

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРОЗИВНОЙ И НЕЭРОЗИВНОЙ ФОРМ

М.А. Осадчук, Т.Е. Липатова

Самарский военно-медицинский институт

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EROSIIVE AND NON-EROSIVE FORMS

M.A. Osadchouk, T.E. Lipatova

Abstract. The paper presents data on pathogenesis, diagnostics and clinical features of erosive and non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux.

По распространенности среди лиц наиболее трудоспособного возраста и наличию осложнений гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) с полным правом можно отнести к заболеваниям XXI века [2, 5]. Общеизвестно, что пусковым механизмом ГЭРБ является слабость нижнего пищеводного сфинктера, вызванная многими внеорганными, органными и местными факторами [2, 6]. Вместе с тем остаются дискуссионными вопросы течения заболевания и его прогноза. Ряд исследователей предлагает рассматривать неэрозивную и эрозивную формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как принципиально различные формы заболевания и по механизмам развития, и по характеру течения [10]. Другие полагают, что неэрозивная и эрозивная формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляют собой последовательные этапы в развитии заболевания [8]. Очевидно, на характер течения ГЭРБ оказывает влияние множество экзогенных и эндогенных факторов, значение которых в формировании эрозивной формы заболевания требует дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать новые диагностические критерии клинико-эндоскопических вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе анализа клинических, функциональных и морфологических данных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы, полученные при обследовании 150 больных эндоскопически позитивной формой ГЭРБ, из них: 80 пациентов с неэрозивной формой и 70 – с эрозивной формой заболевания. Группу сравнения составили 30 больных хроническим диффузным гастритом, в контрольную группу вошли 25 прак-

тически здоровых лиц. Средний возраст обследованных пациентов составил $36,87 \pm 0,60$ лет, здоровых лиц контрольной группы – $33,92 \pm 1,90$ года. Длительность заболевания у большинства обследованных пациентов с ГЭРБ не превышала 5 лет (82,5 и 87,1 % соответственно у больных неэрозивной и эрозивной формами ГЭРБ).

Обследование проводили в соответствии с рекомендациями по обследованию и лечению больных ГЭРБ, утвержденными на заседании № 9 секции терапии, гастроэнтерологии и гепатологии Ученого Совета Минздрава России (протокол № 36 от 5 марта 2001 года). Больные с эндоскопически позитивным вариантом течения ГЭРБ были разделены на группы согласно классификации, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001) [4]. При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994).

Был применен комплекс методов исследования, включающий эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка, рентгеноскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, индикаторную хромогастроскопию с 0,3 % водным раствором конго-рот. Для pH-метрии использовали автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 ("Исток-Система", г. Фрязино).

Материал для гистологического исследования забирали прицельно при эзофагогастродуоденоскопии из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 1–1,5 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела желудка на расстоянии 1–2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-

езином. Для определения *Helicobacter pylori* (далее *H. pylori*) в слизистой оболочке антрального отдела желудка и пищевода исследовали мазки-отпечатки с поверхности биоптатов, окрашенные по Романовскому-Гимзе. Определение *H. pylori* в биоптатах дополняли уреазным тестом.

Для верификации эпителиоцитов пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину, в качестве первичных антител применяли моноклональные антитела к нейротензину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Эпителиоциты пищевода и желудка, иммунопозитивные к NO-синтазе, изучали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных мышиных антител против NO-синтазы (Novocastra, титр 1:1000). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$ и цифровые данные пересчитывали на 1 мм^2 слизистой оболочки пищевода или $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки желудка с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинической картины ГЭРБ свидетельствует, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога, интенсивность которой коррелирует с тяжестью изменений в пищеводе. Предпринятая нами попытка выделить патогномические симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинико-эндоскопические варианты течения ГЭРБ, не увенчалась успехом. Дифференциация достигается только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования.

Эндоскопическая картина в пищеводе у обследованных больных варьировала от участка эритемы слизистой оболочки пищевода с четкой демаркационной линией, ограничивающей его от окружающих тканей, при неэрозивной форме заболевания до эрозивного эзофагита преимущественно "А-В" степени (88,6 % случаев) по Лос-Анджелесской классификации. У 11,4 % пациентов была верифицирована степень "С" эрозивного рефлюкс-эзофагита. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы обнаружена у 6 (7,5 %) пациентов с неэрозивной и у 13 (18,6 %) – с эрозивной формами ГЭРБ.

У пациентов с ГЭРБ выявлено достоверное снижение среднего значения внутрипищеводного pH ($5,08 \pm 0,09$ – при неэрозивной форме ГЭРБ; $4,82 \pm 0,07$ – при эрозивной форме ГЭРБ) по сравнению с показателем у практически здоровых лиц ($5,84 \pm 0,08$, $p < 0,05$). Вместе с тем, у большинства больных ГЭРБ значения внутрипищеводного pH не были ниже 4,0. Известно, что в генезе ГЭРБ имеет значение не только уровень кислотности в нижней части пищевода, но и длительность за кислнения слизистой оболочки пищевода – частота рефлюксов в течение суток [7]. Нами за-

регистрировано, что с нарастанием тяжести ГЭРБ увеличивается время с pH в дистальном отделе пищевода ниже 4. Так, если в группе практически здоровых лиц время с pH ниже 4,0 в вертикальном положении составляло 1,8 % от общего времени мониторинга, то при неэрозивной форме ГЭРБ этот показатель увеличивался до 8,6 %, а при эрозивной форме – до 11,3 %.

У больных эрозивной формой ГЭРБ по данным хромогастроскопии преобладала гиперхлоргидрия желудка (61,4 %), тогда как среди пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ гиперхлоргидрия выявлена у 40 % больных. Можно предположить, что у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ высокая базальная секреция соляной кислоты служит патологической основой за кислнения нижней части пищевода, являясь ведущим патогенным фактором.

Результаты гистологического исследования биоптатов дистального отдела пищевода свидетельствуют о том, что неэрозивная форма ГЭРБ характеризуется отеком базального слоя, расширением венул, удлинением сосочков эпителия, выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Особенность неэрозивной формы ГЭРБ – дистрофические явления поверхностных слоев эпителия нижней трети пищевода.

Морфологическим отличием эрозивной формы ГЭРБ служило повреждение глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя, отеком и кровоизлияниями, очаги метаплазии цилиндрического эпителия кардиального типа у 45,7 % больных. Часто наблюдали пролиферацию клеток базального слоя, занимающего 15–20 % эпителиального пласта, гидрорическую дистрофию преимущественно среднего и базального слоев эпителия с появлением баллонных клеток, типичных для эзофагита. У большинства пациентов отмечены акантоз и элонгация сосочков, достигающие 50–75 % длины эпителия. Нарушение слоистости эпителиального пласта, выраженная десквамация поверхностных слоев эпителия приводили к его истончению с развитием эрозий.

Результаты эндоскопического и морфологического исследования свидетельствуют о наличии хронического гастрита у подавляющего большинства обследованных больных. Неэрозивная форма ГЭРБ в 67,5 %, а эрозивная форма – в 64,3 % случаев сочетаются с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *H. pylori* в дистальном отделе пищевода обнаружен у 20 % пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и у 24,3 % больных с эрозивным эзофагитом. *H. pylori* в пищеводе локализовался, как правило, в участках желудочной метаплазии и был выявлен только у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Статистически значимых корреляций между степенью обсемененности *H. pylori* и выраженностью рефлюкс-эзофагита не обнаружено. На этом основании можно высказать мнение, что инфекция

H. pylori служит фоновым фактором формирования ГЭРБ, инициируя развитие хронического гастрита, патогенетически связанного с ГЭРБ.

Неэрозивная форма ГЭРБ ассоциирована с повышением количественной плотности клеток пищевода и антрального отдела желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, тогда как число нейротензин-иммунопозитивных клеток пищевода и желудка не отличается от контрольных значений у больных хроническим гастритом.

Эрозивная форма ГЭРБ характеризуется гипоплазией клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину, и увеличением числа клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, по сравнению со значениями у больных неэрозивной формой ГЭРБ (см. табл.).

При проведении статистического анализа установлено, что имеется обратная зависимость между значениями внутрипищеводного pH и количеством клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу ($r = -0,58$ и $-0,70$ соответственно в группах неэрозивной и эрозивной форм ГЭРБ, $p < 0,05$). Выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода при эрозивной форме ГЭРБ коррелировала с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Таблица

Количественная плотность эпителиоцитов пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину и NO-синтазе, у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Группа больных		
	Больные хроническим гастритом, $n = 30$	Больные неэрозивной формой ГЭРБ, $n = 80$	Больные эрозивной формой ГЭРБ, $n = 70$
Антральный отдел желудка (на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки)			
Нейротензин-иммунопозитивные клетки	$13,4 \pm 1,1$	$12,2 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,4^{**}$
NO-синтаза-иммунопозитивные клетки	$14,8 \pm 1,0$	$23,7 \pm 1,3^*$	$32,4 \pm 1,3^{**}$
Дистальный отдел пищевода (на 1 мм^2 слизистой оболочки)			
Нейротензин-иммунопозитивные клетки	$87,5 \pm 4,8$	$79,3 \pm 5,5$	$55,2 \pm 1,5^{**}$
NO-синтаза-иммунопозитивные клетки	$44,2 \pm 3,7$	$58,6 \pm 5,6^*$	$86,2 \pm 1,5^{**}$

Примечание. * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных хроническим гастритом ($p < 0,05$); ** – показатели имеют достоверные различия со значениями у больных хроническим гастритом и пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ ($p < 0,05$).

Избыток NO-синтазы клеток пищевода и желудка и, соответственно, гиперпродукция оксида азота способствуют закислению в дистальном отделе пищевода и дистрофическим изменениям его эпителия.

В экспериментальных работах показано, что нейротензин способен ингибировать секрецию соляной кислоты желудком и повышать давление нижнего пищеводного сфинктера [3, 9]. На нашем материале обнаружена обратная корреляция между числом нейротензин-иммунопозитивных клеток пищевода и тяжестью рефлюкс-эзофагита ($r = -0,69$, $p < 0,01$). При эрозивной форме ГЭРБ число нейротензин-иммунопозитивных клеток желудка коррелировало с обнаружением гиперхлоргидрии при хромогастроскопии ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

С помощью регрессионного анализа дана оценка значения изученных показателей в возникновении клинко-эндоскопических форм ГЭРБ. Установлено, что наиболее значимыми факторами развития неэрозивной формы ГЭРБ являются: повышение количественной плотности клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, и, очевидно, связанное с этим снижение внутрипищеводного pH. Наиболее значимыми факторами в формировании эрозивной формы ГЭРБ служат: гипоплазия клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину, повышение количественной плотности клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, гиперхлоргидрия, снижение внутрипищеводного pH.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГЭРБ формируется на фоне значительных структурных нарушений в желудке, при условии воспалительных и (или) атрофических изменений со стороны его слизистой оболочки. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера – ведущую причину ГЭРБ.

Развитие неэрозивной формы ГЭРБ сопровождается повышением количественной плотности клеток пищевода и антрального отдела желудка, продуцирующих NO-синтазу, что приводит к нарушению моторной деятельности желудочно-кишечного тракта и снижению внутрипищеводного pH. Вместе с тем неэрозивная форма ГЭРБ имеет самоограничивающийся характер, и указанные изменения компенсированы барьерной функцией слизистой оболочки пищевода.

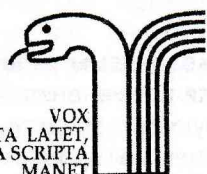
Формирование эрозивного рефлюкс-эзофагита происходит на фоне уменьшения числа клеток пищевода и желудка, продуцирующих нейротензин, и гиперплазии клеток пищевода и желудка, продуцирующих NO-синтазу, что, вероятно, генетически детерминировано. В результате дисбаланса компонентов диффузной эндокрин-

ной системы (нейротензина, оксида азота – возможно, и других) усиливается продукция соляной кислоты, нарушается моторика верхних отделов желудочно-кишечного тракта и, в конечном итоге, повышается кислотно-пептическая агрессия в пищеводе. На фоне извращенной общей и местной гормональной регуляции снижается резистентность слизистой оболочки пищевода с формированием метапластических и дистрофических изменений эпителия. В конечном итоге формируется хронический рецидивирующий воспалительно-дистрофический процесс в слизистой оболочке пищевода.

Следовательно, развитие неэрозивной и эрозивной форм ГЭРБ имеет как общие патогенетические механизмы, так и ряд особенностей, во многом определяющих характер течения заболевания. Ведущим фактором в формировании эрозивной формы ГЭРБ становится нарушение нейрогуморальной регуляции, определяющее значительную активность факторов агрессии и истощающее компенсаторные возможности организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 16–19.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2002. – № 6. – С. 18–26.
3. Dekel R., Carraway R.E., Green C., et al. // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49, № 1. – P. 42–47.
4. Fass R., Fenerty B., Vacil N. // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, № 2. – P. 303–314.
5. Fass R. // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 3 Suppl. – P. 2–7.
6. Kahrlas P.J. // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. S15–23.
7. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. // Gut. – 1999. – Vol. 45. – P. 182–180.
8. McDougall N.I., Johnston B.T., Collins J.S., et al. // Eur J. Gastroenterol Hepatol. – 1997. – № 9. – P. 1161–1167.
9. Pedersen J.H. // Dan. Med. Bull. – 1995. – Vol. 42, № 2. – P. 147–154.
10. Quigley E.M., DiBaise J.K. // Dig Liver Dis. – 2001. – Vol. 33, № 7. – P. 523–527.
11. Tomita R., Tanjoh K., Fujisaki S. et al. // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, № 49. – P. 1104.



ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГМУ 2005

ИЗДАТЕЛЬСТВО

Волгоградского государственного
медицинского университета

осуществляет выпуск:

журналов, газет, монографий, учебных пособий,
авторефератов, бланочной продукции.

Распространение идет по 50 регионам России.

Ориентировочная стоимость публикации рекламных материалов в изданиях ВолГМУ

Характер	Однократно	Дубль	Год	Др. скидки
Журнал: 4-я стр. цветной обл.	10000	18000	32000	св. 50000 – дополни- тельно 5 %
Журнал: 3-я стр. цветной обл.	6000	10800	19200	
Журнал: 1-я стр. цветной вкл.	4000	7200	12800	
Журнал: 1 стр. ч/б	3000	5400	9600	
Журнал: 1/2 стр. ч/б.	1600	2900	5100	
Журнал: 1/3 стр. ч/б.	1000	1800	3200	
Руководства, монографии, уч. пособия для студентов и врачей: ч/б стр. и цветн. обл.	По договоренности в зависимости от тиража и вида издания			