

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭРОЗИВНОЙ И НЕЭРОЗИВНОЙ ФОРМ**

Осадчук М.А., Липатова Т.Е.

По распространенности среди лиц наиболее трудоспособного возраста и наличию осложнений гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) с полным правом можно отнести к заболеваниям XXI века [2,5]. Общеизвестно, что пусковым механизмом ГЭРБ является слабость нижнего пищеводного сфинктера, вызванная многими внеорганными, органными и местными факторами [2,6]. Вместе с тем, остаются дискуссионными вопросы течения заболевания и его прогноза. Ряд исследователей предлагает рассматривать неэрозивную и эрозивную формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как принципиально различные формы заболевания и по механизмам развития, и по характеру течения [10]. Другие полагают, что неэрозивная и эрозивная формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляют собой последовательные этапы в развитии заболевания [8]. Очевидно, на характер течения ГЭРБ оказывает влияние множество экзогенных и эндогенных факторов, значение которых в формировании эрозивной формы заболевания требует дальнейшего изучения.

Цель исследования разработка новых диагностических критериев клинко-эндоскопических вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе анализа клинических, функциональных и морфологических данных.

Материалы и методы исследования

В работе использованы материалы, полученные при обследовании 150 больных эндоскопически позитивной формой ГЭРБ, из них: 80 пациентов с неэрозивной формой и 70 - с эрозивной формой заболевания. Группу сравнения составили 30 больных хроническим диффузным гастритом, в контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц. Средний возраст обследованных пациентов составил $36,87 \pm 0,60$ лет, здоровых лиц контрольной группы - $33,92 \pm 1,90$ года. Длительность заболевания у большинства обследованных пациентов с ГЭРБ не превышала 5 лет (82,5 и 87,1% соответственно у больных неэрозивной и эрозивной формой ГЭРБ).

Обследование проводили в соответствии с рекомендациями по обследованию и лечению больных ГЭРБ, утвержденными на заседании № 9 секции терапии, гастроэнтерологии и гепатологии Ученого Совета Минздрава России (протокол №36 от 5 марта 2001 года). Больные с эндоскопически позитивным вариантом течения ГЭРБ были разделены на группы согласно классификации, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001) [4]. При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994).

Был применен комплекс методов исследования, включающий эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка, рентгеноскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, индикаторную хромогастроскопию с 0,3% водным раствором конго-рот. Для рН-метрии использовали автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-Система», г.Фрязино).

Материал для гистологического исследования забирали прицельно при эзофагогастродуоденоскопии из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 1-1,5 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела желудка на расстоянии 1-2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином. Для определения *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в слизистой оболочке антрального отдела желудка и пищевода исследовали мазки-отпечатки с поверхности биоптатов, окрашенные по Романовскому-Гимзе. Определение *H.pylori* в биоптатах дополняли уреазным тестом.

Для верификации эпителиоцитов пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину, в качестве первичных антител применяли моноклональные антитела к нейротензину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Поскольку непосредственно молекулу оксида азота иммуногистохимически невозможно идентифицировать в тканях, показателем активности синтеза оксида азота служит присутствие ключевого фермента его синтеза из L-аргинина - NO-синтазы. Эпителиоциты пищевода и желудка, иммунопозитивные к NO-синтазе, изучали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных мышинных антител против NO-синтазы

(Novocastra, титр 1:1000). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$ и цифровые данные пересчитывали на 1 кв.мм. слизистой оболочки пищевода или 0,1 кв.мм слизистой оболочки желудка с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Результаты и обсуждение

Анализ клинической картины ГЭРБ свидетельствует, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога, интенсивность которой коррелирует с тяжестью изменений в пищеводе. Предпринятая нами попытка выделить патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинико-эндоскопические варианты течения ГЭРБ, не увенчалась успехом. Дифференциация достигается только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования.

Эндоскопическая картина в пищеводе у обследованных больных варьировала от участка эритемы слизистой оболочки пищевода с четкой демаркационной линией, ограничивающей его от окружающих тканей, при неэрозивной форме заболевания до эрозивного эзофагита преимущественно «А-В» степени (88,6% случаев) по Лос-Анджелесской классификации. У 11,4% пациентов была верифицирована степень «С» эрозивного рефлюкс-эзофагита. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы обнаружена у 6 (7,5%) пациентов с неэрозивной и у 13 (18,6%) – с эрозивной формой ГЭРБ.

У пациентов с ГЭРБ выявлено достоверное снижение среднего значения внутрипищеводного рН ($5,08 \pm 0,09$ – при неэрозивной форме ГЭРБ; $4,82 \pm 0,07$ – при эрозивной форме ГЭРБ) по сравнению с показателем у практически здоровых лиц ($5,84 \pm 0,08$, $p < 0,05$). Вместе с тем, у большинства больных ГЭРБ значения внутрипищеводного рН не были ниже 4,0. Известно, что в генезе ГЭРБ имеет значение не только уровень кислотности в нижней части пищевода, но и длительность закисления слизистой оболочки пищевода - частота рефлюксов в течение суток [7]. Нами зарегистрировано, что с нарастанием тяжести ГЭРБ увеличивается время с рН в дистальном отделе пищевода ниже 4. Так, если в группе практически здоровых лиц время с рН ниже 4,0, в вертикальном положении составляло 1,8% от общего времени мониторингования, то при неэрозивной форме ГЭРБ этот показатель увеличивался до 8,6%, а при эрозивной форме – до 11,3%.

У больных эрозивной формой ГЭРБ по данным хромогастроскопии преобладала гиперхлоргидрия желудка (61,4%), тогда как среди пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ большинство (55%) имели нормальный уровень кислотопродукции, гиперхлоргидрия выявлена у 40% больных. Можно предположить, что у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ высокая базальная секреция соляной кислоты служит патологической основой закисления нижней части пищевода, являясь ведущим патогенным фактором.

Результаты гистологического исследования биоптатов дистального отдела пищевода свидетельствуют о том, что неэрозивная форма ГЭРБ характеризуется отеком базального слоя, расширением венул, удлинением сосочков эпителия, выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Особенность неэрозивной формы ГЭРБ – дистрофические явления поверхностных слоев эпителия нижней трети пищевода.

Морфологическим отличием эрозивной формы ГЭРБ служили повреждение глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя, отеком и кровоизлияниями, очаги метаплазии цилиндрического эпителия кардиального типа у 45,7% больных. Часто наблюдали пролиферацию клеток базального слоя, занимающего 15-20% эпителиального пласта, гидропическую дистрофию преимущественно среднего и базального слоев эпителия с появлением баллонных клеток, типичных для эзофагита. У большинства пациентов отмечены акантоз и элонгация сосочков, достигающая 50-75% длины эпителия. Нарушение слоистости эпителиального пласта, выраженная десквамация поверхностных слоев эпителия приводили к его истончению с развитием эрозий.

Результаты эндоскопического и морфологического исследований свидетельствуют о наличии хронического гастрита у подавляющего большинства обследованных больных. Неэрозивная форма ГЭРБ – в 67,5%, а эрозивная форма – в 64,3% случаев сочетаются с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *H. pylori* в дистальном отделе пищевода обнаружен у 20% пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и у 24,3% больных с эрозивным эзофагитом. *H. pylori* в пищеводе локализовался, как правило, в участках желудочной метаплазии и был выявлен только у больных с *H. pylori* -ассоциированным гастритом. Статистически значимых корреляций между степенью обсемененности *H. pylori* и выраженностью рефлюкс-

эзофагита не обнаружено. На этом основании можно высказать мнение, что инфекция *H. pylori* служит фоновым фактором формирования ГЭРБ, инициируя развитие хронического гастрита, патогенетически связанного с ГЭРБ.

Неэрозивная форма ГЭРБ ассоциирована с повышением количественной плотности клеток пищевода и антрального отдела желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, тогда как число нейротензин-иммунопозитивных клеток пищевода и желудка не отличается от контрольных значений у больных хроническим гастритом.

Эрозивная форма ГЭРБ характеризуется гипоплазией клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину, и увеличением числа клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, по сравнению со значениями у больных неэрозивной формой ГЭРБ (таблица).

Таблица

Количественная плотность эпителиоцитов пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину и NO-синтазе, у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Группа больных		
	Больные хроническим гастритом, n=30	Больные неэрозивной формой ГЭРБ, n=80	Больные эрозивной формой ГЭРБ, n=70
Антральный отдел желудка (на 0,1 кв.мм. слизистой оболочки)			
Нейротензин-иммунопозитивные клетки	13,4±1,1	12,2±0,9	5,4±0,4**
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	14,8±1,0	23,7±1,3*	32,4±1,3**
Дистальный отдел пищевода (на 1 кв.мм слизистой оболочки)			
нейротензин-иммунопозитивные клетки	87,5±4,8	79,3±5,5	55,2±1,5**
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	44,2±3,7	58,6±5,6*	86,2±1,5**

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных хроническим гастритом ($p < 0,05$); ** - показатели имеют достоверные различия со значениями у больных хроническим гастритом и пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ ($p < 0,05$).

В литературе имеются данные об ингибирующем влиянии оксида азота на моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе и на тонус нижнего пищеводного сфинктера. Известно, что оксид азота является нейротрансмиттером неадренергических-нехолинергических нервов, которые вызывают релаксацию гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта [1,11].

При проведении статистического анализа установлено, что имеется обратная зависимость между значениями внутрипищеводного рН и количеством клеток пищевода, продуцирующих NO-синтазу ($r = -0,58$ и $-0,70$ соответственно в группах неэрозивной и эрозивной формой ГЭРБ, $p < 0,05$). Выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода при эрозивной форме ГЭРБ коррелировала с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Можно полагать, что оксид азота прямо или опосредованно способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, дисфункции моторной деятельности верхних отделов пищеварительной трубки и усилению кислотно-пептической агрессии в пищеводе. Избыток NO-синтазы клеток пищевода и желудка, и, соответственно, гиперпродукция оксида азота, способствуют закислению в дистальном отделе пищевода и дистрофическим изменениям его эпителия.

Нейротензин имеет немаловажное значение в регуляции секреции желудка и моторики гладких мышц верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В экспериментальных работах показано, что нейротензин способен ингибировать секрецию соляной кислоты желудком и повышать давление нижнего пищеводного сфинктера [3,9]. На нашем материале обнаружена обратная корреляция между числом нейротензин-иммунопозитивных клеток пищевода и тяжестью рефлюкс-эзофагита ($r = -0,69$, $p < 0,01$). При эрозивной форме ГЭРБ число нейротензин-иммунопозитивных клеток желудка коррелировало с обнаружением гиперхлоргидрии при хромогастроскопии ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

С помощью регрессионного анализа дана оценка значения изученных показателей в возникновении клинико-эндоскопических форм ГЭРБ. Установлено, что наиболее значимыми факторами развития неэрозивной формы ГЭРБ являются: повышение количественной плотности клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, и, очевидно, связанное с этим снижение внутрипищеводного рН. Наиболее значимыми факторами в формировании эрозивной

формы ГЭРБ служат: гипоплазия клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к нейротензину, повышение количественной плотности клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, гиперхлоргидрия, снижение внутрипищеводного рН.

Выводы

Таким образом, к патогенным факторам при ГЭРБ традиционно относят повышение агрессивности компонентов желудочного сока (гиперхлоргидрию), снижение внутрипищеводного рН, продолжительность контакта слизистой оболочки пищевода с желудочным содержимым, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. ГЭРБ формируется на фоне значительных структурных нарушений в желудке, при условии воспалительных и (или) атрофических изменений со стороны его слизистой оболочки. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера – ведущую причину ГЭРБ.

Развитие неэрозивной формы ГЭРБ сопровождается повышением количественной плотности клеток пищевода и антрального отдела желудка, продуцирующих NO-синтазу, что приводит к нарушению моторной деятельности желудочно-кишечного тракта и снижению внутрипищеводного рН. Вместе с тем, неэрозивная форма ГЭРБ имеет самоограничивающийся характер, и указанные изменения компенсированы барьерной функцией слизистой оболочки пищевода.

Формирование эрозивного рефлюкс-эзофагита происходит на фоне уменьшения числа клеток пищевода и желудка, продуцирующих нейротензин, и гиперплазии клеток пищевода и желудка, продуцирующих NO-синтазу, что вероятно, генетически детерминировано. В результате дисбаланса компонентов диффузной эндокринной системы (нейротензина, оксида азота, возможно, и других) усиливается продукция соляной кислоты, нарушается моторика верхних отделов желудочно-кишечного тракта и в, конечном итоге - повышается кислотно-пептическая агрессия в пищеводе. На фоне извращенной общей и местной гормональной регуляции снижается резистентность слизистой оболочки пищевода с формированием метапластических и дистрофических изменений эпителия. В конечном итоге формируется хронический рецидивирующий воспалительно-дистрофический процесс в слизистой оболочке пищевода.

Следовательно, развитие неэрозивной и эрозивной форм ГЭРБ имеет как общие патогенетические механизмы, так и ряд особенностей, во многом определяющих характер течения заболевания. Ведущим фактором в формировании эрозивной формы ГЭРБ становится нарушение нейрогуморальной регуляции, определяющее значительную активность факторов агрессии и истощающее компенсаторные возможности организма.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000.- N4. - С.16-19.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - N6. -С.18-26.
3. Dekel R., Carraway R.E., Green C. et al. The relationship between the esophageal tissue content of neurotensin and the presence or absence of esophageal inflammation // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol.49, N1. – P.42-47.
4. Fass R., Fenerty B., Vacil N. Nonerosive Reflux Disease – Current Concepts and Dilemmas //Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.96, N2. – P.303–314.
5. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.98, N3 Suppl.-P.S2-7.
6. Kahrilas P.J. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J.Gastroenterol. - 2003. - Vol.98, N3 Suppl.- P.S15-23.
7. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlation and further validation of the Los Angeles classification // Gut. – 1999. – Vol.45. – P. 182-180.
8. McDougall N.I., Johnston B.T., Collins J.S. et al. Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4,5 years after diagnosis // Eur J Gastroenterol Hepatol.–1997.– N9.– P.1161–1167.
9. Pedersen J.H. Neurotensin. Studies on occurrence, release and inhibitory effect upon gastric acid secretion // Dan. Med. Bull. – 1995. – Vol.42, N2. – P.147-154.
10. Quigley E.M., DiBaise J.K. Non-erosive reflux disease: the real problem ingastro-oesophageal reflux disease // Dig Liver Dis. – 2001. – Vol.33, N7. – P.523-527.
11. Tomita R., Tanjoh K., FuJisaki S. et al. Physiological studies on nitric oxide in the lower esophageal sphincter of patients with reflux esophagitis // Hepatogastroenterology. - 2003. - Vol.50, N49. - P.1104.