

М.А. Осадчук,
д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор,
заведующий кафедрой поликлинической терапии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.Н. Николенко,
врач-терапевт Клинико-диагностического центра
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

M.A. Osadchuk,
MD, honoured scientist of RF, prof., head of the chair
of polyclinic therapy of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

S.N. Nikolenko,
therapist of the Clinical and diagnostic centre
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ЭРОЗИВНАЯ ФОРМА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

A FORM OF GASTROESOPHAGEAL EROSIVE REFLUX DISEASE: CLINICAL, ENDOSCOPIC, FUNCTIONAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF FORECASTING THE EMERGENCE AND COURSE OF ILLNESS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Михаил Алексеевич Осадчук, заведующий кафедрой поликлинической терапии

Адрес: 121059, г. Москва, ул. Можайский вал, д. 11

Телефон: 8 (499) 243-41-41

E-mail: osadchuk.mikhail.@yandex.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

Аннотация. Цель исследования — выявление новых этиопатогенетических, диагностических и прогностических данных при эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Всего обследовано 40 больных с эрозивной формой болезни и 60 с неэрозивной, 30 больных хроническим гастритом и 20 практически здоровых человека. Обследованные больные поступали в стационар в большинстве случаев на высоте клинических проявлений, что подтверждалось данными объективного и инструментального обследования. Развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наблюдалось на фоне гиперплазии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, и гипоплазии эпителиоцитов, секретирующих нейротензин и мелатонин. Эрозивная и неэрозивная форма заболевания имели сходные патогенетические варианты, но имеющие существенные количественные различия в параметрах диффузной нейроэндокринной системы и показателях клеточного обновления эпителиоцитов верхнего этажа пищеварительного тракта. Заключим, что гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в слизистой оболочке пищевода, на фоне дефицита эпителиоцитов, продуцирующих нейротензин, создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе, а относительный дефицит индикаторов пролиферации обуславливает возникновение и прогрессирование эрозивно-язвенных поражений в верхнем этаже пищеварительного тракта.

Annotation. The purpose of this research is the identification of new etiopathogenetic, diagnostic and prognostic data of erosive forms of gastroesophageal reflux disease. The total number of examined is 40 patients with erosive form of the illness and 60 with nonerosive, 30 patients with chronic gastritis and 20 are practically healthy. Erosive and nonerosive forms of the disease have similar pathogenetic variants, but having substantial quantitative differences in the parameters of diffuse neuroendocrine system and indicators of cellular renovation of epitheliocytes, top floor digestive tract indicators of proliferation causes the appearance and progression of erosive-ulcerous of defeats in the upper part of digestive tract.

Ключевые слова. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, NO-синтаза, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин.

Key words. Gastroesophageal reflux disease, NO-synthase, endothelin-1, melatonin, neurotensin.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности, временной и постоянной нетрудоспособности, наличию осложнений, нередкой трансформации в аденокарциному пищевода является одной из наиболее значимых проблем современной медицины [1–3]. Эрозивный эзофагит (наличие эрозивных или эрозивно-язвенных дефектов слизистой пищевода) встречается у 37% от общего числа больных ГЭРБ в мире [4].

По современным представлениям формирование ГЭРБ связано с действием многих факторов, которые определяют слабость нижнего пищеводного сфинктера. Ведущими из них выступают биологически активные вещества, относящиеся к разным классам белков, включая нейrogормоны и регуляторы клеточной пролиферации. До настоящего времени работы, выполненные в этом плане, носят разрозненный характер, не позволяющий составить полную картину последовательного развития ГЭРБ: от катаральных до эрозивно-язвенных и метапластических процессов в пищеводе [5, 6].

Цель исследования — выявление новых этиопатогенетических, диагностических и прогностических данных при эрозивной форме ГЭРБ (ЭФГЭРБ).

Всего обследовано 150 больных и здоровых: 40 больных ЭФГЭРБ, 60 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (НФГЭРБ), 30 больных хроническим гастритом, не ассоциированным с ГЭРБ, и 20 практически здоровых человека. Обследованные больные поступали в стационар в различные сроки от начала обострения заболевания, в большинстве случаев — на высоте его клинических проявлений, что подтверждалось данными объективного и инструментального обследования.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвиле (Бельгия, 1997) и дополненной на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую систематизацию (1994).

Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические методы исследования. Все больные обследованы в динамике: до лечения и спустя 2 месяца после проведения антикислотной или эрадикационной терапии.

Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных антител к Р₅₃ (клон PC, Sigma, St. Louis, США, титр 1:1000). Для верификации эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, нейротензину и мелатонину, применяли моноклональные мышиные антитела к NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, США, титр 1:2000), эндотелину-1, нейротензину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200) и поликлональную кроличью

антисыворотку против мелатонина (CID Research Inc., титр 1:250). Посчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при 320-кратном увеличении и цифровые данные пересчитывали на 1 кв. мм слизистой оболочки пищевода с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Клиническая картина ЭФГЭРБ, в основном, соответствовала современным представлениям, сложившимся в литературе: на первый план выступали болевой и диспепсический синдромы. Данные анамнеза свидетельствуют о большей продолжительности ГЭРБ в группе пациентов с ЭФГЭРБ в 57,5% наблюдений она составляла более 5 лет. Частота обострений у подавляющего большинства больных наблюдалась 2 раза в год и более, при этом у 40% пациентов обострения возникали в переходные сезонные периоды — весной и осенью.

У 30% пациентов ЭФГЭРБ сопутствовала стенокардия напряжения I–III функционального класса, у 25% — гипертоническая болезнь. У этих пациентов приступы стенокардии (15%) или нарушения ритма сердца (10%) нередко развивались на фоне эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса, что верифицировано на основании результатов зондовой рН-метрии и холтеровского ЭКГ-мониторирования.

При характеристике эндоскопической картины в пищеводе следует отметить, что среди пациентов с ЭФГЭРБ 75% случаев степень эрозивного эзофагита была А-В, что соответствует легкой и средней степени течения эрозивного эзофагита. Степень С выявлена в 17,5% наблюдений и характеризовалась распространением эрозивного процесса не только по окружности пищевода, но и вверх, в его грудной отдел. Только у трех пациентов с осложненным течением ГЭРБ мы обнаружили эзофагит степени D, когда эрозии занимают более 75% площади окружности пищевода (табл. 1).

Таблица 1

Классификационные критерии эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Эндоскопические признаки Эзофагита	Больные эрозивным эзофагитом (n=40)	% к общему числу обследованных
Эрозии до 5 мм (степень А)	12	30
Эрозии более 5мм (степень В)	18	45
Эрозии площадью до 75% окружности пищевода (степень С)	7	17,5
Эрозии площадью более 75% окружности пищевода (степень D)	3	7,5

Результаты исследования рН в нижней части пищевода у больных с эзофагитом свидетельствуют об отсутствии значимых различий кислотности среди лиц с катаральной и ЭФ ГЭРБ. В связи

Таблица 2

Компьютерный анализ микроскопических изображений клеточных маркеров в пищеводе человека у больных с неэрозивной формой рефлюксной болезни

Группы обследованных	Кол-во NO-иммуно- позитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность NO-иммуно- позитивных клеток (OptD)	Индекс проапоптозного фактора — Ip53 (%)	Кол-во эндотелин- иммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность Эндотелин- иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во эндотелин- иммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)
НФГЭРБ (n=60)	58,3±5,1*	0,63±0,08*	17,6±1,2*	43,4±2,5*	0,66±0,07*	43±5
ЭФГЭРБ (n=40)	76,24,1**	0,870,05**	18,11,1*	57,43,0**	0,940,06**	
Здоровые (n=20)	44,5±3,4	0,42±0,02	12,8±0,9	32,6±3,1	0,38±0,05	32±6

* — p<0,05 по отношению к группе здоровых, ** — p<0,05 по отношению к группе НФГЭРБ

с этим можно высказать предположение о том, что в генезе ГЭРБ имеет значение не только уровень кислотности в нижней части пищевода, но и длительность закисления — частота рефлюксов в течение суток.

Отличительной особенностью морфологических изменений слизистой оболочки пищевода у лиц с ЭФГЭРБ явилось повреждение глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя, что проявлялось отеком, кровоизлияниями и дистрофическими изменениями эпителия (p<0,05). Нарушение слоистости эпителиального пласта, выраженная десквамация поверхностных слоев эпителия приводили к истончению эпителиального пласта с развитием эрозий. Выявленные нами в процессе исследования морфологические изменения в нижней части пищевода сочетались у всех пациентов с хроническим гастритом.

Активность гастрита по данным морфологических исследований у больных с ЭФГЭРБ была достоверно выше, чем при катаральной. Существенных различий по активности гастрита в сравниваемых возрастных группах больных эрозивной формой ГЭРБ выявлено не было.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка и проба с мочевиной ГЭРБ позволили выявить присутствие *H. pylori* у пациентов с ЭФГЭРБ — в 84% случаев в желудке.

Степень бактериальной агрессии при ЭФГЭРБ строго коррелировала с выраженностью хеликобактерного гастрита. Так, у больных с эрозивным эзофагитом достоверно чаще выявлялась II и III степень обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка. Однако в 16–18,2% случаев при эрозивной форме ГЭРБ *H. pylori* ни в пищеводе, ни в желудке нами не выявлен. Следовательно, эндоскопически позитивную форму гастроэзофагеальной рефлюксной болезни можно разделить на два варианта — ассоциированную с хеликобактерной инфекцией и без нее.

Результаты иммуногистохимического, морфометрического анализов клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и проапоптозному фактору Ip₅₃, у больных приведены в табл. 2, 3 (см. также рис. 1, 2).

Обращает на себя внимание высокая концентрация эпителиальных клеток пищевода, секретирую-

Таблица 3

Компьютерный анализ микроскопических изображений нейроэндокринных клеток в пищеводе человека при эрозивной форме ГЭРБ

Группы обследованных	Кол-во МТ-иммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность МТ-иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во нейротензиниммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность нейротензиниммунопозитивных клеток (OptD)
ЭФГЭРБ (n=40)	27,4±1,3*	0,19±0,05*	26,5±1,9*	0,23±0,04*
Практически здоровые лица (n=20)	132,3±6,2	0,78±0,09	94,5±4,1	0,72±0,04

* — p<0,05 по отношению к группе здоровых

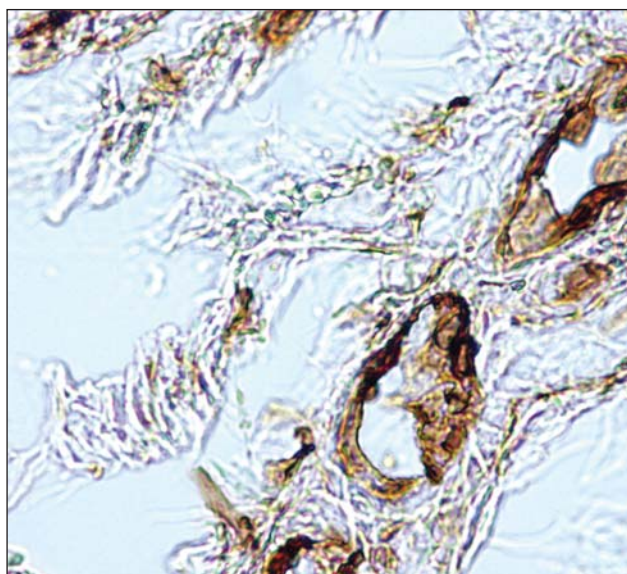


Рис. 1. Пищевод. Эрозивный эзофагит.
Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод; x400

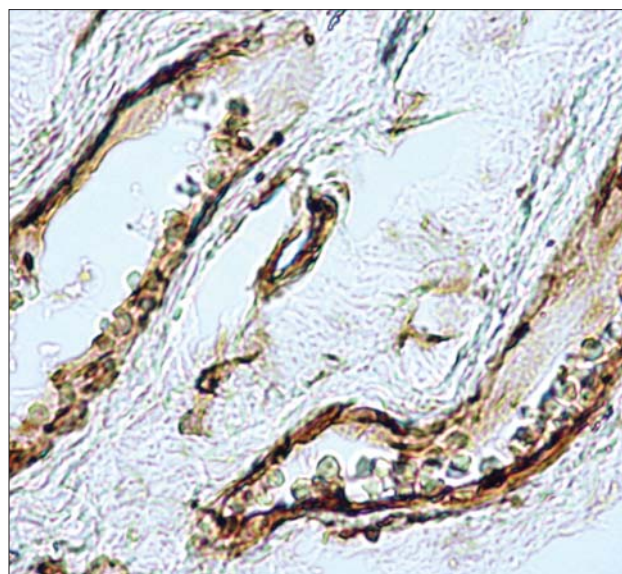


Рис. 2. Пищевод. Эрозивный эзофагит.
Эндотелин-иммунореактивные клетки в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод; x400

щих эндотелин-1 и NO-синтазу, и их чрезвычайно насыщенная электронно-оптическая плотность (табл. 2). В противоположность сказанному индекс проапоптозного фактора у лиц с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ практически был одинаков (рис. 3). На основании изложенного можно сделать вывод, что в генезе эрозивного эзофагита принимают участие одни и те же факторы, что и при формировании катаральной формы ГЭРБ. Однако при ЭФГЭРБ высокая концентрация повреждающих факторов (эндотелина-1 и NO-синтазы) сочетается с дефицитом факторов пролиферации, что и определяет трансформацию катарального эзофагита в эрозивный.

У больных эрозивной формой ГЭРБ нами отмечена прямая зависимость между числом клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и развитием рефлексорных приступов стенокардии ($r=0,718$). Полученные результаты позволяют отнести гиперплазию клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1, к факторам риска не только рефлюксных нарушений с последующим развитием воспалительных и эрозивных изменений в пищеводе, но и к факторам риска развития синдрома взаимного отягощения при сочетании ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС).

Также отмечено, что в группе пациентов эрозивным эзофагитом глубина и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода коррелировала с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r=0,646$).

Таким образом, избыток NO-синтазы клеток пищевода и желудка, и, соответственно, гиперпродукция оксида азота, ведет к угнетению моторной деятельности пищеварительного тракта, способствуют

закислению в дистальном отделе пищевода и дистрофическим изменениям его эпителия.

В противоположность сказанному изучение числа эндокринных клеток пищевода, секретирующих мелатонин и нейротензин, и их электроннооптической плотности свидетельствует о тотальном дефиците данных клеточных элементов (табл. 3). В связи с этим с уверенностью можно высказать мнение, что данные клеточные элементы играют решающую роль в становлении данной формы рефлюксной болезни (рис. 4 и 5).

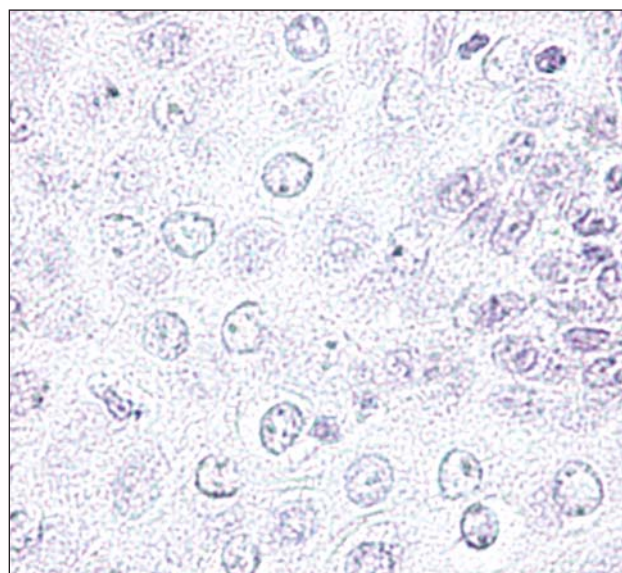


Рис. 3. Пищевод. Эрозивный эзофагит.
Увеличение индекса p53 в железах слизистой оболочки. Иммуногистохимический метод; x400

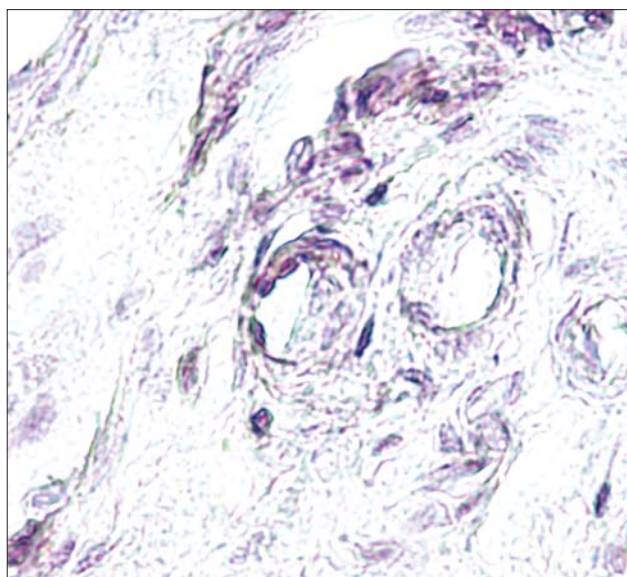


Рис. 4. Пищевод. Эрозивный эзофагит.

Снижение оптической плотности иммуореактивности к нейротензину в слизистой оболочке. Иммуногистохимический метод; $\times 400$

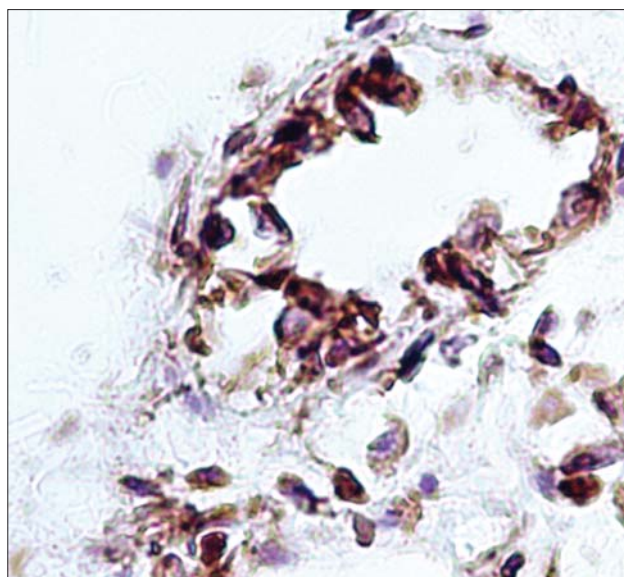


Рис. 5. Пищевод.

Эрозивный эзофагит. Мелатонин-иммуореактивные клетки; $\times 400$

Известно, что мелатонин опосредует свои эффекты преимущественно гуморальным путем. Однако для него определены и другие пути, в частности, нейрогуморальный, аутокринный и паракринный, связанный с функцией гастроинтестинального эпителия, лимфоидной ткани, гладкой мускулатуры пищеварительной трубки [7, 8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что любые изменения его продукции способны привести к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма между собой, так и ритмов организма с ритмами окружающей среды [9]. Возникшие при этом внутренние и внешние десинхронозы могут являться причинами различных патологических состояний и сопровождать заболевания внутренних органов и в, частности, заболеваний пищевода [8]. Следует отметить, что на синтез мелатонина отрицательное влияние оказывает геликобактерная инфекция, имеющая важное значение в становлении и прогрессировании ГЭРБ.

Пациенты с эрозивной формой ГЭРБ обследованы нами в динамике лечения, которое проводилось при эндоскопическом контроле результатов. Все наблюдаемые пациенты получали принципиально одинаковую диету, соответствующую столу № 5. Медикаментозная терапия основывалась на общепринятой схеме, включающей ингибиторы протонной помпы, невсасывающиеся антациды и прокинетики [2]. При обнаружении в антральном отделе желудка проводили эрадикационную терапию, включавшую ингибитор протонной помпы — омепразол по 20 мг 2 раза в день и два антибактериальных препарата (кларитромицин 500 мг 2 раза в

сутки, амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней). Контроль эрадикации осуществляли через 4 недели после окончания терапии.

Эпителизация эрозий пищевода у больных ГЭРБ средней возрастной группы наступала через 17–25 дней, в среднем — $21,82 \pm 1,37$ дней, в то время как у лиц молодого возраста заживления эрозивных дефектов пищевода наблюдалось в достоверно меньшие сроки — через 13–19 ($16,58 \pm 1,25$ дней) ($p < 0,01$).

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 NO-синтазу ($r = 0,587$). В группе пациентов ЭФГЭРБ длительность эпителизации эрозий пищевода коррелировала с числом клеток и желудка и пищевода, продуцирующих NO-синтазу ($r = 0,618$ и $0,687$). Очевидно, гиперпродукция патологической NO-синтазы в пищеводе при гиперплазии указанных клеток, определяя глубину и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода ведет к более длительному заживлению эрозивных дефектов.

Резюмируя все изложенное, можно высказать мнение о тесной патогенетической связи во временном аспекте между катаральной и эрозивной формами ГЭРБ. При эрозивной форме ГЭРБ имеют место те же этиопатогенетические факторы, что и при катаральной форме. Однако ведущими становятся нарушение нейрогуморальной регуляции и патологическое кислотообразование, истощающие компенсаторные возможности организма. Это при-

водит к более выраженному повреждению слизистой оболочки пищевода с развитием эрозивного эзофагита и внепищеводных проявлений.

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

Для ГЭРБ типично нарушение количественной характеристики и функциональной активности клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу. При этом ГЭРБ характеризуется гиперплазией клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, и их электронно-оптической плотности как в слизистой оболочке желудка, так и в пищеводе.

Эрозивная форма ГЭРБ имеет как общие механизмы патогенеза с НФГЭРБ, так и частные, отличающие ее от катарального эзофагита. Так, эрозивная форма ГЭРБ формируется на фоне тотальной гиперплазии эпителиальных клеток пищевода, секретирующих эндотелин-1 и NO - синтазу, чрезвычайно высокой их электронно-оптической плотности при низком содержании эпителиальных клеток, продуцирующих мелатонин и нейротензин и относительном дефиците факторов пролиферации (проапоптозного индекса). Это дает основание высказать мнение о высокой возможности прогнозирования трансформации катаральных изменений в пищеводе в эрозивные на основании изучения основных маркеров диффузной эндокринной системы и показателей пролиферации.

ВЫВОДЫ

1. ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным или вторичным дефектом регуляции моторики ЖКТ. Развитие ГЭРБ у пациентов всех возрастных групп наблюдается на фоне гиперплазии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, и гипоплазии эпителиоцитов, секретирующих нейротензин и мелатонин. Гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в слизистой оболочке пищевода, на фоне дефицита эпителиоцитов, продуцирующих нейротензин, создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и

рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе.

2. Эрозивная и неэрозивная форма ГЭРБ имеют одни и те же патогенетические варианты, но имеющие существенные количественные различия в параметрах диффузной нейроэндокринной системы и показателях клеточного обновления эпителиоцитов верхнего этажа пищеварительного тракта.

3. Относительный дефицит индикаторов пролиферации обуславливает возникновение и прогрессирование эрозивно-язвенных поражений в верхнем этаже пищеварительного тракта.

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Болезни взрослых / Под общей ред. Лазебника Л.Б., Щербакова П.Л. — М., 2011. — 512 с.
2. *Ивашкин В.Т.* Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., — 2005. — 30 с.
3. *Abdel-Latif M.M., Duggan S., Reynolds J.V., Kelleher D.* Inflammation and esophageal carcinogenesis // Curr. Opin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 9. — № 4. — P. 334–342.
4. *Storr M.* Therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD) // Med. Monatsschr. Pharm. — 2011. — Bd. 34(12). — P. 446–454.
5. *Маев И.В.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 5. — С. 55–56.
6. *Richter J.E.* Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: Acid, weak acid and bile // Am. J. Med. Sc. — 2009. — Vol. 8. — P. 63–69.
7. *Осадчук М.А., Калинин. А.В., Липатова Т.Е. и др.* Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17. — № 3. — С. 35–39.
8. *Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М.* Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол. — 2011. — № 2. — С. 30–36.
9. *Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М.* Практическая гастроэнтерология. — М., 2010. — 480 с.