

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-072.1

Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах

М.А. Осадчук¹, А.М. Золотовицкая¹, Н.В. Киреева¹,
С.Н. Николенко¹, И.М. Кветной²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН

Clinical and endoscopic and morphofunctional scores in evaluation of development of gastroesophageal reflux disease in various age groups

M.A. Osadchuk¹, A.M. Zolotovitskaya¹, N.V. Kireyeva¹, S.N. Nikolenko¹, I.M. Kvetnoy²

¹ State educational state-funded institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

² Saint-Petersburg institute of bioregulation and gerontology North-Western department of the Russian Academy of Medical Science

Цель исследования. Разработать диагностические и прогностические критерии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у больных различных возрастных групп на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических данных.

Материал и методы. В исследование включено 170 больных ГЭРБ, из них 90 молодого возраста (18–23 года) и 80 средней возрастной группы (45–59 лет). В контрольные группы входили больные хроническим *геликобактерным* гастритом (30 молодого возраста, 20 средней возрастной группы) и 15 практически здоровых лиц молодого возраста.

Результаты. Установлено наличие хронического

Aim of investigation. To develop diagnostic and prognostic criteria of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) at patients of various age groups on the basis of analysis of clinical and endoscopic, functional and morphological data.

Material and methods. Overall 170 patients with GERD were included in original investigation, of them were of 90 young age (18–23 years) and 80 medium age groups (45–59 years). Patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis were included to control groups (30 young age, 20 medium age group) and 15 generally healthy patients of young age.

Results. Chronic gastritis and duodenitis were revealed in majority of GERD patients: in patients of

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Osadchuk Michael A. — MD, PhD, professor, head of the faculty of polyclinic therapy. Medical faculty. State educational government-financed institution of higher professional Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Золотовицкая Александра Михайловна — кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Киреева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: kireeva_nat@inbox.ru

Николенко Светлана Николаевна — врач-терапевт клинико-диагностического центра ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук профессор, заведующий отделом клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

гастрита и дуоденита у подавляющего большинства больных ГЭРБ: у пациентов молодого возраста преобладает поверхностный гастрит; в средней возрастной группе гастроэзофагеальный рефлюкс ассоциирован с гастритом, сопровождающимся явлениями атрофии.

Основными патогенетическими факторами в развитии катаральной формы ГЭРБ у лиц молодого возраста можно считать: хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*; недостаточность кардиального сфинктера, тесно связанную с пониженным питанием; длительный контакт кислого содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе из-за нарушений моторной функции пищевода на фоне гиперплазии клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

Катаральная форма ГЭРБ у пациентов среднего возраста формируется на фоне гастрита с явлениями атрофии, ассоциированного с *H. pylori*, контаминации *H. pylori* дистального отдела пищевода в очагах желудочной метаплазии, дисфункции моторики верхних отделов пищеварительной трубки на фоне гиперплазии клеток пищевода и желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

При эрозивной форме ГЭРБ имеют место те же этиопатогенетические факторы, что и при катаральной форме. Однако ведущими становятся нарушения нейрогуморальной регуляции и патологическое кислотообразование, истощающие компенсаторные возможности организма. Это приводит к более выраженному повреждению слизистой оболочки пищевода с развитием эрозивного эзофагита и внепищеводных проявлений.

Обследование больных с эрозивной формой ГЭРБ при эндоскопическом контроле в процессе лечения выявило, что эпителизация эрозий пищевода в средней возрастной группе происходила достоверно продолжительнее, чем у молодых пациентов.

ГЭРБ развивается на фоне значительных атрофических и воспалительных изменений слизистой желудка. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера, являющуюся ведущей причиной ГЭРБ.

Выводы. Проведенные исследования дают основание высказать мнение, что ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным дефектом регуляции моторики желудочно-кишечного тракта. Ее развитие у пациентов всех возрастных групп наблюдается на фоне гастрита с гиперплазией эпителиоцитов желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, что, вероятно, генетически детерминировано.

Гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в антральном отделе желудка создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе. При этом в возрастном аспекте указанные расстройства усугубляются и наблюдается тотальное нарушение нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта, что определяет формирование внепищеводных проявлений ГЭРБ и оказывает негативное влияние на сроки репарации эрозивных изменений пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, NO-синтаза, эндотелин-1.

young age superficial gastritis prevails; in medium age group gastroesophageal reflux was associated with gastritis accompanying with signs of atrophy.

In development of the catarrhal form of GERD in patients of young age it is possible to consider following basic pathogenic factors: chronic *H. pylori*-associated gastritis; lower esophageal sphincter incompetence closely related to nutritional deficiency; long-term exposure to acidic gastric contents at gastroesophageal reflux due to disorders of motor function of the esophagus on a background of hyperplasia of NO-synthase and endothelin-1-producing stomach cells.

The catarrhal form of GERD at middle-aged patients develops on a background of gastritis with signs of atrophy, associated to *H. pylori* infection, contaminations of distal esophagus by *H. pylori* and foci of gastric metaplasia, dysfunction of motility of upper regions of the gut on a background of hyperplasia of NO-synthase and endothelin-1-producing cells of the esophagus and the stomach.

At the erosive form of GERD same etopathogenic factors take place, as at the catarrhal form. However, disorder of neurohumoral regulation and pathological acid production, exhausting compensatory potential of the body, play the leading role. It results in more severe damage of esophageal mucosa with development of erosive esophagitis and extraesophageal manifestations.

Assessment of patients with erosive form of GERD at endoscopic control during treatment revealed, that epithelialisation of esophageal erosions in medium age group took significantly longer time, than at young patients.

GERD develops on a background of significant atrophic and inflammatory changes of gastric mucosa. Changes of antral region initiate and maintain desynchronization in functioning of the lower esophageal sphincter, being the leading cause of GERD.

Conclusions. Published studies indicate that GERD is the disease with primary defect of motor control of gastro-intestinal tract. Its development at patients of all age groups is observed on a background of gastritis with, probably, genetically determined hyperplasia of gastric epithelial cells producing NO-synthase and endothelin-1.

Hyperproduction of nitric oxide and endothelin-1 in the stomach antrum causes preconditions for development of motor disorders and reflux that, in turn, lead to inflammatory and dystrophic changes in the esophagus. Thus in age aspect these disorders aggravate and total disturbance of neurohumoral regulation of the upper parts of the gut that determines extraesophageal manifestations of GERD is observed. This provides negative effect on terms of esophageal erosions healing.

Key words: gastroesophageal reflux disease, NO-synthase, endothelin-1.

По распространенности среди лиц наиболее трудоспособного возраста и наличию осложнений *гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь* (ГЭРБ) с полным правом можно отнести к заболеваниям XXI века. На современном этапе знаний ее рассматривают как заболевание с первичным нарушением моторики пищевода и желудка. Вместе с тем до сих пор широко дискутируются вопросы этиологии, патогенеза ГЭРБ и, как следствие, эффективной патогенетически направленной терапии больных [1, 3, 4, 12]. Сложными остаются диагностика длительности рефлюксных явлений, определение их связи со степенью развития морфологических изменений в нижней части пищевода. Важной представляется тесная взаимосвязь ГЭРБ с гастритом и, в частности, с геликобактерной экспансией [14]. Указанные обстоятельства делают проблему детального изучения новых аспектов патогенеза гастроэзофагеального рефлюкса актуальной и своевременной.

Моторные нарушения верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) в настоящее время связывают с дискоординацией нейрогуморальных механизмов регуляции [2, 10, 11]. Особое внимание исследователей в последние годы привлекает изучение эндотелина-1, принимающего участие в регуляции секреции, двигательной активности, процессов регенерации, пролиферации и в развитии патологических процессов в органах пищеварения [2].

В имеющихся источниках сообщается об основополагающей роли свободных радикалов в формировании повреждающих эффектов. Среди множества свободных радикалов на первом месте по биохимической активности и частоте вовлечения в патогенез различных заболеваний стоит оксид азота. Оксид азота, синтезированный индуцибельной NO-синтазой, принимает участие в формировании воспалительных процессов в желудке, поджелудочной железе, кишечнике [8, 13].

Однако вопросы возникновения, течения и рецидивирования ГЭРБ изучены недостаточно, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований [5–7, 9, 15].

Основной **целью** настоящей работы явилась разработка диагностических и прогностических критериев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных различных возрастных групп на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических данных.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 170 больных ГЭРБ. Среди них было 90 пациентов молодого возраста (18–23 года) — 35 с катаральной и 55 с эрозивной формой заболевания; 80 пациентов среднего возраста (45–59 лет) — 30 с катаральной и 50 с эрозивной формой ГЭРБ. В контрольные

группы входили больные хроническим геликобактерным гастритом (30 — молодых, 20 — средней возрастной группы) и 15 практически здоровых лиц молодого возраста.

Всего в исследовании участвовали 235 человек, у которых изучались клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные показатели. Диагноз ГЭРБ устанавливали по классификационным критериям, принятым в Лос-Анджелесе (1994) и на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме (2001).

Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей общеклиническое обследование, эзофагогастродуоденоскопию, индикаторную гастрохромоскопию с 0,3% водным раствором конго-рот, внутрипищеводную и внутрижелудочную pH-метрию, морфологическое исследование биоптатов кардиального отдела пищевода и антрального отдела желудка, верификацию *H. pylori* в желудке с помощью гистохимического метода и уреазного теста, специфические иммуногистохимические, морфометрические методы исследования эпителиальных клеток кардиального отдела пищевода и антрального отдела желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, электронную микроскопию. При наличии прекардиальной боли у лиц среднего возраста осуществляли электрокардиографическое исследование с последующей велоэргометрией.

Клинико-морфологическое обследование проводили при поступлении пациентов в стационар до начала терапии. Наблюдение в период лечения осуществлялось с целью выявления экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на эпителизацию эрозий пищевода. Результаты обработаны статистически: определялись средние значения, ошибка, доверительный интервал. При сравнении средних показателей между различными группами использовали *t*-критерий Стьюдента, точность построения моделей проверялась по критерию Фишера. Между параметрами оценивались корреляционные связи.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая картина ГЭРБ в молодом возрасте характеризовалась типичным симптомокомплексом (боль в эпигастриальной области, усиливающаяся после еды, изжога), реже — внепищеводными проявлениями. У пациентов среднего возраста в отличие от молодых чаще отмечались боль за грудиной, отрыжка, дисфагия и в половине случаев внепищеводные проявления, в основном со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сопоставление факторов, приводящих к развитию заболевания (питание, курение, прием алкоголя, дуоденогастральный рефлюкс, избыточная масса тела, сопутствующая патология) позволяет

высказать мнение, что они являются общими аутопатогенными факторами, каждый из которых не имеет самостоятельного значения в формировании ГЭРБ, или они встречаются гораздо реже, чтобы независимо определять формирование патологии. Вероятно, их суммация способствует появлению и прогрессированию ГЭРБ [7, 9, 16].

Вместе с тем 43,7–48,6% обследованных молодого возраста с различными проявлениями болезни имели дефицит массы тела, а у каждого пятого отмечалась гипотрофия. Дефицит массы тела у лиц данной группы коррелировал с выявлением недостаточности кардии и наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. На этом основании можно предположить, что развитие слабости нижнего пищеводного сфинктера в одинаковой степени связано с дистрофическими изменениями общего характера, возникающими при дефиците массы тела.

Предпринятая нами попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать характер поражения *слизистой оболочки* (СО) пищевода, не увенчалась успехом. Дифференциация достигается только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования.

Эндоскопическая картина в пищеводе у обследованных больных варьировала от гиперемии и отека СО при катаральной форме заболевания до эрозивного эзофагита преимущественно «А–В» степени у лиц молодого возраста и «В–С» степени в средней возрастной группе.

Полученные результаты внутрипищеводной и внутрижелудочной рН-метрии подтверждают общепринятую точку зрения о важной роли закисления дистального отдела пищевода в генезе ГЭРБ. Так, по мере снижения уровня рН в нижней части пищевода отмечается трансформация катаральных изменений в эрозивные. Однако у большинства больных с катаральной и эрозивной формами ГЭРБ значения внутрипищеводной рН не были ниже 4,0. В связи с этим можно предположить, что в развитии болезни имеет значение не только уровень кислотности в нижней части пищевода, но и длительность закисления – частота рефлюксов в течение суток.

Морфологически катаральный эзофагит проявлялся отеком, лимфоплазмочитарной инфильтрацией, реже – полнокровием СО пищевода, стазом крови в сосудах, расширением венул. Среди особенностей у лиц молодого возраста можно выделить дистрофические явления в поверхностных слоях эпителия нижней трети пищевода, отсутствие в нем атрофических и диспластических изменений. Морфологическим отличием катарального эзофагита в средней возрастной группе служили очаги метаплазии эпителия кардиального типа (у 26,7% больных), а также более глубокие

дистрофические изменения эпителия нижней трети пищевода, главным образом в его среднем слое.

При эрозивной форме ГЭРБ специфика морфологических данных состояла в повреждении глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя, что проявлялось отеком, кровоизлияниями и дистрофическими изменениями эпителия. При этом в средней возрастной группе дистрофические изменения в базальных отделах эпителия пищевода наблюдались достоверно чаще, чем в молодом возрасте.

Морфологическое исследование СО дистального отдела пищевода свидетельствовало о выраженных процессах замещения нормального плоского эпителия цилиндрическим кардиального типа у больных среднего возраста с эрозивной формой ГЭРБ. У одного пациента с продолжительностью заболевания более 10 лет выявлены очаги тонкокишечной метаплазии. Это подтверждает общепринятую точку зрения о том, что для формирования пищевода Баррета при ГЭРБ необходимо длительное время – десятилетия болезни [1, 8].

Результаты эндоскопического и морфологического исследований указывали на наличие хронического гастрита и дуоденита у подавляющего большинства обследованных. Причем если у пациентов молодого возраста с ГЭРБ преобладал поверхностный гастрит, то в средней возрастной группе гастроэзофагеальный рефлюкс был ассоциирован с гастритом, сопровождавшимся явлениями атрофии.

При гистобактериоскопическом исследовании экспансия *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка определялась у 65,7–73,3% больных катаральным и у 81,8–84% больных эрозивным эзофагитом молодого и среднего возраста. В связи с доминированием во всех возрастных группах диффузного геликобактерного гастрита можно предположить, что инфекция *H. pylori*, индуцируя иммунное воспаление с развитием пангастрита, имеет важное значение в формировании моторно-эвакуаторных нарушений верхнего этажа пищеварительного тракта.

Антральный отдел желудка является регулятором функций верхних отделов ЖКТ, так как содержит эндокринные клетки, секретирующие наиболее важные гормоны и биогенные амины человеческого организма, влияние которых на функцию пищевода и желудка многогранно. Они участвуют в нервной регуляции, в трофических процессах, регенерации и пролиферации [2].

У пациентов средней возрастной группы с катаральной формой, в отличие от лиц молодого возраста, ГЭРБ ассоциирована с гиперплазией клеток слизистой антрального отдела желудка и пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу (табл. 1, рис. 1 и 2).

Для эрозивной формы ГЭРБ также типично нарушение количественной характеристики и функ-

Таблица 1

Количественная характеристика клеток пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1 и NO-синтазе, у обследованных больных

Группа больных	Клетки	
	эндотелин-1-иммунопозитивные	NO-иммунопозитивные
Молодого возраста с хроническим гастритом, n=30	29,4±3,5	40,5±4,3
Среднего возраста с хроническим гастритом, n=20	31,3±3,9 [#]	44,2±3,7 [#]
Молодого возраста с катаральным эзофагитом, n=35	25,2±2,7	46,2±5,6
Среднего возраста с катаральным эзофагитом, n=30	43,5±3,8 ^{*#}	58,3±3,2 ^{*#}
Молодого возраста с эрозивным эзофагитом, n=55	30,3±3,2	48,5±4,5
Среднего возраста с эрозивным эзофагитом, n=50	57,4±3,0 ^{**#}	76,2±4,1 ^{**#}

Примечание. Расчеты приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода; * — показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных хроническим гастритом (p<0,05); ** — достоверные различия со значениями в группах больных хроническим гастритом и катаральной формой ГЭРБ; # — показатели в группах больных молодого возраста имеют достоверные различия со значениями у больных среднего возраста (p<0,05).

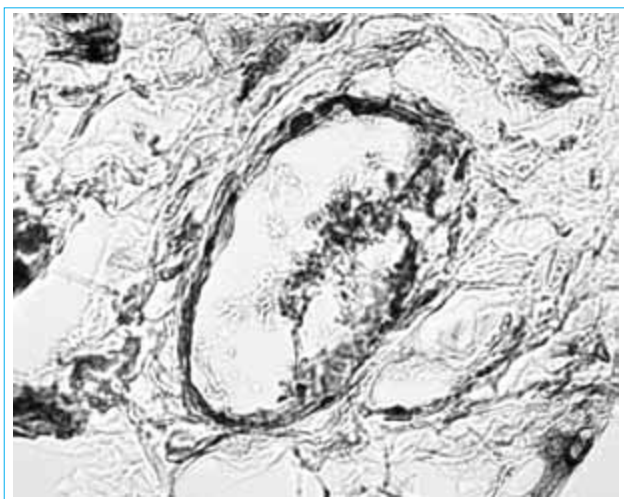


Рис. 1. Пищевод. Катаральный эзофагит. NO-иммунореактивные клетки локализуются в основном в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, ×400

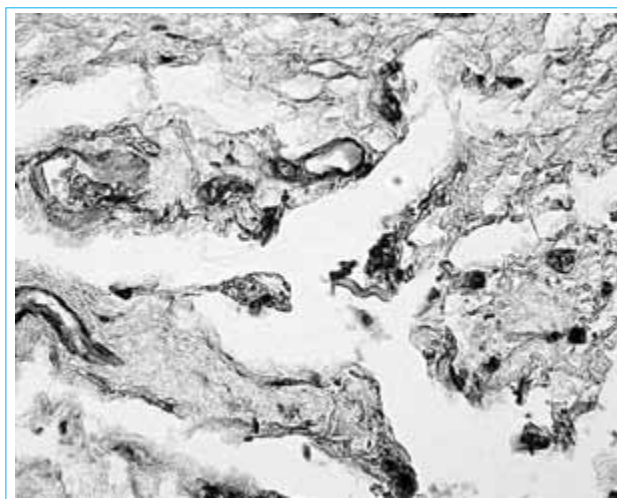


Рис. 2. Пищевод. Катаральный эзофагит. Эндотелин-иммунореактивные клетки локализуются как в железах слизистой оболочки, так и в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, ×400

циональной активности указанных клеток, достоверно более значимое по сравнению с показателями при катаральной форме заболевания. При этом в молодом возрасте ГЭРБ характеризуется гиперплазией клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, а в средней возрастной группе эрозивные изменения в пищеводе развиваются на фоне увеличения их количественной плотности как в желудке, так и в пищеводе (табл. 2, рис. 3 и 4).

Среди множества свободных радикалов на первом месте по биохимической активности и частоте вовлечения в патогенез различных заболеваний стоит оксид азота. По-видимому, гиперплазия NO-синтаз-продуцирующих клеток пищевода, выявленная только у пациентов среднего возраста, может лежать в основе возрастных изменений в пищеводе.

При анализе связей между клиническими признаками ГЭРБ (характером болевого синдрома, диспептическими нарушениями) и количественными характеристиками изучаемых клеток установлены корреляции между наличием рефлексорных приступов стенокардии и количеством клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 у пациентов средней возрастной группы ($r=0,665$ и $0,718$ соответственно при катаральной и эрозивной формах ГЭРБ).

Гиперплазия эндотелин-1-продуцирующих клеток у пациентов среднего возраста и их связь с наличием болевого синдрома за грудиной позволяют предположить, что нейроэндокринные нарушения, наряду с висцеро-висцеральными рефлексиями, являются одним из механизмов формирования коронаростазов на фоне гастроэзофагеального

Таблица 2

Количественная характеристика клеток желудка, содержащих эндотелин-1 и иммунопозитивных к NO-синтазе, у обследованных больных

Группа больных	End ₁ -клетки	NO-иммунопозитивные эпителиоциты
Молодого возраста с хроническим гастритом, $n=30$	$22,1 \pm 1,0$	$9,3 \pm 0,9$
Среднего возраста с хроническим гастритом, $n=20$	$27,5 \pm 1,5^{\#}$	$14,8 \pm 1,0^{\#}$
Молодого возраста с катаральным эзофагитом, $n=35$	$29,3 \pm 1,5^*$	$16,7 \pm 0,8^*$
Среднего возраста с катаральным эзофагитом, $n=30$	$37,2 \pm 2,3^{\#*}$	$24,5 \pm 1,6^{\#*}$
Молодого возраста с катаральным эзофагитом, $n=55$	$44,3 \pm 2,1^{**}$	$27,3 \pm 1,4^{**}$
Среднего возраста с катаральным эзофагитом, $n=50$	$51,4 \pm 2,8^{**\#}$	$41,4 \pm 1,9^{**\#}$

Примечание. То же, что в табл. 1.

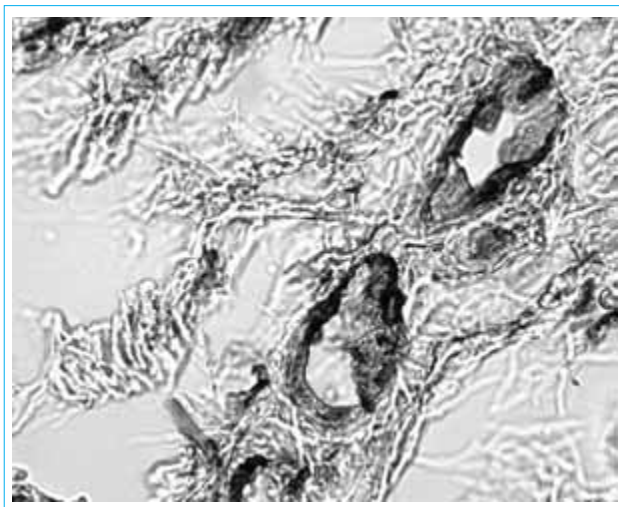


Рис. 3. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммуно-реактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

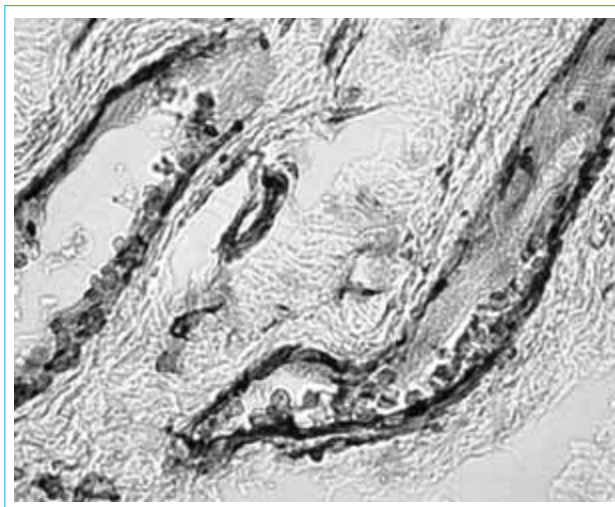


Рис. 4. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Эндотелин-иммунореактивные клетки в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

рефлюкса. Таким образом, обнаруженные изменения нейроэндокринных клеток могут являться одним из путей формирования синдрома взаимного отягощения при сочетании ГЭРБ и ишемической болезни сердца.

Выявлена также прямая зависимость между значениями внутрипищеводного pH и количеством клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу ($r=0,625$ и $0,680$ при катаральной форме ГЭРБ, $0,658$ и $0,693$ при эрозивной форме соответственно в группах больных молодого и среднего возраста). Отмечено, что у пациентов среднего возраста глубина и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода коррелировала с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r=0,646$).

В связи с этим можно полагать, что избыток NO-синтазы клеток пищевода и желудка и гиперпродукция оксида азота прямо или опосредованно ведут к нарушению моторной деятельности ЖКТ, способствуют закислению в дистальном отделе пищевода и дистрофическим изменениям его эпителия.

Больные с эрозивной формой ГЭРБ обследованы нами в динамике лечения, проводившейся под эндоскопическим контролем. При этом отмечено, что эпителизация эрозий пищевода у лиц среднего возраста происходила достоверно продолжительнее, чем у молодых пациентов.

Результаты статистического анализа позволили выделить среди экзогенных и эндогенных факторов, оказывающих негативное влияние на сроки репарации эрозий пищевода в группе обследованных молодого возраста, — число клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу ($r=0,587$), в группе среднего возраста — количественную плотность клеток пищевода и желудка, продуцирующих NO-синтазу ($r=0,687$, $0,618$). Очевидно, гиперпродукция патологической NO-синтазы при гиперплазии указанных клеток, определяя глубину и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода, ведет к более длительному заживлению эрозивных дефектов.

Таким образом, основными патогенетическими факторами в развитии катаральной формы ГЭРБ в молодом возрасте можно считать: хронический

гастрит, ассоциированный с *H. pylori*; недостаточность кардиального сфинктера, тесно связанную с пониженным питанием; длительный контакт кислого содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе из-за нарушений моторной функции пищевода на фоне гиперплазии клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

Катаральная форма ГЭРБ у лиц среднего возраста формируется на фоне гастрита с явлениями атрофии, ассоциированного с *H. pylori*, контаминации *H. pylori* дистального отдела пищевода в очагах желудочной метаплазии, дисфункции моторики верхних отделов пищеварительной трубки на фоне гиперплазии клеток и пищевода, и желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

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

Следовательно, ГЭРБ формируется на фоне значительных атрофических и воспалительных изменений со стороны СО желудка. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают

десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера, являющуюся ведущей причиной заболелания.

Выводы

1. ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным дефектом регуляции моторики желудочно-кишечного тракта.

2. Развитие ГЭРБ у пациентов всех возрастных групп наблюдается на фоне гастрита с гиперплазией эпителиоцитов желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, что, вероятно, генетически детерминировано.

3. Гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в антральном отделе желудка создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе.

4. В возрастном аспекте воспалительные и дистрофические изменения усугубляются и наблюдается тотальное нарушение нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта, что определяет формирование внепищеводных проявлений ГЭРБ и оказывает негативное влияние на сроки репарации эрозивных изменений пищевода.

Список литературы

1. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-изд, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 208 с.
1. Gastroenterology: Clinical guidelines / ed.: V.T. Ivashkin. — 2nd revised and corrected edition. — М.: GEOTAR-Media, 2009. — 208 p.
2. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 480 с.
2. Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Practical gastroenterology. — М.: Medical news agency, 2010. — 480 p.
3. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов. МРЖ. — 2004. — № 23. — С. 1344–1348.
3. Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Non-erosive reflux disease from standpoints of modern gastroenterology: clinical features and effect on quality of life of patients. MRJ. — 2004. — N 23. — P. 1344–1348.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Трухманов А.С. и др. Положительный опыт применения антацида Маалокс у больных с впервые выявленной неэрозивной рефлюксной болезнью // Рус. мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 50–55.
4. Mayev I.V., Samsonov A.A., Trukhmanov A.S., et al., Positive experience of application of antacid Maalox at patients with initially diagnosed non-erosive reflux disease // Rus. med. zhurn. — 2008. — N 2. — P. 50–55.
5. Bamimore A, Budzikowski AS. Gastroesophageal reflux disease — Another risk factor for atrial fibrillation? Cardiology. 2012 Jan 19; 120 (4):185–6.
6. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. Int J Otolaryngol. 2012;646901.
7. Beattie ZT, Hagen CC, Hayes TL. Classification of lying position using load cells under the bed. Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc. 2011 Aug; 2011:474–7.
8. Caygill CP, Royston C, Charlett A, et al. Barrett's, blood groups and progression to oesophageal cancer: is nitric oxide the link? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Sep; 23(9):801–6.
9. Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. Gastroenterology. 2012 Jan 11:324–7.
10. Frootan M, Choobtashani S, Azargashb E, et al. Non-erosive reflux disease compared with erosive esophagitis with regards to acid reflux and symptom patterns. Turk J Gastroenterol. 2011 Oct; 22 (5):464–71.
11. Lee KJ. Obesity and functional gastrointestinal disorders. Korean J Gastroenterol. 2012 Jan 25; 59 (1):1–7.
12. Lukás K, Zák A. Therapy of the gastroesophageal reflux disease-state of the art. Vnitr Lek. 2009 Oct; 55 (10):949–54.
13. Pawlik M, Pajdo R, Kwiecien S, et al. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. J Physiol Pharmacol. 2011 Feb; 62 (1):75–86.
14. Slomiany BL, Slomiany A. Endothelin-1-dependent leptin induction in gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori lipopolysaccharide. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Nov 4; 336 (4):1106–11.
15. Storr M. Therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD). Med Monatsschr Pharm. 2011 Dec; 34 (12): 446–54; quiz 455–6.
16. Zhong guo Zhong, Xi Yi Jie, He Za Zhi. Consensus on gastroesophageal reflux disease by Integrative Medicine (2010). 2011 Nov; 31 (11):1550–3.