

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-092

Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни¹

А. Симон

(Констанц, Германия)

Pathogenic role of hydrochloric acid in gastroesophageal reflux disease

A. Simon

Цель. Показать роль соляной кислоты в возникновении изменений в слизистой оболочке пищевода у больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Последние данные литературы. Данные различных исследований свидетельствуют о повреждающем действии соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, окислительного стресса на слизистую оболочку пищевода, что приводит к развитию ГЭРБ.

Заключение. В возникновении болевых ощущений у больных ГЭРБ может играть роль как непосредственное действие соляной кислоты на поврежденную слизистую оболочку (при эрозивной форме), так и повышенная чувствительность слизистой оболочки к действию соляной кислоты (при неэрозивной форме).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, соляная кислота, висцеральная гиперчувствительность.

The aim. To show the role of hydrochloric acid in development of esophageal mucosa changes in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Recent literature data. Data of various studies testify the damaging effect of hydrochloric acid, pepsin, bile acids, oxidative stress on mucosa of esophagus that results in development of GERD.

Conclusion. Development of painful sensations in patients with GERD can be related to direct action of hydrochloric acid on damaged mucosa (at erosive form), and hypersensitivity of mucosa to hydrochloric acid (at non-erosive form).

Key words: gastroesophageal reflux disease, hydrochloric acid, visceral hypersensitivity.

Уже более 3000 лет люди испытывают клинические проявления диспепсии, которые пытаются устранить, принимая различные вещества, способствующие нейтрализации соляной кислоты. В Греции для этой цели использовали антациды, в Китае — порошок жада, в Египте — карбонаты. Кислотозависимые заболевания могли оказывать определенное влияние даже на ход исторических событий. Ярким примером служит судьба Александра Македонского, который

скончался от осложнений язвенной болезни после бурного застолья в Персеполесе.

Сейчас язвенная болезнь постепенно утратила свою лидирующую роль среди гастроэнтерологических заболеваний, уступив это место *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Еще в начале 90-х годов прошлого века можно было задать вопрос: что, собственно говоря, представляет собой эта патология? Сегодня же наряду с сахарным диабетом ГЭРБ вошла в число наиболее распространенных заболеваний XXI в. Нередко она протекает с внепищеводными проявлениями (фарингитом, ларингитом, некардиальными болями в грудной клетке, приступами бронхиальной

¹ Доложено на сессии Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов (Москва, 20 октября 2007 г.).

астмы), сопровождается серьезными осложнениями.

Эпидемиология кислотозависимых заболеваний в последние годы существенно изменилась. Параллельно с уменьшением инфицированности населения бактериями *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) значительно снизилось (по крайней мере, в развитых странах) и число больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Одновременно увеличилась распространенность ГЭРБ (возможно, в результате уменьшения частоты *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита, приводящего к снижению секреции соляной кислоты, а также за счет уменьшения образования аммиака после уничтожения этих бактерий). ГЭРБ в настоящее время является наиболее частым кислотозависимым заболеванием, причем его распространенность продолжает расти. Другие причины увеличения заболеваемости ГЭРБ связаны с изменением образа жизни населения. Избыточная масса тела, физический и психический стресс служат факторами риска возникновения клинических симптомов ГЭРБ, эрозивных поражений пищевода, аденокарциномы пищевода и др.

Известен целый ряд факторов, защищающих слизистую оболочку желудка от действия соляной кислоты. Слизистая оболочка пищевода такими факторами не обладает. Между клетками многослойного плоского эпителия его слизистой оболочки нет плотного соединения, которое препятствовало бы проникновению соляной кислоты во внеклеточное пространство. Клетки плоского эпителия пищевода связаны между собой так называемыми десмосомами.

Как показывают результаты мониторингирования внутрипищеводного pH, эпизоды кислотного гастроэзофагеального рефлюкса могут наблюдаться и в физиологических условиях, однако они кратковременны (пребывание соляной кислоты в пищеводе не более 5–8 с). Координированное сокращение и раскрытие нижнего пищеводного сфинктера приводит к тому, что попавшая соляная кислота быстро эвакуируется обратно в желудок и одновременно нейтрализуется слюной и бикарбонатами.

У больных ГЭРБ секреция соляной кислоты может оставаться нормальной, но механизмы защиты существенно ослабляются. Давление в нижнем пищеводном сфинктере снижается с 20 до 5 мм рт. ст. Продолжительность задержки кислого рефлюктата в пищеводе увеличивается, перистальтика последнего, направленная на удаление попавшего в него содержимого обратно в желудок (пищеводный клиренс), нарушается. Дополнительными неблагоприятными факторами, способствующими более длительному контакту соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода, служат замедленное опорожне-

ние желудка и наличие диафрагмальной грыжи. Непосредственное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывают соляная кислота, пепсин и желчные кислоты.

Высказывалось предположение, что слюна, выделяющаяся в большом количестве во время еды, вместе с такими компонентами пищи, как белки, способна оказывать выраженное нейтрализующее действие в отношении вырабатываемой в желудке соляной кислоты. Однако не вызывает никаких сомнений то обстоятельство, что эпизоды кислотного рефлюкса, сопровождающиеся соответствующими клиническими симптомами, возникают нередко как раз после приема пищи. Причина подобного постприандиального закисления остается во многом неясной: если при этом в антральном отделе желудка показатели pH повышаются до 4,7, то в кардиальном они принимают значения 1,6, а в пищеводе сохраняются в пределах 3,0, т. е. на том уровне, когда пепсин становится полностью активным.

Область перехода между дистальным отделом пищевода и желудком является очень чувствительной зоной по отношению к действию соляной кислоты. Чтобы по возможности предотвратить последствия физиологического гастроэзофагеального рефлюкса, необходимы не только нормальная перистальтика пищевода в сочетании с достаточной выработкой слюны, но и четкая координация между его внутренним сфинктером и диафрагмой, позволяющая максимально уменьшить продолжительность контакта слизистой оболочки с соляной кислотой. Появление диафрагмальной грыжи ведет к нарушению этой координации и способствует развитию ГЭРБ.

Зона между дистальной частью пищевода и кардией является важной еще и потому, что она, как выразился К. McColl (Шотландия), служит «местом химической войны», где разворачиваются процессы, в которых участвуют нитриты. Слюна содержит высокую концентрацию нитритов, которая достигается благодаря рециркуляции эндогенно образующихся нитратов и их обратному поступлению в слюнные железы. Во время глотательных движений нитриты попадают в желудок. При нейтральных значениях pH они остаются относительно стабильными, но в кислой среде превращаются в нитрозирующие соединения (нитрозилроданид). Эти химические процессы запускаются при первом контакте слюны с соляной кислотой в зоне перехода дистальной части пищевода в кардию.

В современных условиях в пище человека отмечается очень большое содержание нитратов. Они всасываются в тонкой кишке, после чего 25% поступивших в организм нитратов накапливается в слюнных железах. Бактерии, находящиеся на поверхности языка, восстанавливают выделяющиеся со слюной нитраты в нитриты.

При отсутствии гастроэзофагеального рефлюкса контакт слюны с соляной кислотой происходит в субкардиальном отделе желудка, у больных ГЭРБ зона контакта перемещается в дистальный отдел пищевода.

Важным защитным компонентом в этих химических процессах выступает аскорбиновая кислота (витамин С), выделяющаяся против градиента концентрации в просвет антрального отдела желудка. Аскорбиновая кислота конкурирует с вторичными аминами за нитритообразующие вещества и превращает их в оксид азота (известное эндогенное соединение).

Зона перехода проксимального отдела желудка в дистальный отдел пищевода представляет собой настоящее «поле битвы», на котором взаимодействуют все факторы, способные повреждать слизистую оболочку пищевода. Главными из них являются соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, приобретающие в кислой среде агрессивные свойства, а также окислительный стресс. Возникающие при этом патофизиологические нарушения ведут к морфологическим изменениям слизистой оболочки, развитию метаплазии и дисплазии эпителия. Лучше всего изучена перестройка многослойного плоского эпителия пищевода, чувствительного к соляной кислоте, в цилиндрический эпителий, устойчивый к действию кислоты (пищевод Баррета), на фоне которой повышается риск развития аденокарциномы пищевода.

В последние годы были проведены исследования, имевшие целью более глубокое изучение механизмов указанной перестройки. Чтобы их изложение было более ясным, остановимся на биохимических процессах, связанных с репликацией ДНК. Репликативный аппарат в клетках млекопитающих имеет бактериальное происхождение. Бактериальный геном представлен в виде кольца и, таким образом, легко считывается в любом месте. В свою очередь, эукариотический геном имеет форму нити. Процесс репликации может происходить одновременно в нескольких местах, что определяет скорость репликации. Нить матрицы ДНК может, однако, считываться только с конечного участка 3' и не считывается с конечного участка 5', поскольку там находится праймер РНК.

Чтобы имелась возможность считывания с конечного участка 5'', вначале должно произойти удлинение ДНК у конечного участка 3'', которое при этом не должно сопровождаться получением наследственной информации. Этот процесс осуществляется благодаря многократному прикреплению повторных последовательностей TTAGGG, выполняющих роль шарнира. Так происходит считывание последующей нити для удлинения конечного участка 5'. Хотя считывание конечного участка 5', по-прежнему, остается невозможным, отсутствие наследственной информации исключает

какие-либо опасные последствия для клетки. Этот конечный участок 5' теряется во время деления клетки, в результате чего при каждом ее делении теломер становится все короче и короче. Конечный участок 5', несущий наследственную информацию, перестает в итоге быть конечным, благодаря чему возникает возможность его считывания и репликации.

Удлиненный участок ДНК обозначается как теломер, тогда как фермент, отвечающий за его образование и состоящий из белка и РНК, получил название теломеразы.

В соматической клетке активность теломеразы подавлена. При каждом делении клетки часть теломера теряется, поскольку конечный участок 5' не имеет возможности считываться. Если ДНК полностью теряет теломер, то происходит слияние хромосом (конец в конец), клетка становится нестабильной и подвергается апоптозу (программированной гибели). Существует гипотеза, что по длине теломера можно судить о возрасте клетки. Важным представляется тот факт, что в зародышевых и стволовых клетках активность теломеразы не подавлена. Теломер постоянно удлиняется, в связи с чем клетки продолжают жить. Это породило фантастические идеи, что с помощью поддержания активности теломеразы можно предупредить процесс старения и тем самым сохранить вечную молодость. В клетках раковых опухолей отмечается высокая активность теломеразы, благодаря чему обеспечивается их постоянное деление.

При ГЭРБ имеет место длительный контакт слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой и желчными кислотами. И соляная кислота, и желчные кислоты усиливают пролиферацию эпителиальных клеток. Недавно было показано, что эпителиальные клетки дистального отдела пищевода в условиях продолжительного стресса, вызванного действием соляной кислоты, начинают усиленно делиться, причем теломер быстрее укорачивается и эпителиальные клетки быстрее утрачивают свои функции и подвергаются апоптозу. Окислительный стресс, который также наблюдается при ГЭРБ, тоже способствует более быстрому укорочению теломера. В результате происходит гибель клеток многослойного плоского эпителия. Погибшие клетки замещаются пролиферирующими клетками желудочно-кишечного тракта, устойчивыми к действию соляной кислоты. Так возникает метаплазия эпителия и в конечном итоге формируется пищевод Баррета, на фоне которого чаще развивается аденокарцинома пищевода.

Соляная кислота играет и другую роль в развитии процессов метаплазии. Она индуцирует активность циклооксигеназы-2 (COX-2), повышающей синтез простагландинов, которые, в свою очередь, обладают антиапоптотическим

действием, усиливают пролиферацию и тем самым способствуют развитию опухоли.

Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты тормозят активность СОХ-2 и, таким образом, подавляют пролиферацию клеток. Терапевтическое применение этих средств может снизить риск развития аденокарциномы.

В результате более длительного контакта соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода при ГЭРБ естественный барьер, который существует в пищеводе и препятствует действию кислоты, теряет свои защитные свойства. Соляная кислота проникает во внеклеточное пространство, снижая там показатели рН и воздействуя на хемочувствительные болевые рецепторы (ноцицепторы). Одновременно нарушается рефлекторная регуляция функции гладкой мускулатуры пищевода, обеспечивающая его сокращения. Амплитуда перистальтических волн уменьшается, что ведет к замедлению удаления соляной кислоты из пищевода в желудок.

Неблагоприятному воздействию соляной кислоты на поверхность слизистой оболочки препятствуют бикарбонаты. Повреждение последней возникает тогда, когда соляная кислота получает возможность беспрепятственно проникать в ткани. Это происходит в тех случаях, когда нарушается целостность «межклеточного соединительного комплекса» (англ. — *intercellular junctional complex*) и кислота поступает в межклеточное пространство, обуславливая затем снижение внутриклеточного рН, которое, в свою очередь, вызывает торможение активности важных ферментов дыхательной цепи и приводит в конечном счете к гибели клетки. Нарушение ионного равновесия ведет к развитию экстрацеллюлярного отека и последующему воспалению.

Многослойный плоский эпителий пищевода устойчив лишь к небольшому количеству забрасываемого желудочного содержимого. Если повреждающее воздействие рефлюктата превышает возможности защитного барьера слизистой оболочки, возникает ее воспаление. Самые ранние гистологические изменения не видны при эндоскопическом исследовании. Наиболее значимым из них является расширение межклеточного пространства, которое обнаруживается у больных как с эрозивным эзофагитом, так и с неэрозивными формами заболевания.

Вопросы, касающиеся различий между эрозивными и неэрозивными формами ГЭРБ, относятся к дискуссионным проблемам гастроэнтерологии.

При эрозивном эзофагите отмечаются видимые повреждения слизистой оболочки пищевода, а эпизоды изжоги коррелируют с периодами возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Применение ингибиторов протонной помпы дает, как правило, хороший терапевтический эффект.

У больных с неэрозивной формой ГЭРБ наблюдаются те же клинические симптомы, что и при эрозивном эзофагите, однако изменения слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании отсутствуют. Эпизоды изжоги слабо коррелируют с наличием кислотного рефлюкса по данным рН-метрии, а терапия ингибиторами протонной помпы нередко оказывается недостаточно эффективной.

Ряд авторов полагают, что неэрозивная форма ГЭРБ представляет микроскопическую форму эрозивного эзофагита. Существует и другое мнение, согласно которому при неэрозивной форме ГЭРБ, как и при некоторых других заболеваниях (например, синдроме раздраженного кишечника), имеет место первичное нарушение восприятия боли (висцеральная гиперчувствительность). На наш взгляд, обе эти точки зрения не исключают друг друга. Хотя слизистая оболочка остается интактной, в межклеточное пространство может проникнуть количество соляной кислоты, достаточное для того, чтобы вызвать раздражение ноцицепторов и последующее возникновение боли. Физический и психический стресс также способны повысить проницаемость слизистой оболочки для соляной кислоты. Недостаточная эффективность ингибиторов протонного насоса при неэрозивной форме ГЭРБ объясняется в какой-то мере тем, что, несмотря на уменьшение объема межклеточного пространства при применении ингибиторов протонной помпы, висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода по отношению к соляной кислоте на фоне терапии этими препаратами может сохраняться.

Заключение

Взаимоотношения, складывающиеся при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни между клиническими симптомами, макро- и микроскопическими изменениями слизистой оболочки пищевода, ее повышенной проницаемостью и гиперчувствительностью, а также роль соляной кислоты в реализации этих взаимоотношений остаются пока недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.