

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-07

Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии

М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук², Д.В. Балашов¹, И.М. Кветной³¹Самарский военно-медицинский институт,²Самарский государственный медицинский университет,³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии)

The refractory form of gastroesophageal reflux disease: clinical and endoscopic, functional and morphofunctional criteria

M.A. Osadchuk, A.M. Osadchuk, D.V. Balashov, I.M. Kvetnoy

Цель исследования. Оценить активность клеток диффузной эндокринной системы пищевода у больных с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследованы 23 пациента с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (РФГЭРБ), 100 больных ГЭРБ, у которых лечение было эффективным, в том числе 60 с неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ (НФГЭРБ) и 40 с эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ), и 14 пациентов с пищеводом Баррета (ПБ). Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим геликобактерным гастритом и 20 практически здоровых лиц. Иммуногистохимическим методом определялось содержание нейроэндокринных клеток слизистой оболочки пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53.

Результаты. В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, сек-

Aim of investigation. To estimate activity of cells of diffuse endocrine system of the esophagus at patients with refractory form of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Material and methods. Twenty three patients with the refractory form of gastroesophageal reflux disease (RFGERD), 100 patients of GERD who responded to treatment, including 60 of those with non-erosive form of endoscopically positive GERD (NFGERD), 40 — with erosive form of GERD (EFGERD) and 14 patients with Barret's esophagus (BE) were investigated. Groups of comparison included 30 patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis and 20 generally healthy patients. Contents of nephro-endocrine cells in mucosa of the esophagus, producing nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin, neurotensin and p53 was determined by immunohistochemical method.

Results. In contrast to NFGERD and EFGERD, at RFGERD higher grade of hyperplasia of esophageal neuroendocrine cells secreting neurotensin, and esophageal epithelial cells expressing p53 was observed.

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой усовершенствования врачей Самарского военно-медицинского института. Контактная информация для переписки: osadchuk.mikhail@yandex.ru; 443099, г. Самара, улица Пионерская, 22

Осадчук Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета. Контактная информация для переписки: maxlife2004@mail.ru; 443099, г. Самара, улица Чапаевская, 89

Балашов Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, докторант кафедр фтизиатрии Саратовского государственного медицинского университета и кафедры усовершенствования врачей Самарского военно-медицинского института. Контактная информация для переписки: d-balashov@yandex.ru; 410012, г. Саратов, улица Большая Казачья, 112

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Контактная информация для переписки: kvetnoy48@mail.ru; 197110, г. Санкт-Петербург, Проспект Динамо, 3

ретирующих нейротензин, и эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Выводы. Нарушения функциональной активности нейроэндокринных клеток слизистой оболочки пищевода, вырабатывающих нейротензин, и эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53, могут служить фактором, способствующим формированию рефрактерных форм ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диффузная нейроэндокринная система.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1, 6]. По данным различных авторов, 40–50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу — основной симптом ГЭРБ, купируемый приемом антикислотных препаратов [4]. У ряда пациентов с ГЭРБ использование только одних ингибиторов секреции соляной кислоты не приводит к купированию симптомов изжоги, что послужило появлению термина «рефрактерная» ГЭРБ [7, 10].

Единого определения *рефрактерной формы ГЭРБ* (РФГЭРБ) не существует. Заслуживает внимания точка зрения, что к данной форме заболевания необходимо относить больных, у которых сохраняются клинические проявления рефлюкс-эзофагита при лечении *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) в двойной дозе или их комбинацией с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, а при суточном мониторинге не удается достичь желаемого рН и купирования симптомов заболевания [5].

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи и взаимозависимости РФГЭРБ с *пищеводом Баррета* (ПБ) и аденокарциномой пищевода [11].

По современным представлениям ГЭРБ формируется под воздействием многих факторов, но общепризнано, что пусковым механизмом является снижение тонуса *нижнего пищеводно-го сфинктера* (НПС). У большинства больных ГЭРБ несостоятельность НПС реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка, генез которой связан с нарушением нейрогуморальной регуляции [2, 8, 12]. В связи с этим особый интерес представляет изучение роли *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) в возникновении и прогрессировании ГЭРБ [9].

Целью настоящего исследования явилась разработка новых прогностических и диагностических критериев РФГЭРБ на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и функционально-морфологических данных.

Conclusions. Disorders of functional activity of neuroendocrinal cells of esophageal mucosa, producing neurotensin, and epithelial cells of the esophagus expressing p53, can act as a factor promoting development of refractory forms of GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diffuse neuroendocrinal system.

Материал и методы исследования

Всего контингент обследованных включал 187 человек: 23 больных с РФГЭРБ, 100 пациентов с ГЭРБ, у которых лечение ИПП было эффективным (60 с *неэрозивной формой ГЭРБ* — НФГЭРБ, 40 с *эрозивной формой ГЭРБ* — ЭФГЭРБ) и 14 — с ПБ. Группа пациентов с НФГЭРБ была представлена больными с катаральными изменениями дистальной части пищевода. Группу сравнения составили 30 пациентов с *хроническим геликобактерным гастритом* (ХГГ), не ассоциированным с ГЭРБ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвале (Бельгия, 1997) и клинко-эндоскопической классификации ГЭРБ, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994). При классификации пищевода Баррета выделяли короткий и длинный сегменты ПБ, а также использовали Пражскую систему градации С&М (2004) по критериям С (распространенность метаплазии по окружности пищевода) и М (длина максимального участка метаплазии по длине пищевода).

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включающей общеклиническое обследование, внутрипищеводную рН-метрию, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС). При проведении ЭГДС использовался качественный метод оценки типа хлоргидрии — индикаторная хромогастроскопия с 0,3% водным раствором конго-рот. Для рН-метрии применялся автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-система», г. Фрязино). Для диагностики ПБ, после заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода, выполняли хромоэндоскопию с 0,5% водным раствором метиленового синего с последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя.

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при ЭГДС из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см

выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела — на расстоянии 1–2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка.

Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином и эозином. Для идентификации гормонов в нейроэндокринных клетках пищевода использовали моноклональные мышиные антитела фирмы «Novocastra» против НО-синтазы (титр 1:1000), эндотелина-1 (титр 1:500), нейротензина (титр 1:500) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы «CID Research Inc» (титр 1:250). Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышиных антител к маркеру p53 (1:100, «Novocastra»). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$ и цифровые данные пересчитывали на 1 мм² слизистой оболочки пищевода с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Исследования проводили в динамике при поступлении в стационар и спустя 2 мес после начала базового лечения. Все больные ГЭРБ получали антикислотную терапию омепразолом в суточной дозе 40 мг в сутки. В случае отсутствия эффекта пациентам в течение 5–7 дней назначалась двойная доза препарата (80 мг). При отрицательных результатах лечения омепразолом диагностировалась РФГЭРБ и дополнительно назначалась урсодезоксихолевая кислота на ночь в дозе 250 мг. При наличии геликобактерной инфекции в соответствии с Маастрихтским консенсусом III (омепразол 40 мг, кларитромицин 1000 мг и амоксициллин 2000 мг в сутки на протяжении 10 дней) осуществлялась эрадикационная терапия. Полнота эрадикации оценивалась спустя 2 мес.

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

Результаты исследования и их обсуждение

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

из 7 человек, а больные среднего возраста имели избыточную массу тела — 9 (56,3%) из 16 человек.

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

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

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

В противоположность сказанному анализ клинической картины обычного течения ГЭРБ свидетельствует о том, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога, интенсивность которой коррелирует с тяжестью изменений в пищеводе. Предпринятая нами попытка выделить какие-либо патогномичные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинко-эндоскопические варианты ГЭРБ (неэрозивная и эрозивная формы), не увенчалась успехом. Разграничение достигалось только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования.

Пищевод Баррета проявляется клинической симптоматикой ГЭРБ. В то же время у 5 (35,7%) из 14 пациентов ПБ протекал бессимптомно, что определяет необходимость внимательной оценки дистальной части пищевода при проведении эндоскопического исследования по любым показаниям [3].

Таблица 1

Тип кислотопродуцирующей функции желудка
и pH дистального отдела пищевода у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Баррета

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

* Показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ; ** — в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ; *** — в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия (p<0,05).

Таблица 2

Данные обсемененности
слизистой оболочки антрального отдела желудка у обследованных пациентов

Признак	Больные, абс. число (%)			
	НФГЭРБ n=60	ЭФГЭРБ n=40	РФГЭРБ n=23	ПБ n=14
Обсемененность <i>H. pylori</i> антрального отдела желудка:				
I степень	12 (20,0)	7 (17,5)*	7 (30,4)**	6 (42,9)***
II степень	33 (55,0)	17 (42,5)*	4 (17,4)**	1 (7,1)***
III степень	5 (8,3)	16 (40,0)*	—**	—**
нет	10 (16,7)	—*	12 (52,2)**	7 (50,0)**
Проба с мочевиной биоптата СОЖ:				
отрицательная	9 (15,0)	2 (5,0)*	14 (60,9)**	6 (42,9)***
положительная	51 (85,0)	38 (95,0)*	9 (39,1)**	8 (57,1)***

* Показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ; ** — в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ; *** — в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия (p<0,05).

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

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

У всех пациентов морфологические изменения в слизистой оболочке нижней части пищевода сочетались с хроническим гастритом. В группе пациентов с РФГЭРБ достоверно чаще был

выявлен гастрит с умеренной атрофией желез. Активность гастрита, определяемая у больных с РФГЭРБ, была достоверно ниже, чем при НФГЭРБ и ЭФГЭРБ.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов из слизистой оболочки антрального отдела желудка и проба с мочевиной позволили выявить присутствие *H. pylori* только у 11 (47,8%) больных с РФГЭРБ (табл. 2).

Согласно собственным наблюдениям, ПБ развивался у пациентов с часто (два раза и более в год) рецидивирующим течением ГЭРБ, существующей более 5 лет (в среднем 7,65±0,42 года), чаще диагностировался у мужчин — у 8 (57,1%) из 14 больных, имеющих отягощенную наследственность по заболеваниям пищевода — у 5 (35,7%) из 14 человек.

На основании эндоскопического с применением хромоэндоскопии и морфологического исследования длинный сегмент ПБ был выявлен у 4 пациентов (17,4% от общего числа больных с РФГЭРБ), у 10 больных (43,0% от общего числа больных

с РФГЭРБ) обнаружен короткий сегмент ПБ. Необходимо отметить высокую чувствительность и специфичность хромоэндоскопии в диагностике ПБ. Так, при хромоэндоскопии с 0,5% раствором метиленового синего, выполненной 119 пациентам, ложноположительный результат отмечен только в 4 случаях (3,7%).

Изучение компонентов ДЭС позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки пищевода. НФГЭРБ ассоциирована с гиперплазией клеток пищевода, иммунопозитивных к синтазе оксида азота. При этом численность эндотелин-1, мелатонин- и нейротензин-иммунопозитивных эпителиоцитов пищевода у пациентов с НФГЭРБ не отличалась от таковой при хроническом гастрите.

ЭФГЭРБ характеризовалась более выраженными изменениями со стороны клеток, продуцирующих синтазу оксида азота. Ситуация усугублялась повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1, нарушающих кровоснабжение слизистой пищевода с последующим развитием эрозий. Гиперплазия мелатонинсекретирующих клеток при данной форме ГЭРБ свидетельствует о напряженности процессов регенерации, обеспечивающих протекание репаративных процессов при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода (табл. 3). ЭФГЭРБ сопровождалась повышением числа нейроэндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, что подтверждает данные литературы о важной роли последнего в формировании рефлюксных проявлений в пищеварительном тракте. Достоверная разница в количестве и функциональной активности нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих оксид азота, эндотелин-1 и нейротензин при НФГЭРБ и ЭФГЭРБ, подчеркивает как различия, так и наличие тесной патогенетической связи этих форм заболевания.

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

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

При сопоставлении морфометрических показателей изучаемых клеток с данными анамнеза установлено, что частота рецидивирования ГЭРБ коррелирует с числом эндотелин-1 ($r=0,593$)-, NO-синтаз ($r=0,644$)- и нейротензин продуцирующих ($r=0,702$) клеток. При этом зависимости изучаемых показателей от длительности заболевания не отмечено. Можно полагать, что гиперпродукция эндотелина-1, оксида азота и главным образом нейротензина прямо или опосредованно

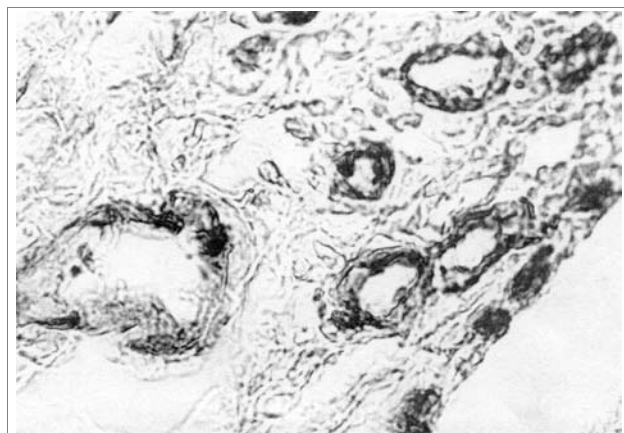


Рис. 1. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Много «зияющих» сосудов с высокой эндотелин-иммунореактивностью в стенках. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

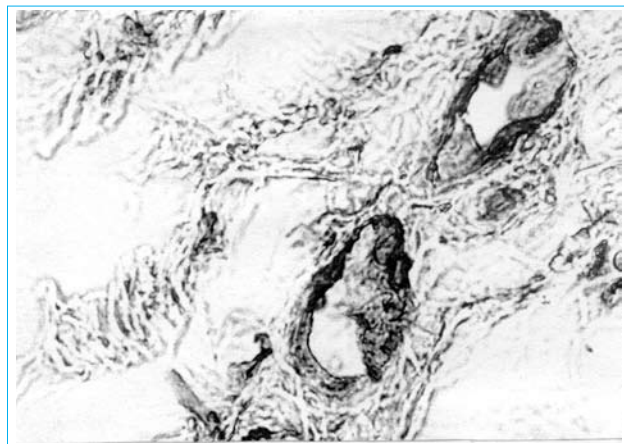


Рис. 2. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

Таблица 3

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

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

Расчеты клеток приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода

* Показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями в группе здоровых; ** — с соответствующими значениями при ХГГ; *** — при НФГЭРБ; **** — при ЭФГЭРБ; ***** — при РФГЭРБ.

Таблица 4

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

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

Расчеты клеток приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода

* — Показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями в группе здоровых; ** — с соответствующими значениями при ХГГ; *** — при НФГЭРБ; **** — при ЭФГЭРБ; ***** — при РФГЭРБ.

способствует снижению тонуса НПС, дисфункции моторной деятельности верхних отделов пищеварительного тракта, усилению кислотно-пептической агрессии в пищеводе и дистрофическим изменениям его эпителия.

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

Для пациентов с ПБ типично повышение числа эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и нейротензину. Наиболее выраженное увеличение числа изучаемых клеток, особенно иммунопозитивных к p53, обнаружено у пациентов с ПБ при дисплазии эпителия (табл. 3 и 4).

Собственные данные свидетельствуют об активном участии клеток ДЭС пищевода и секретируемых ими гормонов, а также биологически активных веществ в эндогенных механизмах регуляции, пролиферации и клеточной гибели. Уменьшение

числа клеток пищевода, продуцирующих мелатонин, при ПБ можно расценивать как истощение процессов адаптации и компенсации нарушенных функций. Дефицит мелатонина, обладающего антипролиферативной активностью, стимулирует избыточную пролиферацию, ингибирует апоптоз, способствует повышенной экспрессии p53 в эпителии пищевода, что сопровождается формированием пищевода Баррета и нарастанием процессов канцерогенеза.

Проведенное через 8 нед от начала терапии исследование основных параметров ДЭС и клеточной пролиферации подтверждает, что только у больных с НФГЭРБ удается достичь нормализации числа и функциональной активности клеток, секретирующих нейротензин, мелатонин, NO-синтазу и эндотелин-1 (см. табл. 4). У остального контингента пациентов, особенно при РФГЭРБ и ПБ, сохраняются выраженные нарушения в системе ДЭС пищевода, что обуславливает наличие остаточной симптоматики и склонность к раннему рецидиву. Сохраняющаяся гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53 при всех формах ГЭРБ и ПБ, даже после двух месяцев терапии указывает на то, что нарушения клеточной пролиферации носят более длительный характер и

регулируются не только ДЭС, но и генетическим аппаратом больного. Это диктует необходимость не только длительной терапии пациентов с ГЭРБ, но и динамического морфологического контроля у лиц с высокими показателями эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Использованная в работе методика регрессионного анализа позволила оценить клинико-диагностическое значение изученных показателей при различных формах ГЭРБ и ПБ.

Согласно полученным результатам, наиболее значимыми клиническими и инструментальными критериями в разграничении различных форм ГЭРБ и ПБ являются мужской пол, возраст старше 50 лет, наличие изжоги в анамнезе и уменьшение или отсутствие ее в настоящее время, длительность заболевания более 5 лет, частота рецидивирования ГЭРБ 2 раза и более в год, наследственная предрасположенность по заболеваниям пищевода, наличие эзофагита степени C–D, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Важная роль в возникновении и прогрессировании ГЭРБ и ПБ принадлежит ДЭС, в частности эндокринным клеткам слизистой оболочки пищевода, секретирующим NO-синтазу, эндотелин-1, нейротензин и мелатонин. Гиперплазия и гиперфункция указанных эндокринных клеток сопро-

вождаются высокой экспрессией эпителиальными клетками пищевода регуляторного пептида p53, что способствует формированию ПБ.

Выводы

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

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

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

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., 2005. — 30 с.
2. 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.
3. Abdel-Latif M.M., Duggan S., Reynolds J.V., Kelleher D. Inflammation and esophageal carcinogenesis // Curr. Opin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 334–342.
4. Dent J., Armstrong D., Delaney D.C. Symptom evaluation in reflux disease: Proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1–65.
5. Fujiwara Y., Higuchi K., Yamamori K. et al. Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients // Nippon Rinsho. — 2004. — Vol. 62, N 8. — P. 1510–1515.
6. Lee K.M., Lee J.S., Jung H.S. et al. Late reactivation of sonic hedgehog by *Helicobacter pylori* results in population of gastric epithelial cells that are resistant to apoptosis: Implication for gastric carcinogenesis // Cancer Lett. — 2009. — Vol. 18. — P. 345–351.
7. Park W., Vaezi M.F. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2005. — Vol. 7, N 3. — P. 182–189.
8. Richter J.E. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: Acid, weak acid and bile // Am. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 8. — P. 63–69.
9. Solaymani-Dodaran M., Logan R.F.A., West J. et al. Risk of esophageal cancer in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1070–1074.
10. Vaezi M.F. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 6. — P. 981–988.
11. Velasco M.J., Ortiz V., Ponce J. Gastroesophageal reflux disease refractory to esomeprazole // Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 65–77.
12. Wojtuś S., Gil J., Jatocha Ł. et al. Gastroesophageal reflux disease — diagnosis and management // Pol. Merkur. Lekarski. — 2009. — Vol. 155. — P. 512–516.