического поражения. При морфологическом исследовании у 29 (80,6%) пациентов определялась 1-я степень морфологического кандидозного поражения стенки пищевода, а у 7 (19,4%) обнаруживались пленчатые налеты, сливающиеся между собой и образующие обширные поля, при этом нити псевдомицелия прорастали не только слизистую, но и подслизистую оболочку, что соответствовало 2-й степени тяжести морфологического поражения. У 26 (72,2%) пациентов данной группы определен ХГГ.

Время, в течение которого происходила регистрация $pH < 4,2$ в нижней части пищевода у пациентов с КП+ЭФГЭРБ, составило $4,7 \pm 0,42$ мин., т. е. 3,9% общего времени регистрации pH. При этом время, в течение которого происходила регистрация $pH > 7$, составило $7,22 \pm 0,65$ мин., т. е. 6,01% общего времени регистрации pH. При этом среднее pH в нижней части пищевода составило $6,12 \pm 0,76$. При эндоскопическом исследовании пациентов с КП+ЭФГЭРБ 1-я степень тяжести кандидозного эзофагита определялась у 13 (40,63%), 2-я степень – у 17 (53,12%) пациентов, 3-я степень – у 2 (6,25%) пациентов. При 3-й степени кандидозного эзофагита диагностировались сливающиеся бляшки, циркулярно покрывающие, по крайней мере, 50% слизистой оболочки пищевода. Морфологическое исследование подтверждало в этой группе пациентов более частое обнаружение 2-й степени кандидозного поражения пищевода (1-я степень у 46,9%, 2-я степень у 53,1%), по сравнению с больными НФГЭРБ (рис. 1, 2). У 22 (68,8%) пациентов данной группы определен ХГГ (таблица 2).

Изучение компонентов ДЭС позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки пищевода. КП в сочетании с НФГЭРБ ассоциированы с гиперплазией клеток пищевода, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, и уменьшением количественной плотности кальретинин-иммунопозитивных клеток, тогда как число эндотелин-1 и мелатонин-иммунопозитивных эпителиоцитов пищевода не отличалось от контрольных значений у больных с ХГГ. КП в сочетании с ЭФГЭРБ характеризуется более выраженными изменениями со стороны клеток, продуцирующих синтазу оксида азота, кальретинин; ситуация усугубляется повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин (таблица 3).

Отмечено, что развитие КП на фоне ГЭРБ ассоциируется с длительными щелочными рефлюксами в нижнюю треть пищевода. Большей длительностью отличаются щелочные рефлюксы при ЭФГЭРБ+КП, что, вероятно, служит причиной не только эрозирования слизистой оболочки пищевода, но также распространения и глубокой инвазии *S. albicans*. При изолированном течении КП и ХГГ патологических рефлюксов не определялось. Отмечена прямая зависимость между тяжестью эзофагита и числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе и эндотелину-1 ($r=0,75$ и $r=0,68$), и обратная – с количеством кальретинин-иммунопозитивных клеток пищевода ($r=-0,72$) (рис. 3, 4). Показано, что глубина (выраженность) дистрофических изменений эпителия пищевода при КП в сочетании с ЭФГЭРБ тесно связана с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r=0,6370$) и эндотелину-1 ($r=0,635$).

Можно полагать, что эндотелин-1 и оксид азота прямо или

опосредованно способствуют снижению тонуса НПС, дисфункции моторной деятельности верхних отделов пищеварительного тракта, усилению кислотно-пептической агрессии в пищеводе и дистрофическим изменениям его эпителия. Снижение числа клеток, иммунопозитивных к кальретинину, являющихся маркером вагусных сплетений в различных органах, очевидно, связано с дисбалансом иннервации моторики пищевода, присущей ГЭРБ.

Повышение числа мелатонин-иммунопозитивных клеток пищевода при ЭФГЭРБ, вероятно, имеет протективное значение, направленное на ограничение индуцированного повреждения, что находит отражение в биологических эффектах мелатонина как мощного антиоксиданта и вещества, обладающего антиапоптозной активностью. Данные эффекты могут быть опосредованы через угнетение продукции кальретинина, о чем свидетельствует обратная корреляция между количественной плотностью мелатонин- и кальретинин-иммунопозитивных клеток ($r=-0,622$).

У пациентов с КП и КП+НФГЭРБ определялся сдвиг клеточного гомеостаза в сторону доминирования пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода над апоптозным потенциалом, что нашло отражение в существенном возрастании IP_{CNA} . Развитие КП+ЭФГЭРБ связано со снижением пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода и увеличением их апоптозного потенциала (таблица 3).

Антимикотическая терапия и противорецидивное лечение ГЭРБ было эффективным у всех наблюдаемых нами пациентов.

В периоде ремиссии у части пациентов с ГЭРБ (22%) сохранялась резидуальная клиническая симптоматика, укладывающаяся в синдром функциональной диспепсии. Так же резидуальная симптоматика в рамках синдрома функциональной диспепсии определялась у незначительного количества пациентов, леченных по поводу КП и ХГГ: соответственно, в 23,7% и 36,7% случаев.

На фоне излечения КП и достижения ремиссии ГЭРБ определяется процесс восстановления нормальных параметров pH в нижней части пищевода, содержания исследуемых компонентов ДЭС. Так, у пациентов с КП и КП+НФГЭРБ достоверно снижалось количество NO-синтаз-иммунопозитивных клеток и достоверно увеличивалось содержание кальретинин-иммунопозитивных клеток. У больных с КП+ЭФГЭРБ достоверно снижалось количество эндотелин-1 и NO-синтаз-иммунопозитивных клеток и мелатонин-иммунопозитивных клеток, тогда как концентрация кальретинин-иммунопозитивных клеток значительно увеличивалась (таблица 3).

Улучшение параметров ДЭС коррелировало с восстановлением клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. У пациентов с КП и КП+НФГЭРБ констатировалось снижение пролиферативной активности, а у пациентов с КП+ЭФГЭРБ регистрировалось значимое снижение I_{APT} на фоне соответствующего увеличения пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода, выраженного через IP_{CNA} .

Полученные данные позволяют свидетельствовать о том, что отдельные компоненты ДЭС играют важную роль в возникновении, течении отдельных форм ГЭРБ и, соответственно, в степени инвазии *S. albicans* в стенку пищевода. Изменение содержания NO-синтаз-иммунопозитивных и

кальретинин-иммунопозитивных клеток при КП+НФГЭРБ сопровождается компенсаторным усилением пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, что препятствует глубокому проникновению псевдомонелии гриба (*C. albicans*) внутрь слизистой оболочки пищевода. В свою очередь, изменение содержания эндотелин-1-продуцирующих, NO-синтаз-иммунопозитивных, мелатонин-иммунопозитивных и кальретин-иммунопозитивных клеток ассоциируется с достоверным снижением пролиферативного потенциала, увеличением $I_{АПТ}$ эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода, что влечет за собой формирование эрозий и способствует более глубокой инвазии *C. albicans* в стенку пищевода.

ТАБЛИЦА 3.

Показатели клеточного обновления и диффузной эндокринной системы у больных с различными формами ГЭРБ в сочетании с КП, КП и ХГГ до лечения и спустя 8 недель от назначения терапии (в периоде ремиссии заболевания ГЭРБ)

Показатель	Группы пациентов			
	Больные с ХГГ n=30	Больные с КП n=38	Больные с КП+НФГЭРБ n=36	Больные с КП+ЭФГЭРБ n=32
I_{PCNA}	51,4±3,3	64,8±3,4*	66,5±3,9	38,7±3,6****
	50,8±3,2	58,6±3,1**	60,4±3,7**	43,5±3,8**
$I_{АПТ}$	0,5±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,8±0,1****
	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1**
Эндотелин-1	30,5±1,8	31,5±1,5	33,2±2,5	47,8±1,6****
	30,6±1,9	30,9±1,6	32,8±2,2	41,5±1,7**
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	44,9±2,1	55,9±2,2*	59,5±2,1***	83,3±2,1****
	43,8±1,6	51,7±1,9**	53,4±1,8**	71,7±2,3**
Кальретинин-иммунопозитивные клетки	54,9±2,2	45,2±2,6*	41,4±2,0***	29,8±1,9****
	53,7±2,6	49,8±2,3**	46,9±2,9**	36,6±2,5**
Мелатонин-иммунопозитивные клетки	113,7±2,8	115,7±4,3	116,2±5,2	134,7±3,3****
	114,5±3,2	115,9±4,1	115,3±5,1	126,7±2,9**

Примечание: расчеты приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода; в числители показаны показатели в периоде обострения, в знаменателе – в периоде ремиссии. * - достоверность различий со значениями в группе больных ХГ ($p<0,05$); ** - достоверность различий с периодом обострения ($p<0,05$); *** - достоверность различий с КП ($p<0,05$); **** - достоверность различий с КП+НФГЭРБ ($p<0,05$).

Выводы

1. Развитие КП и КП на фоне ГЭРБ имеет общие патогенетические пути возникновения, связанные с увеличением количества NO-синтаз-иммунопозитивных клеток и уменьшением числа кальретинин-иммунопозитивных клеток, что сопровождается нарушением моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта с запросом содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в нижнюю часть пищевода, усилением пролиферативного потенциала эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Доминирование патологических щелочных рефлюксов способствует колонизации слизистой оболочки пищевода. Перестройка клеточ-

ного гомеостаза эпителиоцитов в сторону доминирования пролиферации на апоптоз препятствует инвазии *C. albicans* в стенку пищевода.

2. Возникновение КП на фоне ЭФГЭРБ связано с прогрессией структурных изменений ДЭС. При этом происходит увеличение длительности патологических щелочных рефлюксов, эндотелин-1-продуцирующих, NO-синтаз-иммунопозитивных и мелатонин-иммунопозитивных клеток, на фоне значительного снижения количества кальретин-иммунопозитивных клеток, что сопровождается достоверным снижением I_{PCNA} , увеличением $I_{АПТ}$ эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Увеличение времени патологического щелочного рефлюкса, доминирование апоптозного потенциала над пролиферативной активностью эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода способствует формированию эрозий и, соответственно, более глубокой инвазии *C. albicans* в стенку пищевода у пациентов с ЭФГЭРБ.

3. Излечение КП и достижение ремиссии ГЭРБ ассоциируется с нормализацией pH слизистой оболочки нижней трети пищевода, достоверным улучшением показателей исследуемых компонентов ДЭС, коррелирующим с восстановлением клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Изменение исследуемой группы компонентов ДЭС в зависимости от фазы ГЭРБ (обострение, ремиссия) доказывает ее важную роль в течении заболевания и, соответственно, в регуляции моторики верхних отделов пищеварительного тракта и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

- Schaberg D.R., Cblver D.H., Gaynes R.P. Am J Med. 1991. № 91 (Suppl. 3B). P. 72-75.
- Бурова С.А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта. Лечащий врач. 2005. № 8. С. 52-56.
- Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта (лекция). Проблемы медицинской микологии. 2000. Т. 2. № 2. С. 6-10.
- Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза пищевода. Фарматека. 2005. № 7 (102). С. 60-63.
- Kiehne K., Brunke G., Meyer D., Harder J., Herzig K.H. Oesophageal defensin expression during Candida infection and reflux disease. Scand J Gastroenterol. 2005. May. V. 40 (5). P. 501-7.
- Bach J. Reflux esophagitis - a chronic infection. Global goals in gastroenterology. WCOG. 2005. Montreal, Canada. 2005. LB.002.
- Осадчук М.А., Усик С.Ф., Чиж А.Г., Липатова Т.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике клинициста. Изд-во Саратовского гос. мед. университета. 2004. 195 с.
- Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. Российский журнал гастроэнтер., гепатол., колопроктол. 2004. № 1. С. 71-77.
- Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Роль маркеров клеточного обновления (Bcl-2, Ki-67) и апоптоза эпителиоцитов в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*. Клини. мед. 2008. № 5. С.33-38.