УДК 616.329/.33-008-07-08-037:611-018.74

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИН-1- И НЕЙРОТЕНЗИНПРОДУЦИРУЮЩИХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗА И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Б.Л. Мовшович, М.М. Осадчук, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Осадчук Максим Михайлович *– e-mail: maxlife2004@mail.ru*

Контигент обследованных составили 245 пациентов с неосложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), больные с неэрозивной (НФГЭРБ) – 167 человек и эрозивной (ЭФГЭРБ) – 78 человек формами ГЭРБ. Группы сравнения были представлены 18 практически здоровыми и 30 больными с хроническим геликобактерным гастритом. Дифференциация различных форм ГЭРБ достигается не только на основании традиционных клинико-эндоскопических и морфологических критериев, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования клеток диффузной эндокринной системы пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и нейротензин. В отличие от НФГЭРБ при ЭФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих эндотелин-1 и нейротензин.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эндотелин-1, нейротензин.

The contingent of subjects composed 245 patients with the uncomplicated flow by gastro-esofageal reflux disease (GERD), patients with the non-erosive form – 167 patients and erosive form – 78 patients. The groups of comparison were 18 clinically healthy and 30 by patients with chronic H.pylori-related gastritis. the differentiation of various forms GERD is achieved not only on the basis traditional clinico-endoscopic and morphological criteria, but also taking into account the results of an immunohistochemical study of the cells of the diffuse endocrine system of the gullet, producing endothelin-1 and neurotensin. In contrast to non-erosive form GERD with erosive form GERD is observed more expressed hyperplasia of the neuroendocrine cells in the esophagus, secretion endothelin-1 and neurotensin.

Key words: gastro-esofageal reflux disease, endothelin-1, neurotensin.

Актуальность работы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1]. По данным различных авторов, 40–50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу [2]. При этом диагноз ГЭРБ ставится не менее чем у 45–80% пациентов с изжогой [3]. Значительное падение качества жизни у пациентов, страдающих ГЭРБ, широкое распространение и хроническое течение заболевания обусловливают высокий уровень затрат на его лечение [4, 5]. Актуальность изучения поэтапной диагностики и тактики ведения больных с ГЭРБ базируется на получении новых этиопатогенетических и диагностических данных, дающих возможность оптимизировать систему оказания медицинской помощи в системе общей врачебной практики (ОВП). Это позволит верифицировать заболевание на ранних этапах его развития и предотвратить развитие тяжелых осложнений, включая язвы, стриктуры, пищевод Барретта и рак пищевода.

Цель работы: повышение эффективности диагностики и качества вмешательства у пациентов с ГЭРБ в условиях ОВП.

Материалы и методы

Моделировалась работа команды первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) на базе участка ВОП. Контингент обследованных составили 245 пациентов с неосложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), больные с неэрозивной (НФГЭРБ) – 167 человек и эрозивной (ЭФГЭРБ) – 78 человек формами ГЭРБ.

Группы сравнения были представлены 18 практически здоровыми (добровольцы) (1-я группа) и 30 больными с хроническим геликобактерным гастритом (ХГГ) (2-я группа).

Клинические методы. Оценивались жалобы, анамнез и данные объективного исследования. Эндоскопическое исследование желудка и пищевода. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялась по общепринятой методике. Для хромоэзофагоскопии использовалась: окраска 0,5% водным раствором метиленового синего и 0,3% раствором конго-рот.

Внутрипищеводная и внутрижелудочная pH-метрия. Для

pH-метрии использовался автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-Система», г. Фрязино). Длительность зондовой pH-метрии составляла 2 часа. Результаты внутрижелудочной pH-метрии оценивались согласно критериям, рекомендованным А.В. Яковенко (2001).

Общая морфология слизистой оболочки пищевода и желудка и бактериоскопия. Материал для цитологического и гистологического исследования забирался из слизистой оболочки дистального отдела пищевода и антрального отдела желудка. При морфологическом исследовании желудка активность хронического воспаления, явления атрофии, кишечной метаплазии оценивались полуколичественно (слабые, умеренные, выраженные) с использованием визуально-аналоговой шкалы [6].

Верификацию Helicobacter pylori (HP) в слизистой оболочке антрального отдела желудка проводили гистиобактериоскопическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе) в соответствии с рекомендациями, предложенными Л.И. Аруином [7].

Иммуногистохимический метод. Для верификации клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 и нейротензину, в качестве первичных антител применяли моноклональные мышиные антитела к эндотелину-1 (Novocastra, титр 1:500) и нейротензину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Иммуногистохимический анализ проводился у пациентов с ГЭРБ с частотой обострения два и более раз в год.

Морфометрический анализ и электронно-микроскопическое исследование. Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение 320: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8) регистрировались цифровой цветной видеокамерой (Nikon), вмонтированной в тубус микроскопа и передавались в компьютер Pentium 4.

Методы вмешательства. Лечение ГЭРБ осуществлялось в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса III (2005) [8] и Федерального стандарта [9,12]. Типовым сочетанием препаратов считали: ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин: (омез по 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин-верте по 1000 мг в сутки + амоксициллин по 2000 мг в сутки в течение 7 дней) + омез по 20 мг в сутки в течение 21 дня для НФГЭРБ (в течение 49 дней для ЭФГЭРБ). Далее профилактическая терапия в идеологии «по требованию». Семейная профилактика и воспитание пациентов (немедикаментозный блок «Школа больного») [10,13].

Методы математической обработки материала и доказательной медицины. Методологической основой данного исследования явились принципы научно обоснованной медицинской практики (Evidence-based medicine) [11].

Оценка эффективности вмешательства – по клинически значимому исходу лечения (отсутствие клинической симптоматики заболевания, изменение качества жизни пациента (тест SF-36)).

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программ «SPSS 11.0 For WINDOWS» на персональном компьютере IBM «Pentium 4».

Результаты и их обсуждение

Обследовано 167 больных с НФГЭРБ. Возраст пациентов колебался от 18 до 69 лет. В среднем 42,6±2,1 года. Все пациенты с НФГЭРБ предъявляли жалобы на изжогу. Второй по частоте жалобой была отрыжка: соответственно, воздухом – у 103 (61,7%) и кислая – у 88 (52,7%) пациентов. Боль в эпигастральной области отмечалась у 82 (49,1%) больных. Боль за грудиной – у 17 (10,2%) больных. Отрыжка коррелировала с недостаточностью кардиального сфинктера (r=0,78) и избыточной массой тела (r=0,72), что подчеркивает патогенетическое значение выявленных факторов в формировании заболевания. Среди внепищеводных проявлений НФГЭРБ встречались стоматологические: кариес – у 134 (80%) человек и эрозии внутренней поверхности эмали зубов – у 109 (65%) человек. Бронхолегочный трахеобронхит и бронхоспастический синдром – у 22 (13,3%) человек. Кардиальные проявления: экстрасистолическая аритмия у 14 (8,3%) человек, кардиалгия некоронарогенного генеза – у 20 (11,7%) человек. Оториноларингологические: фарингит – у 17 (10,2%), ларингит – у 14 (8,3%) человек. Среди сопутствующих заболеваний преобладали хронический гастрит, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) у 53 (31,7%) человек, синдром раздраженного кишечника – у 26 (15,6%), стенокардия напряжения I–II функционального класса – у 47 (28,3%) человек и артериальная гипертензия у 31 (18,6%) человека. При необходимости для диагностики недостаточности кардиального сфинктера и скользящей ГПОД ЭГДС дополнялась рентгеноскопическим исследованием (42 чел. – 25,1%). Данные эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствуют о наличии хронического гастрита (96,4%) и дуоденита у подавляющего большинства обследованных больных (83,9%). У 41,7% пациентов, по данным эндоскопического и рентгенологического исследований, определялась недостаточность кардиального сфинктера. Гастроэзофагеальный рефлюкс у 3,6% больных сочетался с дуоденогастральным рефлюксом. У 72 (43,1%) чел. определялась нормохлоргидрия, у 64 (38,3%) чел. гиперхлоргидрия с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка. Вместе с тем, наличие гипохлоргидрии у 31 (18,6%) больных с НФГЭРБ дает основание предположить наличие дополнительных патогенетических факторов заболевания: гиперреактивности пищевода и, реже, щелочного рефлюкса, что находит подтверждение в литературных источниках [Nagahama K. et al., 2006]. У 157 (83,3%) больных в слизистой оболочке антрального отдела желудка выявлялась HP. Оценка бактериальной экспансии свидетельствует о преобладании у 125 (75%) пациентов обсемененности HP I и II степени.

Пациентов с ЭФГЭРБ было 78 чел. Возраст больных колебался от 21 до 71 года. В среднем – 44,5±2,6 года. Обследованные больные обращались в различные сроки от начала обострения заболевания, в большинстве случаев – на высоте его клинических проявлений, что подтверждалось данными объективного и инструментального обследования. Изжога определялась у 78 (100%) больных. Второй по частоте жалобой при ЭФГЭРБ была отрыжка: воздухом у 51 (65,4%) и кислая отрыжка, регистрирующаяся у 45 (57,7%) пациентов. Боль в эпигастральной области, связанная с синдромом функциональной диспепсии, определялась у 41 (52,5%) больного. Такое же количества пациентов (52,5%) предъявляло жалобы на слюнотечение, нередко сочетающееся с приступообразным кашлем у 19 (24,4%) больных. Боль за грудиной на фоне приема пищи (одинофагия) отме-

чали 27 (34,6%) пациентов с ЭФГЭРБ. У 10 (12,8%) пациентов боль за грудиной возникала вне связи с приемом пищи. В группе пациентов с ЭФГЭРБ, по сравнению с больными с НФГЭРБ, достоверно чаще определялись: слюнотечение – у 41 (52,5%), кашель – у 19 (24,4%) и дисфагия – у 12 (15,4%) ($p<0,05$). ГЭРБ-индуцированной стоматологической патологией мы считали эрозии эмали, выявленные у 63 (80,8%) человек, что соответствует данным литературы [Sheulzel P., 2007]. Как мультифакториальное заболевание кариес выявлен у 72 (92,3%) обследованных. Другие внепищеводные проявления ГЭРБ встречались реже (хронический фарингит – у 6 (7,7%), трахеобронхит и бронхоспастический синдром – у 12 (15,4%) чел., ларингит – у 11 (14,1%) чел., кардиалгия некоронарогенного генеза – у 16 (20,5%) и экстрасистолическая аритмия – у 8 (10,2%) больных. Хронический гастрит выявлен у всех обследованных. Среди сопутствующих заболеваний у 17 (21,8%) больных был выявлен синдром раздраженного кишечника, у 23 (29,5%) – стенокардия напряжения I–III функционального класса и у 19 (24,3%) – артериальная гипертензия. Эндоскопическая и рентгенологическая картины при эрозивном эзофагите характеризовались наличием недостаточности кардиального сфинктера у 22 (28,2%) больных, ГПОД у 26 (33,3%) пациентов. Следует подчеркнуть, что боль за грудиной тесно коррелировала с объемом эрозивного поражения пищевода ($r=0,67$). Собственные данные свидетельствуют о том, что эрозивная форма ГЭРБ не коррелирует с эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты исследования pH в нижней части пищевода у больных с ЭФГЭРБ свидетельствуют о преобладании гиперхлоргидрии с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка, по сравнению с пациентами с НФГЭРБ [43 (55,1%) и 64 (38,3%) больных, соответственно]. Вместе с тем, при суммарной оценке кислотообразования нормохлоргидрия и гипохлоргидрия определялись у 35 (44,9%) пациентов. Показатели хромоэндоскопии с конго-рот показывали высокую степень корреляции ($r=0,98$) с уровнем pH пищевода и желудка. Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка позволили выявить присутствие HP у 62 (79,5%) пациентов с ЭФГЭРБ. Степень бактериальной агрессии при ЭФГЭРБ строго коррелировала с выраженностью ХГГ. Так, у больных с эрозивным эзофагитом достоверно чаще выявлялась II (33 чел.; 42,3%) и III степень (22 чел.; 28,2%) обсемененности HP слизистой оболочке антрального отдела желудка. У 16 (20,5%) пациентов с ЭФГЭРБ HP ни в пищеводе, ни в желудке не выявлялся.

Через 4 недели после начала лечения у всех пациентов с НФГЭРБ никаких эндоскопических проявлений заболевания не определялось. Через 8 недель после начала лечения у 6 (7,7%) больных с ЭФГЭРБ обнаруживались катаральные изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода.

Проведенный анализ функциональной морфологии эндокринных клеток эпителия пищевода (рис. 1, 2) у больных с различными формами ГЭРБ свидетельствует об их важной роли в становлении и развитии заболевания (таблица).

Значительное увеличение количества и функциональной активности апудоцитов пищевода и желудка, продуцирующих нейротензин и эндотелин-1, у больных с различными формами ГЭРБ, по сравнению с группами сравнения, дает основание считать их основным патогенетическим фактором заболевания. Статистически более высокая при ЭФГЭРБ, чем при НФГЭРБ, концентрация повреждающих факторов (эндотелин-1, нейротензин) определяет трансформацию катарального эзофагита в эрозивный.

ТАБЛИЦА.

Компьютерный анализ микроскопических изображений нейроэндокринных клеток в пищеводе человека при ГЭРБ в периоде обострения и спустя 4 недели при НФГЭРБ и 8 недель при ЭФГЭРБ

Примечание: ****** *- достоверность различий с группой практически здоровых ($p<0,05$);* ******** *- различия между показателями в периодах обострения и ремиссии ($p<0,05$);* ********* *- различия между пациентами с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ ($p<0,05$).*

Группы обследованных	Кол-во эндотелин-иммунопозитивных клеток (на 1 мм^2) (M±m)	Оптическая плотность эндотелин-иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во нейротензин-иммунопозитивных клеток (на 1 мм^2) (M±m)	Оптическая плотность нейротензин-иммунопозитивных клеток (OptD)
НФГЭРБ (n=32)	43,4±2,5* 31,8±1,7**	0,66±0,07* 0,40±0,04**	51,9±3,7* 41,6±1,9**	0,72±0,04 0,59±0,06**
ЭФГЭРБ (n=45)	67,3±3,1*** 32,8±1,4**	0,89±0,09*** 0,59±0,03**	73,2±2,6*** 49,6±1,5**	0,83±0,04*** 0,69±0,07**
Практически здоровые лица (n=18)	32,6±3,1	0,38±0,05	34,5±4,1	0,46±0,05*

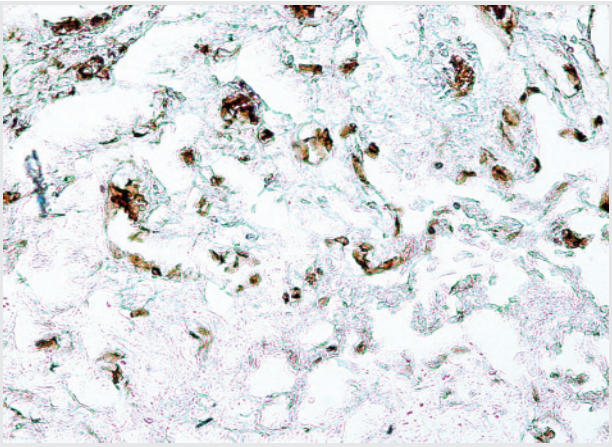

РИС. 1.

Пищевод. Катаральный эзофагит. Нейротензин-иммунореактивные клетки. Иммуногистохимический метод, х280.

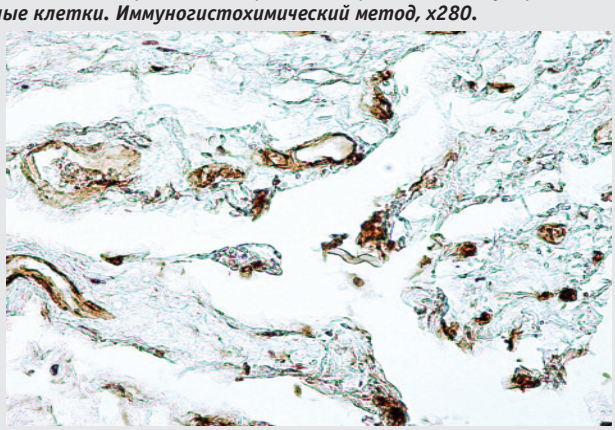

РИС. 2.

Пищевод. Катаральный эзофагит. Эндотелин-иммунореактивные клетки локализуются как в железах слизистой оболочки, так и в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, х400.

У больных с ГЭРБ отмечается прямая зависимость между числом клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1, и возникновением эрозий (r=0,718) и количеством клеток, иммунопозитивных к нейротензину, и возникновением эрозий (r=0,846). Полученные результаты позволяют связать (r^2=0,515) 51,5% случаев возникновения ЭФГЭРБ с гиперплазией клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1, и гиперплазией клеток, иммунопозитивных к нейротензину (r^2=0,715) в 71,5% случаев.

Эпителизация эрозий пищевода у больных ГЭРБ наступала через 19–34 дня, в среднем – 26,82±1,37 дней. При анализе факторов, влияющих на продолжительность заживления эрозий пищевода, у пациентов с эрозивным эзофагитом отмечена положительная корреляция между длительностью эпителизации эрозий пищевода и числом клеток желудка, продуцирующих нейротензин (r=0,587). Очевидно, гиперпродукция нейротензина в пищеводе при гиперплазии указанных клеток, определяя глубину и выраженность

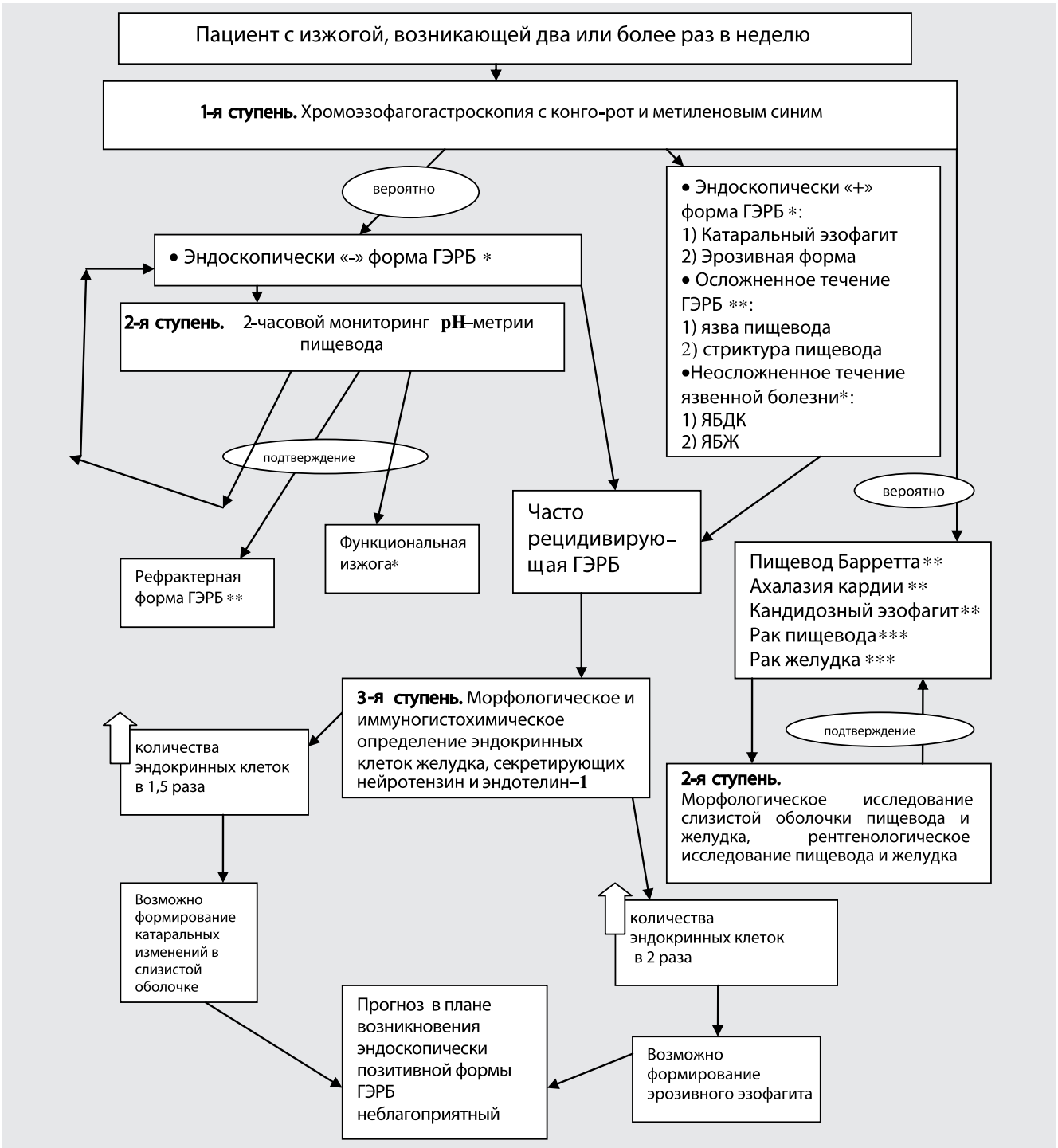

РИС. 3.
Алгоритм диагностики, прогноза и ведения пациентов с ГЭРБ. * - пациент полностью курируется врачом общей практики ** - пациент направляется к гастроэнтерологу, *** - пациент направляется к онкологу.

дистрофических изменений эпителия пищевода, ведет к более длительному заживлению эрозивных дефектов.

Так, через 8 недель после проведенной терапии у большинства больных отмечалась нормализация эндотелин-1-иммунопозитивных клеток в слизистой оболочке пищевода. Это позволяет высказать мнение об определяющей роли эндотелина-1 в развитии катарального и эрозивного поражения пищевода. Повышение числа данных клеточных элементов в 1,5 раза обусловливает развитие катаральной формы ГЭРБ, а повышение их числа в 2 раза обеспечивает становление ЭФГЭРБ.

Сохраняющаяся гиперплазия и гиперфункция эндокринных клеток, секретирующих нейротензин, в периоде клинической ремиссии заболевания является основой рефлюксных проявлений и возникновения условий для рецидива воспалительных изменений в нижней части пищевода. Принимая во внимание тот факт, что нейротензин вызывает моторно-эвакуаторные нарушения, вне зависимости от уровня кислотности и наличия геликобактерной инфекции, становится понятным сохранение условий для рефлюксных проявлений после эрадикации и снижения продукции соляной кислоты под влиянием терапии ИПП.

Все показатели КЖ у пациентов с НФГЭРБ (ИКЖ = 53,9±1,0) были значительно ниже таковых у практически здоровых лиц (ИКЖ = 80,1±1,3). Уменьшение выраженности клинических проявлений ГЭРБ сопровождалось улучшением ИКЖ. У больных с НФГЭРБ до начала лечения ИКЖ = 53,9±1,0; через 7 дней лечения ИКЖ повысился до 68,7±2,7. Вместе с тем, следует отметить, что КЖ больных с ЭФГЭРБ была достоверно ниже как перед началом терапии (ИКЖ = 42,3±1,1), так и спустя семь дней после ее начала (ИКЖ = 61±1,7).

Заключение

На основании полученных данных нами разработан алгоритм диагностики, прогноза и ведения пациентов с ГЭРБ (рис. 3). На первом этапе диагностики выявляются пациенты с изжогой, возникающей два и более раз в неделю; проводится хромоэзофагогастроскопия с конго-рот и метиленовым синим, трансэндоскопическая pH-метрия. На втором этапе при эндоскопически негативной форме ГЭРБ проводится 2-часовой мониторинг pH-метрии пищевода, при эндоскопически позитивной форме ГЭРБ при необходимости – морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода и желудка, рентгенологическое исследование пищевода и желудка; на третьем этапе – морфологическое и иммуногистохимическое определение эндокринных клеток желудка, секретирующих нейротензин и эндотелин-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему. Русский мед. журнал. 2009. № 5. С. 23-28.

2. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Методические указания. М. 2004. С. 37.

3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю., Аникина Н.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты. Consilium medicum. 2006. № 2. С. 29-32.

4. Комаров Ф.И. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: От симптома и синдрома – к диагнозу и лечению. МИА, Москва. 2007. 998 с.

5. Трухманов А.С., Маев И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов. РМЖ. 2004. Выпуск 23. С. 1344-1348.

6. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 1. С. 71-77.

7. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-х, 1998. 496 с.

8. Исаков В.А. Маастрихт-3-2005: флорентийская мозаика противоречий и компромиссов. Экспер. клинич. гастроэнтерология. 2006. V. 1. P. 78-83.

9. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. 480 с.

10. Мовшович Б.Л. Амбулаторная медицина: практическое руководство для врачей первичного звена здравоохранения. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. 1064 с.

11. Котельников Г.П., Шигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. Самара: СамГМУ, 2000. 116 с.

12. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Скляранская О.А., Коньков М.Ю. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. М. 2006. 62 с.

13. Калинин А.В., Логинова А.Ф., Хазанова А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: Медпресс-