

А.М. Осадчук¹, М.Г. Палушкина^{2,3}, И.Л. Давыдкин¹, И.М. Кветной⁴

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

²НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ»

³ФГОУ ВПО «Самарский юридический институт ФСИН России»

⁴ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им Д.О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

Целью исследования явилась оптимизация тактики лечения пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Применение в схемах лечения препарата таурина (дибикор) снижает резистентность ГЭРБ к лечению ингибиторами протонной помпы. В подгруппах пациентов с ГЭРБ, получающих лечение с дибикором, клиническое улучшение достигалось достоверно быстрее, чем в подгруппах, принимающих терапию без дибикора.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дибикор.

A.M. Osadchuk, M.G. Palushkina, I.L. Davidkin, I.M. Kvetnoy

THE DYNAMICS OF THE CLINICO-ENDOSCOPIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INDICES OF PATIENTS WITH THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN DIFFERENT SCHEMES OF THE DISEASE TREATMENT

The purpose of study was the optimization of tactics of treatment patients with various forms of gastroesophageal reflux disease (GERD). Application of drug treatment schemes in taurine (dibicorum) reduced resistance to GERD treatment inhibitors proton pump. In the subgroup of patients with GERD receiving treatment with dibicorum, clinical improvement was achieved reliably faster than subgroup of host therapy without dibicorum.

Key words: gastroesophageal reflux disease, dibicorum.

В последние годы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает к себе все больше внимания, что связано с постепенным нарастанием заболеваемости ГЭРБ в экономически развитых странах. В соответствии с этим, увеличивается регистрация тяжелых, часто резистентных к проводимому лечению ингибиторами протонной помпы (ИПП) форм рефлюкс-эзофагитов и пищевода Барретта (ПБ) [11]. По данным различных авторов, 20–50 % населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу [8]. При этом диагноз ГЭРБ ставится не менее чем у 45–80 % пациентов с изжогой [7]. Не менее чем у 10 % с ГЭРБ развивается пищевод Барретта (ПБ), служащий фоном для развития рака пищевода [6, 9].

Известно, что в патогенезе ГЭРБ значительное место принадлежит нарушениям функциональной морфологии различных компонентов диффузной эндокринной системы (ДЭС) и изменениям процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода (СОП), находящихся под контролем регуляторных молекул [4, 5]. Прогностическое и диагностическое значение указанных факторов в формировании различных форм ГЭРБ нуждается в дальнейшем исследовании.

У 6–17 % пациентов с ГЭРБ формируется резистентность к проводимому ИПП, что создает предпосылки для поиска все более эффективных и менее затратных средств лечения заболевания [12]. Перспективным является синтез и применение лекарственных средств, нормализующих процессы клеточного обновления эпителиоцитов СОП при ГЭРБ, эффективных при рефрактерной к терапии ИПП формы ГЭРБ, профилактирующих развитие ПБ и рака пищевода. Сегодня изучается эффективность мелатонина (мелаксен) и таурина (дибикор) – основных цитопротективных средств [2, 3, 10].

Таким образом, важной научной задачей является повышение эффективности лечения ГЭРБ на основе поиска лекарственных средств, снижающих рефрактерность заболевания к ИПП, улучшающих

процессы клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОП и профилактирующих развитие осложнений заболевания (ПБ, рак пищевода).

Цель: оптимизировать тактику лечения пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 180 пациентов. Группы обследованных представлены 120 пациентами с ГЭРБ в возрасте 18–37 лет. Критериями включения в исследование явились лица с верифицированным диагнозом ГЭРБ с ведущим симптомом изжоги, информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие *Helicobacter pylori* (НР) в слизистой оболочке желудка.

Первую группу составили 60 пациентов с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НФГЭРБ); вторую – 60 пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ЭФГЭРБ). Каждая группа пациентов была разделена по две равные подгруппы. Первая подгруппа больных (30 пациентов) с эндоскопически позитивной НФГЭРБ получила лечение омепразолом в дозе по 20 мг/сут.; вторая – 30 пациентов с эндоскопически позитивной НФГЭРБ получала лечение омепразолом по 20 мг/сут., дополненное препаратом таурина (дибикор по 500 мг 2 раза в сутки). В первой подгруппе пациентов с ЭФГЭРБ (30 больных) был назначен омепразол по 20 мг в сутки; во второй (30 пациентов с ЭФГЭРБ) – омепразол по 20 мг/сут. в сочетании с препаратом таурина (дибикор по 500 мг 2 раза в сутки). Согласно существующим рекомендациям, продолжительность терапии обострения НФГЭРБ, составила 4 недели; ЭФГЭРБ – 8 недель [1]. Критерием клинической ремиссии ГЭРБ служило отсутствие симптомов, характерных для ГЭРБ не менее 7 дней [8]. Контрольную группу составили – 30 практически здоровых добровольца. Группа сравнения была представлена 30 пациентами с ПБ. Все больные обследованы в динамике. Пациенты с НФГЭРБ до назначения лечения и спустя 4 недели; пациенты с ЭФГЭРБ до лечения и спустя 8 недель.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвале (Бельгия, 1997) и клинико-эндоскопической классификации ГЭРБ, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994). При классификации ПБ выделяли короткий и длинный сегменты ПБ, а также применяли Пражскую систему градации С&М (2004) по критериям С (распространенность метаплазии по окружности пищевода) и М (длина максимального участка метаплазии по длине пищевода).

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включающей в себя общеклиническое обследование, внутриведенную рН-метрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Оценка общего состояния больного осуществлялась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); клинических симптомов (изжога, синдром рефлюксной боли, отрыжка) – по шкале Likert ежедневно. При проведении ЭГДС использовался качественный метод оценки типа хлоргидрии – индикаторная хромогастроскопия с 0,3-процентным водным раствором конго-рот. Для топографической рН-метрии использовался автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-система», г. Фрязино). Для диагностики ПБ после заживления эрозивных дефектов СОП выполняли хромоэндоскопию с 0,5-процентным водным раствором метиленового синего с последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя.

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при ЭГДС из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка.

Для идентификации мелатонина в нейроэндокринных клетках пищевода использовали поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы CID Research Inc., (США) (титр 1 : 250); для определения клеток, синтезирующих оксид азота (NO), – моноклональные мышинные антитела фирмы Novocastra (США); против NO-синтазы (титр 1 : 1000). Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышинных антител к маркеру p53 (1 : 100, Novocastra, (США)).

Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$, цифровые данные пересчитывали на мм^2 СОП с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest (США).

Для оценки функциональной активности мелатонин-продуцирующих и NO-синтаз-иммунопозитивных клеток изучали их оптическую плотность (OptD) их экспрессии. Оптическую плотность измеряли в условных единицах. Оптическая плотность экспрессии является базовым пара-

метром программы «Морфология 5.0» и вычисляется по формуле: $A = \epsilon \cdot c \cdot l$, где $A = -\ln(I/I_0)$, I – интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества; I_0 – интенсивность падающего светового потока; c – концентрация вещества, моль/л; l – толщина светопоглощающего слоя, см; ϵ – молярный коэффициент поглощения.

Оценка эффективности вмешательства проводилась по клинически значимому исходу лечения (отсутствие клинической симптоматики заболевания). Сравнивались группы больных с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ с последующим построением таблицы сопряженности.

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «SPSS 11.0 for WINDOWS».

Результаты исследования и их обсуждение. При сопоставлении клинических признаков при различных формах ГЭРБ определено, что при ЭФГЭРБ достоверно чаще, чем при НФГЭРБ встречается интенсивная и ночная изжога, одинофагия, дисфагия, слюнотечение, кашель, осиплость голоса, продолжительный анамнез заболевания, высокая частота обострений, избыточная масса тела, ожирение, курение и преобладание лиц мужского пола. НФГЭРБ ассоциируется со сроками заболевания в $1,67 \pm 0,32$ года, ЭФГЭРБ – $4,63 \pm 0,61$ года. Показано, что клинические признаки при ПБ по частоте встречаемости и степени выраженности в целом соответствуют таковым при ЭФГЭРБ (табл. 1).

Таблица 1

Клинические и анамнестические данные пациентов с ГЭРБ

Признак	НФГЭРБ N = 60 (100%)	ЭФГЭРБ N = 60 (100 %)	ПБ N = 30 (100 %)
1	2	3	4
Курение	14 (23,3)	25 (41,7)*	14 (46,7)
Частота обострений в год:			
анамнез заболевания менее года	19 (31,7)	5 (8,3)*	– (–)**
менее 1 раза в год	22 (36,7)	4 (6,7)*	– (–)**
1 раз в год	14 (23,3)	6 (10)*	– (–)**
2 раза в год	5 (8,3)	17 (28,3)*	12 (40)
более 2 раз в год	– (–)	28 (46,7)*	18 (60)
Изжога:			
после еды	60 (100)	60 (100)	30 (100)
и в горизонтальном положении			
+ натошак	41 (68,3)	43 (71,7)	19 (63,3)
+ ночью	19 (31,7)	34 (56,7)*	18 (60)
Изжога:			
легкая	10 (16,7)	4 (6,7)*	3 (10)
средней степени	32 (53,3)	19 (31,7)*	8 (26,7)
тяжелая	18 (30)	37 (61,7)*	19 (63,3)
Отрыжка воздухом	38 (63,3)	36 (60)	17 (56,7)
Кислая отрыжка	32 (53,3)	34 (56,7)	16 (53,3)
Локализация боли:			
в эпигастральной области	31 (51,7)	28 (46,7)	16 (53,3)
боль за грудиной при приеме пищи	11 (18,3)	20 (33,3)*	11 (36,7)
(одинофагия)			
боль за грудиной вне связи с приемом пищи	7 (11,7)	13 (21,7)*	8 (26,7)
боль в правом подреберье	5 (8,3)	6 (10)	4 (13,3)
в нижних отделах живота	14 (23,3)	16 (26,7)	4 (13,3)
Слюнотечение	10 (16,7)	19 (31,7)*	10 (33,3)
Дисфагия	3 (5)	8 (13,3)*	5 (16,7)
Масса тела:			
избыточная (ИМТ > 25)	19 (31,7)	20 (33,3)	11 (36,7)
ожирение (ИМТ > 30)	– (–)	8 (13,3)*	6 (20)
пониженное питание (ИМТ 18,5–19,4)	3 (5)	– (–)	– (–)

1	2	3	4
Длительность заболевания:			
впервые возникшее	8 (13,3)	– (–)*	– (–)
до 1 года	11 (18,3)	5 (8,3) *	– (–)
от 1 года до 2 лет	22 (36,7)	12 (20) *	5 (16,7)
от 2 до 5 лет	19 (31,7)	29 (48,3) *	14 (46,7)
более 5 лет	– (–)	14 (23,3) *	11 (36,7)
Общая длительность заболевания (лет)	1,67 ± 0,32	4,63 ± 0,61*	8,83 ± 0,74**
ВАШ (мм)	42,5 ± 4,3	53,9 ± 4,8*	54,3 ± 4,6
Состояние по шкале Likert (баллы):			
изжога	2,96 ± 0,18	3,92 ± 0,22*	3,88 ± 0,25
отрыжка	2,52 ± 0,14	2,42 ± 0,19	2,34 ± 0,23
синдром рефлюксной боли в грудной клетке	1,84 ± 0,31	2,89 ± 0,43*	2,97 ± 0,51

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями в группе пациентов с НФГЭРБ ($p < 0,05$); ** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями в группе пациентов с ЭФГЭРБ ($p < 0,05$).

Сопоставление эндоскопических, хромоэндоскопических и рН-метрических данных определило достоверно большую частоту встречаемости недостаточности пищеводного сфинктера (НПС), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и закисления нижней части пищевода у пациентов с ЭФГЭРБ и ПБ, по сравнению с НФГЭРБ (табл. 2).

Таблица 2

Тип кислотопродуцирующей функции желудка и рН дистального отдела пищевода у пациентов с различными формами ГЭРБ и пищеводом Барретта

Тип кислотообразования в желудке, рН пищевода	Практически здоровые N = 30 (100 %)	Больные с НФГЭРБ N = 60 (100 %)	ЭФГЭРБ N = 60 (100 %)	ПБ N = 30 (100 %)
Тип кислотообразования:				
нормохлоргидрия	19 (63,3)	35 (58,3)	21 (35) **	11 (36,7)
гиперхлоргидрия с сохраненной оцелачивающей функцией антрального отдела желудка	7 (23,3)	22 (36,7)	34 (56,7) **	14 (46,7)
гипохлоргидрия	4 (13,3)	3 (5)	5 (8,3)	5 (16,7)
Среднее значение рН в дистальном отделе пищевода	6,35 ± 0,54	3,68 ± 0,41*	2,36 ± 0,38**	2,64 ± 0,52

Примечание: знаком «*» показана достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе практически здоровых; знаком «**» показана достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов с НФГЭРБ

Иммуногистохимические исследования, проведенные у пациентов с НФГЭРБ, свидетельствовали о снижении электронно-оптической плотности (OptD) эндокринных клеток пищевода, продуцирующих мелатонин (МТ-иммунопозитивные клетки), при сохраненной их численности. У пациентов с НФГЭРБ регистрировалась гиперплазия и гиперфункция клеток, секретирующие NO (NO-иммунопозитивные клетки) и увеличение содержания клеток, экспрессирующих p53 (p53-иммунопозитивные клетки) (табл. 3).

У пациентов с ЭФГЭРБ определялось достоверное увеличение численности мелатонин-продуцирующих клеток слизистой дистального отдела пищевода на фоне значительного сокращения их функции, выраженной в уменьшении оптической плотности более чем в 3 раза по сравнению с нормальными характеристиками. Полученные иммуногистохимические данные свидетельствуют о напряжении компенсаторных механизмов клеточной регуляции. У пациентов с ЭФГЭРБ определялась гиперплазия и гиперфункция NO-синтаз-продуцирующих клеток, в значительной степени превышающие показатели больных с неэрозивной формой заболевания. В группе пациентов с ЭФГЭРБ диагностировалась высокая экспрессия молекулы p53 эпителиальными клетками дистального отдела пищевода, превышающая таковую у практически здоровых и больных, страдающих неэрозивной формой заболевания.

Таблица 3

Иммуногистохимическая характеристика эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, и p53 у пациентов с различными формами ГЭРБ и пищеводом Барретта

Признак	Практически здоровые n = 30	Больные с НФГЭРБ		Больные с ЭФГЭРБ		Пищевод Барретта n = 30
		I подгруппа	II подгруппа	I подгруппа	II подгруппа	
		НФГЭРБ n = 30	НФГЭРБ n = 30	ЭФГЭРБ n = 30	ЭФГЭРБ n = 30	
MT-иммунопозитивные клетки	131,3 ± 3,2	128,9 ± 2,9 129,2 ± 3,7	130,1 ± 3,4 129,7 ± 3,9	142,6 ± 3,6 ^(3*) 144,2 ± 3,8	144,6 ± 3,7 ^(3*) 155,3 ± 4,1 ^(2*)	97,6 ± 2,8 ^(4*)
OptD MT-иммунопозитивных клеток	0,79 ± 0,06	0,49 ± 0,05* 0,62 ± 0,05 ^(2*)	0,51 ± 0,05* 0,74 ± 0,06 ^(2*)	0,23 ± 0,06 ^(3*) 0,41 ± 0,06 ^(2*)	0,21 ± 0,05 ^(3*) 0,58 ± 0,08 ^(2*)	0,23 ± 0,04
NO-иммунопозитивные клетки	40,7 ± 1,8	58,4 ± 1,8* 53,3 ± 2,2 ^(2*)	59,4 ± 2,1* 45,8 ± 1,9 ^(2*)	91,1 ± 2,2 ^(3*) 53,1 ± 2,3 ^(2*)	92,3 ± 2,2 ^(3*) 44,2 ± 2,0 ^(2*)	123,8 ± 4,2 ^(4*)
OptD NO-иммунопозитивных клеток	0,41 ± 0,03	0,63 ± 0,06* 0,52 ± 0,05 ^(2*)	0,61 ± 0,06* 0,42 ± 0,04 ^(2*)	0,86 ± 0,06 ^(3*) 0,67 ± 0,06 ^(2*)	0,84 ± 0,06 ^(3*) 0,58 ± 0,05 ^(2*)	0,78 ± 0,06
p53-иммунопозитивные клетки	5,8 ± 0,5	14,9 ± 1,1* 12,1 ± 1,2 ^(2*)	15,5 ± 1,3* 8,8 ± 0,8 ^(2*)	19,4 ± 1,2 ^(3*) 14,2 ± 1,1 ^(2*)	20,2 ± 1,3 ^(3*) 11,1 ± 0,9 ^(2*)	35,7 ± 1,4 ^(4*)

Примечание: расчеты клеток приведены на мм² слизистой оболочки пищевода; знаком «*» показана достоверность различий показателей с соответствующими значениями в группе практически здоровых ($p < 0,05$); «2*» – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями в периоде обострения заболевания ($p < 0,05$); «3*» – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при НФГЭРБ ($p < 0,05$); «4*» – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при ЭФГЭРБ ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание наличие чрезвычайно высоких показателей гиперплазии эпителиальных клеток пищевода, секретирующих NO-синтазу, у пациентов с ПБ, в значительной мере превышающие таковые у больных с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ. В отличие от группы пациентов с ЭФГЭРБ, у больных с ПБ определяется гипоплазия мелатонин-продуцирующих клеток, сопровождающаяся двукратным по сравнению с ЭФГЭРБ увеличением экспрессии молекулы p53 (табл. 3). Уменьшение числа клеток пищевода, продуцирующих мелатонин, при прогрессирующей гиперплазии и гиперфункции NO-синтаз-иммунопозитивных клеток, у пациентов с ПБ можно расценивать как истощение процессов адаптации и компенсации нарушенных функций. Дефицит мелатонина, обладающего антипролиферативной активностью, стимулирует избыточную пролиферацию, ингибирует апоптоз, способствует повышенной экспрессии p53 в эпителии пищевода, что сопровождается формированием ПБ и нарастанием процессов канцерогенеза. Все это усугубляется избытком продукции NO, способствующей повреждению СОП и прогрессии недостаточности НПС.

В первой подгруппе пациентов с НФГЭРБ спустя 4 недели после назначения лечения полная клинико-эндоскопическая ремиссия регистрировалась у 17 (56,7 %) пациентов. Средние сроки купирования клинических симптомов у пациентов с НФГЭРБ чувствительных к проводимой терапии омепразолом составили 5,48 ± 0,41 дней. В группе пациентов, получающих терапию с дибикором, полная клинико-эндоскопическая ремиссия достигалась у 28 (93,3 %) пациентов. При этом клинические проявления заболевания купировались в среднем за 3,67 ± 0,46 дней. Проведенное в динамике исследование по завершению схемы лечения обострения НФГЭРБ с дибикором свидетельствует о том, что у больных с НФГЭРБ удается достичь нормализации функциональной активности клеток, секретирующих мелатонин, снижения численности и функциональной активности клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе и молекуле p53, в значительно большей степени, чем у пациентов, лечившихся без дибикора (табл. 3).

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что схема лечения обострения НФГЭРБ с дибикором оказывает клинически значимый положительный эффект. Все это доказывает необходимость применения исследуемого препарата с позиции доказательной медицины при лечении пациентов с НФГЭРБ.

В первой подгруппе пациентов с ЭФГЭРБ спустя 8 недель после назначения лечения полная клинико-эндоскопическая ремиссия регистрировалась у 19 (63,3 %) пациентов. Средние сроки купирования клинических симптомов у пациентов с ЭФГЭРБ, чувствительных к проводимой терапии омепразолом, составили 5,87 ± 0,56 дней. В группе пациентов, получающих терапию с дибикором, полная клинико-эндоскопическая ремиссия достигалась у 27 (90 %) пациентов. При этом клинические проявления заболевания купировались в среднем за 3,56 ± 0,42 дней. Проведенное в динамике исследование по завершению схемы лечения обострения ЭФГЭРБ с дибикором свидетельствует о

том, что у больных с ЭФГЭРБ удается достичь улучшения всех изучаемых иммуногистохимических показателей в значительно большей степени, чем у пациентов, лечившихся без дибикора (табл. 3).

Выводы.

1. Клинико-инструментальные и морфологические проявления ГЭРБ зависят от формы заболевания, включающей в себя НФГЭРБ, ЭФГЭРБ. В отличие от НФГЭРБ, при ЭФГЭРБ достоверно чаще регистрируется интенсивная и ночная изжога, одинофагия, дисфагия, слюнотечение, кашель, осиплость голоса, продолжительный анамнез заболевания, избыточная масса тела, ожирение, курение и преобладание среди заболевших лиц мужского пола. Развитие ПБ наступает в среднем через $8,83 \pm 0,74$ лет, ЭФГЭРБ через $4,63 \pm 0,61$ года, НФГЭРБ через $1,67 \pm 0,32$ года. При НФГЭРБ реже встречается НПС. Высокая степень снижения рН в дистальном отделе пищевода и гиперхлогидрия желудка более характерны для ЭФГЭРБ. Кишечная метаплазия и дисплазия слизистой дистального отдела пищевода встречаются при ЭФГЭРБ.

2. НФГЭРБ, ЭФГЭРБ и ПБ являются стадиями одного последовательно развивающегося патологического процесса, которым соответствует прогрессирующее изменение функциональной морфологии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих мелатонин и NO, ассоциированное повышением экспрессии молекулы p53. Так, формирование ГЭРБ связано с функциональным истощением клеток пищевода, продуцирующих мелатонин, гиперплазией и гиперфункцией эпителиоцитов пищевода, синтезирующих NO, нарушением экспрессии молекулы p53, достоверно более выраженных у пациентов с эрозивной формой заболевания. Развитие ПБ связано с гипоплазией, прогрессирующими гипопункцией мелатонин-продуцирующих клеток, гиперплазией, гиперфункцией NO-синтазы иммунопозитивных клеток, нарастанием экспрессии молекулы p53.

3. В основе достижения ремиссии у пациентов с ГЭРБ лежит увеличение функциональной активности мелатонин-продуцирующих клеток, уменьшения количества и функциональной активности клеток, синтезирующих NO, снижение экспрессии p53, не достигающих значения нормальных величин.

4. Применение в схемах лечения препарата таурина (дибикор) снижает резистентность ГЭРБ к лечению ИПП. В подгруппах пациентов с ГЭРБ, получающих лечение с дибикором, клиническое улучшение достигалось достоверно быстрее, чем в подгруппах, принимающих терапию без дибикора.

Список литературы

1. Ивашкин, В. Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : руководство для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, Е. К. Баранская и соавт. – М. : Литера, 2003. – 1046 с.
2. Малиновская, Н. К. Антихеликобактерные эффекты мелатонина / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт, Н. И. Жернакова и соавт. // Клиническая медицина. – 2007. – № 3. – С. 40–43.
3. Осадчук, А. М. Эрадикационная терапия и процессы пролиферации и апоптоза в желудке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. М. Осадчук, Л. А. Милова-Филиппова, И. М. Кветной // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 43–47.
4. Осадчук, М. А. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагиальной рефлюксной болезни / М. А. Осадчук, А. В. Калинин, Т. Е. Липатова и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 35–40.
5. Осадчук, М. А. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии / М. А. Осадчук, А. М. Осадчук, Д. В. Балашов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 2. – С. 30–36.
6. Осипенко, М. Ф. Пищевод Баррета – современное состояние проблемы / Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Жук Е. А. и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 4. – С. 11–19.
7. Трухманов, А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : клинические варианты, прогноз и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. С. Трухманов. – М., 2008. – 42 с.
8. Dent, J. Symptom evaluation in reflux disease : proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco / J. Dent, D. Armstrong, D. C. Delaney et al. // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1–65.
9. Irani, S. Increased Barrett's esophagus for the decade between 1991 and 2000 at a single university medical center / S. Irani, H. P. Parkman, R. Thomas // Dig. Dis. Sci. – 2005. – № 11. – P. 2141–2146.
10. Kato, S. Effect of taurine on ulcerogenic response and impaired ulcer healing induced by monochloramine in rat stomachs / S. Kato, M. Umeda, M. Takeeda et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002 Apr. – Vol. 16 (2). – P. 35–43.

11. Lim, S. L. Contributing Members of the Community Medicine GI Study Group. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time : longitudinal study in an Asian population / S. L. Lim, W. T. Goh, J. M. Lee et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 995–1001.

12. Moayyedi, P. Gastro-oesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. J. Talley // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 2086–2100.

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 264-79-72, тел./факс: (846) 241-92-85, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

Палушкина Мария Григорьевна, соискатель кафедры внутренних болезней НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Россия, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227, тел.: (846) 333-54-51, e-mail: reaviz@mail.ru; начальник медицинской части – врач ФГОУ ВПО «Самарский юридический институт ФСИН России», Россия, 443022, г. Самара, ул. Рыльская, д. 24В, тел.: (846) 979-74-08.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 264-79-72, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

Кветной Игорь Моисеевич, доктор медицинский наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Лауреат Премии Правительства РФ руководитель лаборатории патоморфологии, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, тел.: (812) 328-98-92, e-mail: kvetnoy48@mail.ru.