

УДК 616.329/33-089-07

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

А.М. Осадчук¹, М.Г. Палушкина¹, И.Л. Давыдкин¹, И.М. Кветной²,¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»,²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии*Осадчук Алексей Михайлович – e-mail: maxlife2004@mail.ru*

Всего обследовано 180 человек. Первую группу составили 60 пациентов с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (НФГЭРБ); вторую – 60 пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ЭФГЭРБ). В каждой группе пациентов выделены две равные подгруппы. Первая подгруппа больных (30 пациентов) с эндоскопически позитивной НФГЭРБ получала лечение омепразолом в дозе по 20 мг/сут; вторая – 30 пациентов с эндоскопически позитивной ЭФГЭРБ получала лечение омепразолом по 20 мг в сутки, дополненное препаратом таурина (дибикор по 500 мг 2 раза в сутки). В первой подгруппе пациентов с ЭФГЭРБ (30 больных) было назначено лечение омепразолом по 20 мг в сутки; во второй (30 пациентов с ЭФГЭРБ) – омепразол по 20 мг в сутки в сочетании с препаратом таурина (дибикор по 500 мг 2 раза в сутки). Контрольные группы составили 30 практически здоровых пациентов и 30 пациентов с пищеводом Барретта (ПБ). Проведены клинические, инструментальные, иммуногистохимические методы исследования. Оценены количественные характеристики клеток, иммунопозитивных к мелатонину, NO-синтазе и молекуле p53. Для НФГЭРБ характерны гиперплазия и гиперфункция NO-синтаз-иммунопозитивных клеток, повышение экспрессии молекулы p53 на фоне гиподисфункции мелатонин-продуцирующих клеток. У пациентов с ЭФГЭРБ регистрируется возрастание степени экспрессии p53, гиперплазии и гиперфункции NO-синтаз-иммунопозитивных клеток на фоне прогрессирующей гиподисфункции мелатонин-продуцирующих клеток. Развитие ПБ связано с гипоплазией, прогрессирующей гиподисфункцией мелатонин-продуцирующих клеток, гиперплазией, гиперфункцией NO-синтаз-иммунопозитивных клеток, нарастанием экспрессии молекулы p53. 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, p53, NO, мелатонин.

In all are inspected 180 people. The first group they composed 60 patients with non-erosive form gastroesophageal reflux disease (NFGERD); the second – 60 patients with the erosive form gastroesophageal reflux disease (EFGERD). In each group of patients two equal subgroups are isolated. The first subgroup of patients (30 patients) with endoscopically positive (NFGERD) obtained treatment by omeprazole at the dose of 20 in a 24 hour period; the second - 30 patients with endoscopically positive (NFGERD) obtained treatment by omeprazole on 20 mg in a 24 hour period, augmented by the preparation of taurine (dibikor on 500 mg of 2 times in a 24 hour period). In the first subgroup of patients with (EFGERD) (30 patients) was assigned the treatment by omeprazole on 20 mg in a 24 hour period; the secondly (30 patients with EFGERD – omeprazole on 20 mg in a 24 hour period in combination with the preparation of taurine (dibikor on 500 mg of 2 times in a 24 hour period). Control groups composed 30 clinically healthy patients and 30 patients with the Barrett's esophagus (BE). The clinical, instrument, immunohistochemical methods of study are carried out. Are evaluated the quantitative characteristics of the cells, immunopositive to melatonin, NO-synthase and molecule p53. For NFGERD it is characteristic hyperplasia and hyperfunction of NO-synthase-immunopositive cells, increase in the expression of the molecule of p53, against the background the hypofunction of the melatonin-producing cells. In patients with EFGERD is recorded the growth of the degree of the expression of p53, hyperplasia and hyperfunction of NO-synthase-immunopositive cells, against the background progressive hypofunction of the melatonin-producing cells. Development BE is connected with the hypoplasia, progressive by the hypofunction of the melatonin-producing cells, by hyperplasia, by the hyperfunction of NO-synthase-immunopositive cells, by the build-up of the expression of the molecule of p53. Application in the diagrams of the treatment of the preparation of taurine (dibikor) decreases resistance GERD to the treatment proton-pump inhibitor. In the subgroups of patients from (GERD), which obtain treatment with (dibikor) clinical improvement was reached reliably more rapidly than in the subgroups, which assume therapy without (dibikor).

Key words: gastroesophageal reflux disease, dibikor, p53, NO, melatonin.

Начало третьего тысячелетия характеризуется бурным ростом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что позволяет рассматривать ее как своеобразную «проблему третьего тысячелетия». Считается, что это может быть связано с особенностью жизни человека в индустриальном мире: высокой распространенностью социальной нагрузки, ожирения, сидячего образа жизни и изменения состава пищи. Широкие эпидемиологические исследования, проведенные в странах Западной Европы и США, свидетельствуют о том, что 20–40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ [1, 2, 3, 4]. Увеличение числа больных с ГЭРБ сопровождается нарастанием тяжелых, часто резистентных к проводимому лечению ингибиторами протонной помпы (ИПП) форм рефлюкс-эзофагита и пищевода Барретта (ПБ), служащего фоном для развития рака пищевода [5].

Известно, что в патогенезе ГЭРБ значительное место принадлежит закислению нижней части пищевода на фоне недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, разбалансирования функционирования диффузной эндокринной системы (ДЭС) и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода (СОП) [6, 7]. Все вышеизложенное заставляет искать более рациональную тактику ведения больных с различными проявлениями ГЭРБ, направленную на нормализацию вышеуказанных патогенетических факторов. Перспективным является 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. На данном этапе развития гастроэнтерологии изучается эффективность мелатонина (мелаксен) и таурина (дибикор) как основных цитопротективных средств [9, 10, 11].

Таким образом, важной научной задачей является повышение эффективности лечения ГЭРБ на основе использования лекарственных средств, снижающих рефрактерность заболевания к ИПП, улучшающих процессы клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОП, нормализующих деятельность ДЭС и предупреждающих рецидив и развитие осложнений заболевания (ПБ, рак пищевода).

Цель исследования: оптимизировать тактику лечения пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определить ее влияние на основные показатели ДЭС и клеточной пролиферации.

Материал и методы

Всего обследовано 180 больных. 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 *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Критерии исключения базировались на отсутствии пациентов с обострениями и декомпенсациями заболеваний различного профиля, не относящимися к ГЭРБ.

Первую группу составили 60 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (НФГЭРБ); вторую – 60 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ). В каждой группе пациентов выделены 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 в сутки, 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 в сутки 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 [12]. 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.

Верификация ГЭРБ базировалась на клинико-эндоскопической классификации ГЭРБ, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994). При описании ПБ выделяли короткий и длинный сегменты ПБ, а также применяли Пражскую систему градации C&M (2004) по критериям C (распространенность метаплазии по окружности пищевода) и M (длина максимального участка метаплазии по длине пищевода).

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включающей общеклиническое обследование, внутрипищеводную pH-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% водным раствором конго-рот. Для топографической pH-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% 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 (титр 1:250). Для определения клеток, синтезирующих оксид азота (NO) – моноклональные мышинные антитела фирмы Novocastra 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).

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

Для оценки функциональной активности мелатонин-продуцирующих и NO-синтаз-иммунопозитивных клеток изучали оптическую плотность (OptD) их экспрессии. Оптическую плотность измеряли в условных единицах. Оптическая плотность экспрессии является базовым параметром программы «Морфология 5.0» и вычисляется по формуле: $A = \varepsilon \cdot l \cdot c$, где $A = -\ln(I/I_0)$, I – интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества; I_0 – интенсивность падающего светового потока;

ТАБЛИЦА 1
Клинические и анамнестические данные пациентов с ГЭРБ

Признак	НФГЭРБ, n=60 (100%)	ЭФГЭРБ, n=60 -100%	ПБ, n=30 -100%
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 и в горизонтальном положении	60 (100)	60 (100)	30 (100)
+ 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 (одинофагия)	11 (18,3)	20 (33,3)*	11 (36,7)
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)
слинотечение	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)	- (-)	- (-)
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 ($p < 0,05$).

c – концентрация вещества, моль/л; l – толщина светопоглощающего слоя, см; ε – молярный коэффициент поглощения.

Оценка эффективности вмешательства – 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 и их обсуждение

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 (увеличение индекса массы тела – ИМТ), курение и преобладание лиц мужского пола. Больные с НФГЭРБ имели более короткий анамнез заболевания. Следует подчеркнуть, что клинические признаки при ПБ по частоте встречаемости и степени выраженности в целом соответствуют таковым при ЭФГЭРБ (таблица 1).

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

ТАБЛИЦА 2.
Тип кислотопродуцирующей функции желудка и pH дистального отдела пищевода у пациентов с различными формами ГЭРБ и пищеводом Барретта

Тип кислотообразования в желудке, pH пищевода	Практически здоровые, n=30 (100%)	Больные с НФГЭРБ, n=60 (100%)	ЭФГЭРБ, n=60 (100%)	ПБ, n=30 (100%)
нормохлоргидрия	19 (63,3)	35 (58,3)	21 (35) **	11 (36,7)
гиперхлоргидрия с сохраненной ощелачивающей 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 pH 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.

Проведенные у пациентов с НФГЭРБ иммуногистохимические исследования свидетельствовали о снижении электронно-оптической плотности эндокринных клеток пищевода, продуцирующих мелатонин, при сохраненной их численности. У данных больных регистрировались гиперплазия и гиперфункция клеток, секретирующие NO, и увеличение содержания клеток, экспрессирующих p53.

У пациентов с ЭФГЭРБ определялось достоверное увеличение численности мелатонин-продуцирующих клеток слизистой дистального отдела пищевода на фоне значительно сокращения их функции, выраженной в уменьшении оптической плотности более чем в 3 раза, по сравнению с нормальными характеристиками. Полученные 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 НФГЭРБ.

В группе пациентов с ЭФГЭРБ диагностировалась высокая экспрессия молекулы p53 эпителиальными клетками дистального отдела пищевода, превышающая таковую у практически здоровых и больных, страдающих незрозивной формой заболевания.

У пациентов с ПБ определялись чрезвычайно высокие показатели гиперплазии эпителиальных клеток пищевода, секретирующих NO-синтазу, превышающие подобные значения 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 (таблица 3). Уменьшение числа клеток пищевода, секретирующих мелатонин, при прогрессирующей гиперплазии и гиперфункции NO-синтаз-иммунопозитивных клеток у пациентов с ПБ можно расце-

нивать как истощение процессов адаптации и компенсации нарушенных функций. Дефицит мелатонина, обладающего антипролиферативной активностью, обуславливает избыточную пролиферацию и блокирует антиапоптозную активность, что приводит к повышенной экспрессии p53 в эпителии пищевода, формированию ПБ и нарастанию процессов канцерогенеза. Все это усугубляется избытком продукции NO, способствующей повреждению СОП и прогрессии недостаточности НПС.

В первой подгруппе пациентов с НФГЭРБ через 4 недели после назначения лечения полная клинико-эндоскопическая ремиссия регистрировалась у 17 (56,7%) пациентов. У пациентов с НФГЭРБ, чувствительных к проводимой терапии, средние сроки ликвидации клинической симптоматики на фоне приема омепразола составили $5,48 \pm 0,41$ дня. В группе пациентов, получающих терапию с дибикором, клинико-эндоскопическая ремиссия достигалась у 28 (93,3%) пациентов. При этом клинические проявления заболевания купировались в среднем за $3,67 \pm 0,46$ дня. Проведенное в динамике исследование по завершению схемы лечения

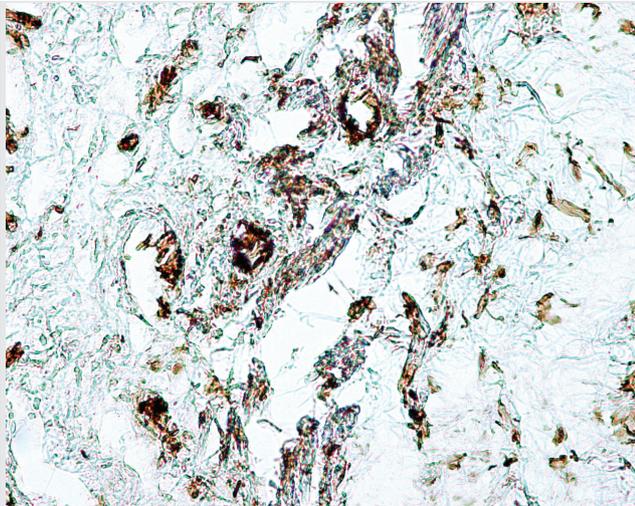


РИС. 1. Пищевод. Катаральный эзофагит. Дистальный отдел пищевода. Гиперплазия эпителиоцитов, иммунопозитивных к NO-синтазе, в пищеводе. Иммуногистохимический метод. Увеличение $\times 400$.

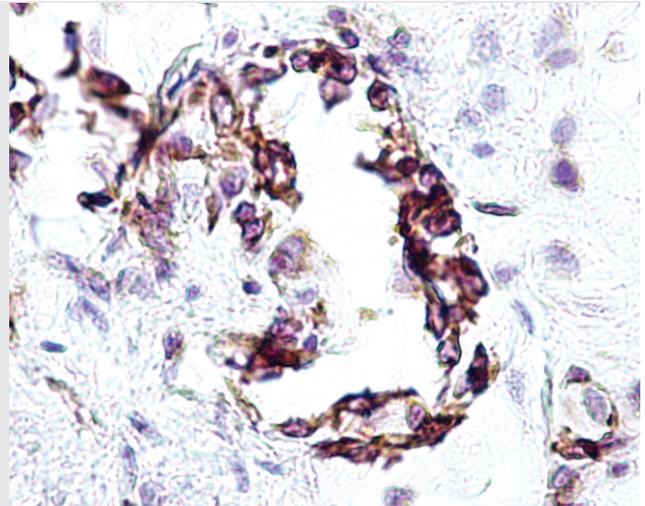


РИС. 2. Эрозивный эзофагит. Дистальный отдел пищевода. Повышение количества NO-иммунореактивных клеток в железах слизистой оболочки. Иммуногистохимический метод. Увеличение $\times 800$.

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

Примечание: расчеты клеток приведены на мм² слизистой оболочки пищевода; MT-мелатонин-продуцирующие клетки; 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).

обострения НФГЭРБ с дибикором свидетельствует о том, что у больных с НФГЭРБ удается достичь нормализации функциональной активности клеток, продуцирующих 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 выше изложенное диктует 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 $5,87 \pm 0,56$ дня. 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 $3,56 \pm 0,42$ дня. Проведенное в динамике исследование по завершению схемы лечения обострения ЭФГЭРБ с дибикором свидетельствует о том, что у больных с ЭФГЭРБ удается достичь нормализации функционирования ДЭС и клеточной пролиферации в значительно большей степени, чем у пациентов, лечившихся без дибикора (таблица 3).

Выводы

1. Первые клинические проявления заболевания при НФГЭРБ через $1,67 \pm 0,32$ года, ЭФГЭРБ – через $4,63 \pm 0,61$ года, ПБ – в среднем через $8,83 \pm 0,74$ года. Высокая степень закисления в дистальном отделе пищевода и гиперхлоргидрия желудка более характерны для ЭФГЭРБ. Кишечная метаплазия и дисплазия слизистой дистального отдела пищевода встречаются при ЭФГЭРБ.

2. В большинстве случаев НФГЭРБ, ЭФГЭРБ и ПБ являются стадиями одного последовательно развивающегося патологического процесса с прогрессирующими изменениями функциональной морфологии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих мелатонин и NO, ассоциированное с повышенной экспрессией 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 ассоциируется с гипоплазией и гипофункцией мелатонин-продуцирующих клеток, гиперплазией и гиперфункцией NO-синтаз-иммунопозитивных клеток, нарастанием экспрессии молекулы p53.

3. Ремиссия заболевания у пациентов с ГЭРБ сопровождается увеличением числа мелатонин-продуцирующих клеток, уменьшением количества и функциональной активности клеток, синтезирующих NO, снижением экспрессии p53, не достигающих значения нормальных величин.

4. Использование в схемах лечения препарата таурина (дибикор) снижает резистентность ГЭРБ к лечению ИПП. В подгруппах пациентов с ГЭРБ, получающих дибикор, исчезновение изжоги достигалось достоверно быстрее, чем в подгруппах, принимающих терапию без дибикора.



ЛИТЕРАТУРА

- Dent J., Armstrong D., Delaney D.C. et al. Symptom evaluation in reflux disease: Proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 1-65.
- Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз и лечение: Автореф. доктор. мед. наук. Москва. 2008. 42 с.
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А. и соавт. Пищевод Баррета – современное состояние проблемы // *Росс. Журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. № 4. С. 11-19.
- Irani S., Parkman H.P., Thomas R. Increased Barrett's esophagus for the decade between 1991 and 2000 at a single university medical center // *Dig. Dis. Sci.* 2005. № 11. P. 2141–2146.
- Lim S.L., Goh W.T., Lee J.M. et al. Contributing Members of the Community Medicine GI Study Group. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: Longitudinal study in an Asian population // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 20. P. 995-1001.
- Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и соавт. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Росс. Журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. № 3. С. 35-40.
- Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В. и соавт. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии // *Росс. Журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2011. № 2. С. 30-36.
- Moayyedi P., Talley N.J. Gastro-oesophageal reflux disease // *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 2086-2100.
- Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И. и соавт. Антихеликобактерные эффекты мелатонина // *Клин. мед.* 2007. № 3. С. 40-43.
- Осадчук А.М., Милова-Филиппова Л.А., Кветной И.М. Эрадикационная терапия и процессы пролиферации и апоптоза в желудке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.* 2009. № 5. С. 43-47.
- Kato S., Umeda M., Takeeda M. et al. Effect of taurine on ulcerogenic response and impaired ulcer healing induced by monochloramine in rat stomachs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002 Apr. Vol.16 (2). P. 35-43.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и соавт. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей // М.: Литера. 2003. 1046 с.