

УДК 616.329/33-008.17

**КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ:
КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ****М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук², Д.В. Балашов¹, И.М. Кветной³,**¹Самарский военно-медицинский институт, ²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»,³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии**Осадчук Михаил Алексеевич** – e-mail: maxlife2004@mail.ru

Контингент обследованных составили 23 пациента с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (РФГЭРБ), 60 больных с неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ (НФГЭРБ), 40 больных с эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ) и 14 пациентов с пищеводом Барретта (ПБ). Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом и практически здоровых 20 человек. Дифференциация различных форм ГЭРБ и ПБ достигается не только на основании традиционных клинко-эндоскопических и морфологических критериев, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования клеток диффузной эндокринной системы пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53. В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, и эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Ключевые слова: рефрактерная форма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диффузная нейроэндокринная система.

The contingent surveyed has made 23 patients with refractory form gastroesophageal reflux disease (RFGERD), 60 patients with non-erosive form of endoscopic positive gastro-esophageal reflux disease (NFGERD), 40 patients with erosive form of endoscopic positive gastro-esophageal reflux disease (EFGERD), 14 patients with Barret's esophagus (BE). Groups of comparison have made 30 patients with chronic *H. pylori*-related gastritis; the control group included practically healthy 20 persons. Differentiation of different forms of GERD and BE can be reached not only on the basis of traditional endoscopic and morphological criteria, but also taking into account the results of the immunohistochemical study of cells of diffuse neuroendocrine system of esophagus, swamp synthetase nitrogen oxide, endothelin-1, melatonin, nejtentzin and p53. Unlike the NFGERB and EFGERB in RFGERB are more pronounced hyperplasia neuroendocrine cells in the esophagus, secretion nejtentzin, and-epithelial cells in the esophagus, expression of p53.

Key words: refractory form gastro-esophageal reflux disease, diffusive neuroendocrine system.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1, 2]. По данным различных авторов, 40–50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ, купируемый приемом антикислотных препаратов [3]. При этом рефлюкс-эзофагит диагностируется у 6–12% лиц, которым проводится эндоскопическое исследование [4]. У ряда пациентов с ГЭРБ использование только одних ингибиторов секреции соляной кислоты не приводит к купированию симптомов заболевания. Более того, у них могут появляться новые симптомы и отмечаться отрицательная динамика заживления повреждений слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите. Таких больных с ГЭРБ называют «не отвечающими на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП)» (PPI non-responders), а форму заболевания, резистентную к лечению ИПП, – рефрактерной ГЭРБ [5, 6, 7].

Единого определения рефрактерной формы ГЭРБ (РФГЭРБ) не существует. Заслуживает внимания точка зрения, что к данной форме заболевания необходимо относить больных, у которых сохраняются клинические проявления рефлюкс-эзофагита при лечении ИПП в двойной дозе или их комбинации с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, а при суточном мониторингировании не удается достичь желаемого pH и купирования симптомов заболевания [8].

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи и взаимозависимости РФГЭРБ с пищеводом Барретта (ПБ) и аденокарциномой пищевода [9].

По современным представлениям формирование ГЭРБ определяется действием многих факторов, но общепризнанно, что пусковым механизмом является слабость нижнего пищеводного сфинктера. У большинства больных ГЭРБ несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка, генез которой связан с нарушением нейрогуморальной регуляции [10, 11, 12]. В связи с этим, особый интерес представляет изучение роли диффузной эндокринной системы (ДЭС) в возникновении и прогрессировании ГЭРБ [13].

Целью настоящей работы явилась разработка новых прогностических и диагностических критериев РФГЭРБ на основе анализа клинко-эндоскопических, функциональных и функционально-морфологических данных.

Материал и методы

Контингент обследованных включал 23 больных с РФГЭРБ, 60 – неэрозивной формой ГЭРБ (НФГЭРБ), 40 – эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ) и 14 – с ПБ. Группа пациентов с НФГЭРБ была представлена больными с катаральными изменениями дистальной части пищевода. Группу сравнения составили 30 пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом, не ассоциированным с ГЭРБ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых человека.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Гевале (Бельгия, 1997) и клинко-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 использовали Пражскую систему градации C&M (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 общеклиническое обследование, внутриводную pH-метрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). При проведении ЭГДС использовался качественный метод оценки типа хлоргидрии – индикаторная хромогастроскопия с 0,3% водным раствором конго-рот. Для pH-метрии использовался автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-система», г. Фрязино). Для диагностики ПБ, после заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода, выполняли хромоэндоскопию с 0,5% 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, 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-эозином. Для идентификации гормонов в нейроэндокринных клетках пищевода использовали моноклональные мышиные антитела фирмы Novocastra против NO-синтазы (титр 1:1000), эндотелина-1 (титр 1:500), нейротензина (титр 1:500) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы CID Research Inc (титр 1:250). Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышиных антител к маркеру p53 (1:100, Novocastra). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$, и цифровые данные пересчитывали на мм^2 слизистой пищевода, с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Исследования проводили в динамике при поступлении в стационар и спустя 2 месяца после начала базового лечения. Все больные ГЭРБ получали антикислотную терапию омепразолом в суточной дозе 40 мг в сутки. При отсутствии эффекта от проводимой антикислотной терапии омепразолом в суточной дозе 40 мг пациентам в течение 5–7 дней назначалась двойная доза препарата (80 мг). При отрицательных результатах лечения омепразолом диагностировалась РФГЭРБ и дополнительно назначалась урсodeоксихолевая кислота на ночь в дозе 250 мг. При наличии геликобактерной инфекции, в соответствии с Маастрихтским консенсусом III (2005) (омепразол 40 мг, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 2000 мг в сутки на протяжении 10 дней), осуществлялась эрадикационная терапия. Полнота эрадикации оценивалась спустя 2 месяца.

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ EXCEL и STATISTICA 6,0.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина РФГЭРБ существенно отличалась от традиционного, чувствительного к лечению ИПП течения заболевания. Так, у пациентов с РФГЭРБ изжога (100%) носила чрезвычайно упорный характер и в полной мере не купировалась антикислотными препаратами. У 16 (68%) больных изжога сочеталась с болью за грудиной (кардиалгия). У 18 (78,3%) больных изжога и боль за грудиной усиливались при физической нагрузке, сопровождались чувством страха смерти и значительным снижением качества жизни. Больные с РФГЭРБ молодого возраста были представлены в основном лицами астенического телосложения – 5 (71,4%) из 7 человек, а пациенты среднего возраста имели избыточную массу тела – 9 (56,3%) из 16 человек.

Данные анамнеза свидетельствуют о незначительной продолжительности течения ГЭРБ в группе пациентов с РФГЭРБ. У 12 (52,2%) больных давность заболевания не превышала 6 месяцев. Несмотря на обращение к врачу и терапию антикислотными препаратами, для данного контингента больных было характерным почти полное отсутствие ремиссии и нарастание клинической симптоматики. У 18 (78,3%) больных с РФГЭРБ определялась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Хронический гастрит выявлен у всех обследованных больных с РФГЭРБ. Среди сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта, наряду с хроническим гастритом, доминировала патология желчевыводящей системы (19 человек – 82,6% пациентов). При этом хронический калькулезный холецистит встречался с частотой, определяемой в общей популяции жителей России. Дуоденогастральный рефлюкс выявлялся у 23 (100%) больных, что, по нашему мнению, является дополнительным патогенетическим фактором ГЭРБ. Кариес выявлен у всех обследованных. У 13 (56,5%) больных с РФГЭРБ определялся кариес с дефектом внутренней поверхности эмали, что рассматривается как внепищеводное проявление ГЭРБ. У 12 (52,2%) пациентов с РФГЭРБ имела место гиперсаливация, сочетающаяся с ощущением горечи во рту.

Таким образом, анализ клинической картины заболевания позволяет сделать вывод о некоторых особенностях проявления РФГЭРБ, связанных с торпидностью клинических проявлений, коротким анамнезом заболевания, отсутствием стойкой ремиссии и эффекта от проводимой антикислотной терапии, высокой частотой встречаемости кардиалгии.

В противоположность сказанному, анализ клинической картины обычного течения ГЭРБ свидетельствует о том, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога, интенсивность которой коррелирует с тяжестью изменений в пищеводе. Предпринятая нами попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинко-эндоскопические варианты (неэрозивная и эрозивная формы) ГЭРБ, не увенчались успехом. Разграничение достигалось только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования. ПБ проявляется клинической симптоматикой ГЭРБ. В то же время, у 5 (35,7%) из 14 пациентов ПБ протекал бессимптомно, что определяет необходимость внимательной оценки дистальной части пищевода при проведении эндоскопического исследования по любым показаниям [14].

Среди пациентов с РФГЭРБ эрозивный эзофагит определялся только у 5 (21,7%) больных; у остальных 18 (78,3%) пациентов – верифицировался катаральный эзофагит. У 6 (26,1%) больных РФГЭРБ гастрит носил эрозивный характер. Эрозивный бульбит был обнаружен у 3 (13%) пациентов. У всех наблюдаемых нами лиц гастрит имел диффузный характер, явления атрофии выявлялись у 17 (73,9%) больных.

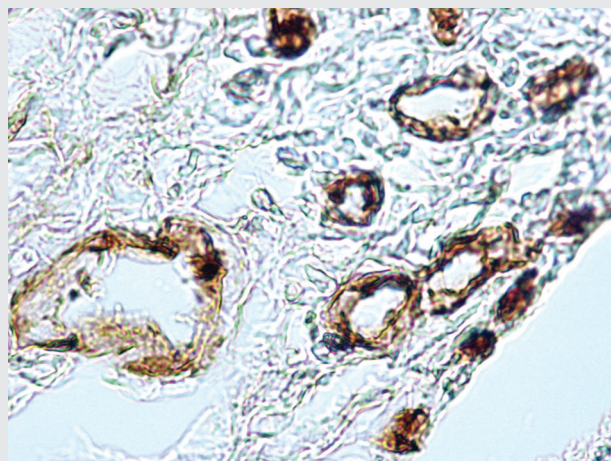


РИС. 1.
Пищевод. Эрозивный эзофагит. Много «зияющих» сосудов с высокой эндотелин-иммунореактивностью в стенках. Иммуногистохимический метод, х400.

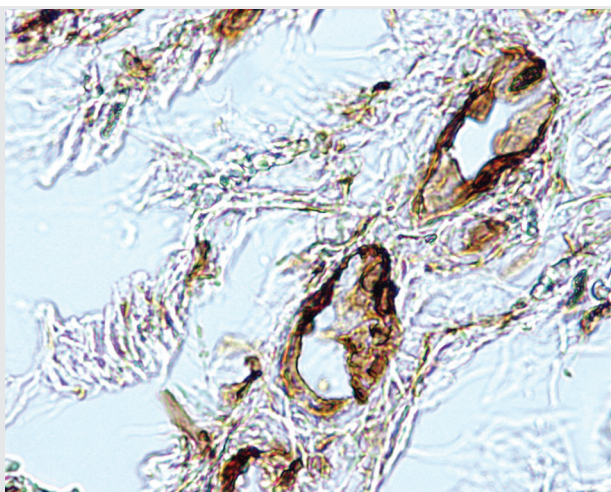


РИС. 2.
Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, х400.

Результаты исследования pH в нижней части пищевода у больных с РФГЭРБ свидетельствуют о наличии pH, превышающем 4,0 (таблица 1). В связи с этим, можно высказать предположение о том, что в генезе РФГЭРБ имеет значение не столько уровень кислотности в нижней части пищевода, сколько, по-видимому, длительность и частота смешанных (кислотных и щелочных) рефлюксов в течение суток.

У всех пациентов морфологические изменения в слизистой нижней части пищевода сочетались с хроническим гастритом. В группе пациентов с РФГЭРБ достоверно чаще был выявлен гастрит с умеренной атрофией желез. Активность гастрита, определяемая у больных с РФГЭРБ,

была достоверно ниже, чем у таковых с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ. Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка и проба с мочевиной позволили выявить присутствие НР только у 11 (47,8%) больных с РФГЭРБ (таблица 2).

ТАБЛИЦА 1.
Тип кислотопродуцирующей функции желудка и pH дистального отдела пищевода у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта

Тип кислотообразования в желудке, pH пищевода	Больные НФГЭРБ n=60 (100%)	Больные ЭФГЭРБ n=40 (100%)	Больные РФГЭРБ n=23 (100%)	Больные ПБ n=14 (100%)
Тип кислотообразования:				
- нормохлоргидрия	26 (43,3%)	12 (30%)*	16 (69,6%)**	6 (42,9%)*
- гиперхлоргидрия с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка	23 (38,3%)	25 (62,5%)*	2 (8,7%)**	2 (14,3%)*
- гипохлоргидрия	11 (18,3%)	3 (7,5%)*	5 (21,7%)**	6 (42,9%)*
Среднее значение pH в дистальном отделе пищевода	3,53± 0,37	2,81± 0,12*	4,32± 0,21*	4,45± 0,42*

Примечание: * – показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ имеют достоверные различия ($p<0,05$); ** – показатели в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ имеют достоверные различия ($p<0,05$); *** – показатели в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия ($p<0,05$).

ТАБЛИЦА 2.
Данные обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ

Признак	Больные НФГЭРБ n=60 (100%)	Больные ЭФГЭРБ n=40 (100%)	Больные РФГЭРБ n=23 (100%)	Больные ПБ n=14 (100%)
Степень обсеменения НР антрального отдела желудка:				
I степень	12 (20%)	7 (17,5%)*	7 (30,4%)**	6 (42,9%)*
II степень	33 (55%)	17 (42,5%)*	4 (17,4%)**	1 (7,1%)*
III степень	5 (8,3%)	16 (40%)*	-**	-**
нет	10 (16,7%)	-*	12 (52,2%)**	7 (50%)*
Проба с мочевиной биоптата СОЖ:				
отрицательная	9 (15%)	2 (5%)*	14 (60,9%)**	6 (42,9%)*
положительная	51 (85%)	38 (95%)*	9 (39,1%)**	8 (57,1%)*

Примечание: * – показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ имеют достоверные различия ($p<0,05$); ** – показатели в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ имеют достоверные различия ($p<0,05$); *** – показатели в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия ($p<0,05$).

Согласно собственным наблюдениям, ПБ развивался у пациентов с часто (два и более раз в год) рецидивирующим течением ГЭРБ, существующей более 5 лет (в среднем $7,65\pm 0,42$ года), чаще – у мужчин (у 8 – 57,1% из 14 человек), имеющих отягощенную наследственность по заболеваниям пищевода (у 5 – 5,7% из 14 пациентов).

На основании эндоскопического исследования, с применением хромоэндоскопии, и морфологического исследования длинный сегмент ПБ был выявлен у 4 пациентов (17,4% от общего числа больных с РФГЭРБ), у 10 больных (43,7% от общего числа больных с РФГЭРБ) обнаружен короткий сегмент ПБ. Необходимо отметить высокую чувствительность и специфичность хромоэндоскопии в диагностике ПБ. Так, хромоэндоскопия с 0,5% раствором метиленового синего выполнена 119 пациентам, при этом ложноположительный результат отмечен только в 4 случаях (3,7%).

ТАБЛИЦА 3.

Количественная характеристика эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, нейротензину, мелатонину и p53, у больных ГЭРБ в фазе обострения

Показатель	Группы обследованных					
	Здоровые (n=20)	Больные ХГГ (n=30)	Больные НГЭРБ (n=60)	Больные ЭГЭРБ (n=40)	Больные РФГЭРБ (n=23)	Больные ПБ (n=14)
Энд-1 клетки	29,7±1,1	30,4±1,7	41,5±2,1**	54,2±2,4***	69,7±1,6****	74,9±1,8*****
NO-клетки	41,4±1,3	44,8±2,1	58,3±2,3**	92,7±1,8***	62,6±2,7****	121,6±3,2*****
N-клетки	51,8±1,8	54,2±2,2	62,0±2,0**	79,4±2,9***	93,4±3,2****	105,8±4,6*****
M-клетки	117±3,9	113,2±2,8	115,8±5,2	133,6±3,1***	142,5±3,4****	98,3±2,7*****
p53	5,9±0,5	8,9±0,4*	14,9±0,6**	18,7±0,8***	25,3±1,1****	34,6±1,3*****

Примечание: расчеты клеток приведены на мм² слизистой оболочки пищевода; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе здоровых ($p<0,05$); ** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при хроническом хеликобактерном гастрите (ХГГ) ($p<0,05$); *** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при НГЭРБ ($p<0,05$); **** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при ЭГЭРБ ($p<0,05$); ***** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при РФГЭРБ ($p<0,05$).

Изучение компонентов ДЭС позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки пищевода. НГЭРБ ассоциирована с гиперплазией клеток пищевода, иммунопозитивных к синтазе оксида азота. При этом численность эндотелин-1, мелатонин- и нейротензин-иммунопозитивных эпителиоцитов пищевода у пациентов с НГЭРБ не отличалась от таковых при хроническом гастрите. ЭФГЭРБ характеризовалась более выраженными изменениями со стороны клеток, продуцирующих синтазу оксида азота. Ситуация усугублялась повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1, нарушающих кровоснабжение слизистой пищевода с последующим развитием эрозий. Гиперплазия мелатонинсекретирующих клеток при данной форме ГЭРБ свидетельствует о напряженности процессов регенерации, обеспечивающих протекание репаративных процессов при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода (таблица 3). ЭФГЭРБ сопровождалась повышением числа нейроэндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, что подтверждает данные литературы о его важной роли в формировании рефлюксных проявлений в пищеварительном тракте. Достоверное

различие в количестве и функциональной активности нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих оксид азота, эндотелин-1 и нейротензин при НГЭРБ и ЭФГЭРБ подчеркивает как их различие, так и наличие тесной патогенетической связи этих форм заболевания.

Анализ нейроэндокринных клеток пищевода при РФГЭРБ свидетельствует о наиболее важной роли нейротензина в становлении данной формы заболевания. Именно от выраженности гиперплазии эндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, зависит формирование РФГЭРБ и ПБ. Следует подчеркнуть наличие тесной корреляционной зависимости между количеством эндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, и числом эпителиальных клеток пищевода экспрессирующих p53 ($r=0,83$). Складывается впечатление, что канцерогенез при заболеваниях пищевода зависит не столько от кислотной или щелочной агрессии, степени бактериальной экспансии в желудке, сколько от выраженности моторной-эвакуаторных нарушений, обусловленных гиперпродукцией нейротензина и последующей стимуляцией эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Отмечена прямая зависимость между тяжестью эзофагита и числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и нейротензину ($r=0,745$, $r=0,683$, $r=0,823$). (рис. 1, 2). В свою очередь, значения внутрипищеводного pH находились в обратной зависимости от количества NO-синтаз-, эндотелин-1 - и нейротензин-иммунопозитивных клеток ($r=-0,621$, $r=-0,604$, $r=-0,783$). Показано, что глубина (выраженность) изменений слизистой оболочки пищевода при ЭФГЭРБ тесно связана с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r=0,6370$), эндотелину-1 ($r=0,635$) и нейротензину ($r=0,725$).

При сопоставлении морфометрических показателей изучаемых клеток с данными анамнеза установлено, что частота рецидивирования ГЭРБ коррелирует с числом эндотелин-1 ($r=0,593$), NO-синтаз ($r=0,644$) и нейротензин-продуцирующих ($r=0,702$) клеток. При этом зависимости изучаемых показателей от длительности заболевания не отмечено. Можно полагать, что гиперпродукция эндотелин-1, оксид азота и, главным образом, нейротензина прямо или опосредованно способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, дисфункции моторной деятельности верхних отделов пищеварительного тракта, усилению кислотно-пептической агрессии в пищеводе и дистрофическим изменениям его эпителия.

Повышение числа мелатонин-иммунопозитивных клеток пищевода при ЭФГЭРБ, вероятно, имеет протективное значение, направленное на ограничение индуцированного повреждения. Данные эффекты могут быть опосредованы через угнетение продукции NO-синтазы, о чем свидетельствует обратная корреляция между количественной плотностью мелатонин- и NO-синтаз-продуцирующих клеток ($r=-0,622$).

Для пациентов с ПБ типично повышение числа эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и нейротензину. Наиболее выраженное увеличение числа изучаемых клеток, особенно иммунопозитивных к p53, обнаружены у пациентов с ПБ при дисплазии эпи-

теля (таблицы 3 и 4).

ТАБЛИЦА 4.

Количественная характеристика эпителиоцитов пищевода,

Показатель	Группы обследованных					
	Здоровые (n=20)	Больные ХГГ (n=30)	Больные НГЭРБ (n=60)	Больные ЭГЭРБ (n=40)	Больные РФЭРБ (n=23)	Больные ПБ (n=14)
Энд-1 клетки	29,7±1,1	30,4±1,7	32,6±1,7	33,1±1,8	48,4± 1,3****	49,8± 2,7*
NO- клетки	41,4±1,3	44,8±2,1	45,3±1,6	66,2± 2,7***	53,8± 3,1****	76,9± 282*****
N- клетки	51,8±1,8	55,2±2,2	54,5±2,2	69,4± 3,1***	71,6± 3,4	75,9± 3,7
M- клетки	117±3,9	113,2±2,8	116,4±4,7	143,6± 3,1***	147,4± 3,8	118,4± 4,1*****
p53	5,9±0,5	8,9±0,4*	11,6± 0,5**	16,7± 0,7***	25,2± 1,2****	34,8± 1,4*****

иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, нейротензину, мелатонину и p53, у больных ГЭРБ в фазе ремиссии (через 8 нед.)

Примечание: расчеты клеток приведены на мм² слизистой оболочки пищевода; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе здоровых (p<0,05); ** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при хроническом хеликобактерном гастрите (ХГГ) (p<0,05); *** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при НФГЭРБ (p<0,05); **** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при ЭФГЭРБ (p<0,05); ***** – показатели имеют достоверные различия с соответствующими значениями при РФГЭРБ (p<0,05).

Собственные данные свидетельствуют об активном участии клеток ДЭС пищевода и секретируемых ими гормонов и биологически активных веществ в эндогенных механизмах регуляции, пролиферации и клеточной гибели. Уменьшение числа клеток пищевода, продуцирующих мелатонин, при 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 пищевода Барретта и нарастанием процессов канцерогенеза.

Проведенное через 8 недель от начала терапии исследование основных параметров ДЭС и клеточной пролиферации свидетельствует о том, что только у больных с НФГЭРБ удается достичь нормализации числа и функциональной активности клеток, секретирующих нейротензин, мелатонин, NO-синтазу и эндотелин-1 (таблица 4). У остального контингента больных, особенно при РФГЭРБ и ПБ, сохраняются выраженные нарушения в системе ДЭС пищевода, что обуславливает наличие остаточной симптоматики и склонность к раннему рецидиву. Сохраняющаяся гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53 при всех формах ГЭРБ и ПБ, даже после двух месяцев терапии свидетельствует о том, что нарушения клеточной пролиферации носят более длительный характер и регулируются не только ДЭС, но и генетическим аппаратом больного. Это диктует необходимость не только длительной терапии больных с ГЭРБ, но и динамического морфологического контроля у лиц с высокими показателями эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Использованная в работе методика регрессионного ана-

лиза позволила оценить клинко-диагностическое значение изученных показателей при различных формах ГЭРБ и ПБ.

Согласно полученным результатам, наиболее значимыми клиническими и инструментальными критериями в разграничении различных форм ГЭРБ и ПБ являются мужской пол, возраст старше 50 лет, факт наличия изжоги в анамнезе и уменьшение или отсутствие его в настоящее время, длительность заболевания более 5 лет, частота рецидивирования ГЭРБ два и более раз в год, наследственная предрасположенность по заболеваниям пищевода, наличие эзофагита степени C–D, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Важная роль в возникновении и прогрессировании ГЭРБ и ПБ принадлежит ДЭС, и в частности эндокринным клеткам слизистой оболочки пищевода, секретирующим NO-синтазу, эндотелин-1, нейротензин и мелатонин. Гиперплазия и гиперфункция указанных эндокринных клеток пищевода сопровождается высокой экспрессией эпителиальными клетками пищевода регуляторного пептида p53, способствующей формированию ПБ.

Выводы

1. Дифференциация различных форм ГЭРБ и ПБ может быть достигнута не только на основании традиционных клинко-эндоскопических и морфологических критериев, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования клеток ДЭС пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53.

2. В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, и - эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

3. В связи с рефрактерностью к проводимой антикислотной терапии, необходимостью выработки новой тактики лечения и высокой вероятностью процессов нарушения регенерации, ведущих к формированию ПБ, выделение РФГЭРБ становится необходимым элементом работы врача-гастроэнтеролога.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. Москва. 2005. 30 с.
- Lee K.M., Lee J.S., Jung H.S., Park D.K., Park H.S., Hahm K.B. Late reactivation of sonic hedgehog by Helicobacter pylori results in population of gastric epithelial cells that are resistant to apoptosis: Implication for gastric carcinogenesis. Cancer Lett. 2009. Jun 18. P. 345-351.
- Dent J., Armstrong D., Delaney D.C. Symptom evaluation in reflux disease: Proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco. Gut. 2004. Vol. 53. P. 1- 65.
- Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Москва: Миклош, 2007. 602 с.
- Пасечников В.Д., Д.В. Пасечников. Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека. 2008. № 13 (167). С. 68-72.
- Park W., Vaezi M.F. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations. Curr Gastroenterol Rep. 2005. Jun. № 7 (3). P. 182-189.
- Vaezi M.F. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? Am J Gastroenterol. 2004. Jun. № 99 (6). P. 981-988.
- Fujiwara Y., Higuchi K., Yamamori K., Watanabe Y., Shiba M., Watanabe T., Tominaga K., Oshitani N., Matsumoto T., Arakawa T. Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients. Nippon Rinsho. 2004. Aug. № 62 (8). P. 1510-1515.
- Velasco M.J., Ortiz V., Ponce J. Gastroesophageal reflux disease refractory to esomeprazole. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Feb. № 28 (2). P. 65-77.
- Wojtun S., Gil J., Jalocha L., Blaszkak A., Wojtkowiak M. Gastroesophageal reflux

disease--diagnosis and management. Pol Merkur Lekarski. 2009. May. № 26 (155). P. 512-516.

11. Richter J.E. Role of the Gastric Refluxate in Gastroesophageal Reflux Disease: Acid, Weak Acid and Bile. Am J Med Sci. 2009. Jul. № 8. P. 63-69.

12. Осадчук М.А., Калинин. А.В., Липатова Т.Е., Усик С.Ф., Кветной И.М. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии и колопроктологии. 2007. № 3. С. 35-39.

13. Solaymani-Dodaran M., Logan R. F. A., West J., Card T. Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. Gut. 2004. Vol. 53. P. 1070-1074.

14. Abdel-Latif M.M., Duggan S., Reynolds J.V., Kelleher D. Inflammation and esophageal carcinogenesis. Curr Opin Pharmacol. 2009. Jul. № 9 (4). P. 334-342.