

На правах рукописи

Кардашева Светлана Станиславовна

**Клиника и морфология
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в процессе лечения ингибиторами
протонной помпы**

Специальность 14.00.47 - гастроэнтерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2007

Работа выполнена в Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

Научный руководитель: **Ивашкин Владимир Трофимович**
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
проректор по учебной работе и заведующий
кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Московского Государственного
Медико-стоматологического университета.

Маев Игорь Вениаминович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением гастроэнтерологии
клиники факультетской терапии и интервенционной
кардиологии имени В.Н. Виноградова
ММА имени И.М.Сеченова

Махов Валерий Михайлович

Ведущая организация:

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко.

Защита состоится « » 2007 г. в ч. на заседании
диссертационного совета Д 208.040.10 при Московской медицинской академии
имени И.М. Сеченова (119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской медицинской
академии имени И.М. Сеченова (117998, г. Москва, Нахимовский пр., д. 49)

Автореферат разослан « » _____ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Эрдес
Светлана Ильинична

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Последние эпидемиологические исследования показывают, что по распространенности ГЭРБ выходит на первые позиции в ряду гастроэнтерологических заболеваний. Самая высокая распространенность изжоги, основного симптома ГЭРБ, отмечается в США: от 17,8% до 25% населения испытывают изжогу хотя бы раз в неделю. В нашей стране распространенность изжоги достаточно высокая: от 8% до 10% жителей России испытывают изжогу не реже одного раза в неделю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь приводит к значительному снижению качества жизни, появлению внепищеводных симптомов, риску осложнений (кровотечение из язв и эрозий, развитие стриктуры и аденокарциномы пищевода), требует длительного лечения. К настоящему времени недостаточно изучены факторы, способствующие развитию эрозивных форм ГЭРБ и ее осложнений, а также оказывающие влияние на эффективность лечения. К серьезным осложнениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни относится метаплазия многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим эпителием, рассматриваемая мировым гастроэнтерологическим сообществом как предраковое состояние. Частота возникновения аденокарциномы пищевода среди больных с кишечной метаплазией эпителия пищевода от 30 до 120 раз выше чем во всей популяции. Изучение возможных факторов риска возникновения метаплазии эпителия пищевода имеет важное значение для разработки профилактики и выявления аденокарциномы пищевода на стадии предрака. Всё вышеизложенное определяет актуальность изучения особенностей разных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и служит предпосылкой для постановки цели и основных задач настоящего исследования.

Цель исследования

Совершенствование диагностики, лечения и профилактики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем изучения клинической картины в сопоставлении с наличием факторов риска, уровнем внутрипищеводного рН, выраженностью морфологических изменений в слизистой пищевода и их динамики на фоне лечения ингибиторами протонной помпы.

Задачи исследования

1. Сравнить выраженность клинических проявлений заболевания у больных с разными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Сопоставить данные pH-метрии, клиника, морфологических изменений при разных стадиях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Изучить апоптоз и пролиферацию в клетках метаплазированного эпителия пищевода на фоне стандартной схемы лечения ингибиторами протонной помпы, в том числе в зависимости от длительности и тяжести гастроэзофагеального рефлюкса.

Научная новизна

В рамках данной работы была проведена комплексная оценка клинических, функциональных и морфологических особенностей различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В результате исследования были определены факторы риска развития эрозивного эзофагита и его осложнений, а также факторы, влияющие на эффективность лечения ингибиторами протонной помпы. Впервые была исследована динамика индексов апоптоза и пролиферации в клетках многослойного плоского и метаплазированного эпителия пищевода на фоне терапии ингибиторами протонной помпы.

Практическая значимость

1. Установлены факторы риска развития эрозивного эзофагита, осложнений у больных ГЭРБ и пищевода Барретта.
2. Изучены факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ: скорость купирования изжоги и заживления эрозий пищевода. Показана эффективность поддерживающей терапии «по требованию».
3. Определено значение индекса апоптоза, пролиферации, экспрессии онкогена p53 для стратификации риска малигнизации в пищеводе Барретта.

Реализация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

Апробация диссертации

Апробация диссертационной работы проведена на научной конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова. Материалы диссертационной работы были доложены на Одиннадцатой Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 11 октября 2005г), Российском Медицинском Форуме-2006 с международным участием «Фундаментальная наука и практика» (Москва, 18 октября 2006г).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития эрозивного эзофагита служат: мужской пол, курение, избыточный вес, ночная изжога, интенсивная изжога. К факторам риска развития язвы и стриктуры пищевода относятся: курение, мужской пол, часторецидивирующее течение заболевания. Факторами риска развития пищевода Барретта выступают: мужской пол, возраст старше 50 лет, курение, рецидивы эрозивного эзофагита один раз в год и чаще, анамнез ГЭРБ более 5 лет.
2. Дисплазия эпителия низкой степени в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода характеризуется сочетанием дисрегенераторных изменений с высокой экспрессией p53, повышением индекса апоптоза и пролиферации. При развитии в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода дисплазии высокой степени и аденокарциномы увеличивается экспрессия p53 и отмечается снижение индекса апоптоза опухолевых клеток.
3. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы (ИПП) сопровождается снижением индекса апоптоза в многослойном плоском эпителии и участках желудочной метаплазии слизистой пищевода и его

возрастанием в участках кишечной метаплазии. Индекс пролиферации на фоне лечения ИПП снижается как в многослойном плоском эпителии пищевода, так и в участках его кишечной метаплазии, что свидетельствует о патогенетическом воздействии ИПП на нарушенные процессы пролиферации и апоптоза у больных с пищеводом Баррета.

4. Быстрота купирования изжоги у больных ГЭРБ при применении ИПП зависит от возраста, выраженности клинических симптомов до начала лечения, наличия избыточной массы тела, степени эзофагита. Сроки эпителизации эрозий зависят от исходной степени рефлюкс-эзофагита.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 232 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, 6 глав собственных наблюдений, выводы, практические рекомендации, список литературы из 155 источников (43 отечественных и 112 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 48 таблицами и 105 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных целей и задач обследовано 88 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 16 практически здоровых лиц контрольной группы. В исследование вошли 48 (54,5%) мужчин и 40 (45,5%) женщин от 16 до 81 года (средний возраст $49,3 \pm 16,4$ лет). Среди них было 22 пациента с неэрозивной формой (НЭРБ) и 66 – с эрозивной формой ГЭРБ. Число больных с единичными эрозиями пищевода составило 19 человек; с множественными эрозиями - 35 человек; с осложнениями ГЭРБ (язва, стриктура) – 12. Пищевод Барретта был выявлен у 12 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Все пациенты находились на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА

им. И. М. Сеченова в период с 2001 по 2004 год. Стационарное и амбулаторное ведение больных осуществлялось совместно с к. м. н. доцентом А.С. Трухмановым.

Пациенты обследованы по единому плану, который предусматривал проведение:

1. подробного расспроса жалоб и анамнеза и общего осмотра пациента, определения индекса массы тела (ИМТ).
2. лабораторных исследований (клинический, биохимический анализ крови, RW, HbsAg, анализ кала на скрытую кровь)
3. инструментальных методов (полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой пищевода, 24-х часовое мониторирование рН в пищеводе и желудке).

На кафедре патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова (зав. кафедрой академик РАН и РАМН, проф. М.А. Пальцев) были проведены следующие исследования:

1. морфологическое исследование на серийных парафиновых срезах биопсийного материала пищевода было выполнено доцентом Склянской О.А., за что автор выражает ей искреннюю признательность.
2. иммуногистохимическое исследование биопсийного материала пищевода было выполнено под руководством профессора Коган Е.А., за что автор выражает ей огромную благодарность.

Автором диссертации было проведено 24-х часовое мониторирование рН в пищеводе и желудке 41 пациенту. Исследование проводилось при помощи компьютерной системы и аппарата «Гастроскан-24» (Исток-Система, Россия) до назначения антисекреторных препаратов. Определяли следующие показатели: суммарное время с рН в пищеводе <4 (в % к общему времени исследования), время с рН <4 в положении лежа (в % к общему времени в положении лежа за исследование), время с рН <4 в положении стоя (в % к общему времени в положении стоя за исследование), число рефлюксов в течение суток продолжительностью более 5 минут, максимальную продолжительность рефлюкса в минутах, суммарное число рефлюксов за сутки, клиренс, индекс De Meester.

Полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка проводилось в целях диагностики грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и характера сужения пищевода при дисфагии.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия проводилась гибким эндоскопом «OlympusXQ -40» натощак до начала лечения и через 4-8 недель на фоне терапии для оценки заживления эрозий. Для характеристики изменений слизистой пищевода применялась модифицированная классификация Савари-Миллера и клиничко-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме. Для морфологического исследования во время эзофагогастродуоденоскопии брали биоптаты из дистального отдела пищевода по схеме: 4 фрагмента, расположенные на 12, 3, 6, 9 часах на 2 см выше Z-линии, а также из отдельных очагов измененной слизистой.

Морфологическое исследование было выполнено 66 пациентам с ГЭРБ до и после лечения. Парафиновые срезы готовили традиционным методом, окрашивали гематоксилином и эозином. Пищевод Барретта диагностировали при выявлении метаплазии кишечного типа.

Иммуногистохимические исследования были проведены на 252 образцах ткани, взятых у 18 больных до и после 4-х недель лечения: 10 пациентов с пищеводом Барретта (3 больных с кишечной метаплазией без дисплазии, 7 пациентов с дисплазией различной степени), 2 больных с аденокарциномой на фоне пищевода Барретта, 6 человек контрольной группы (ГЭРБ). При проведении иммуногистохимических реакций использовались моноклональные мышинные антитела «Dako®» (Дания) к:

1. Ki-67 (клон MIB-1, класс IgG kappa) для исследования индекса пролиферации;
2. Белку p53 (класс – IgG kappa) для косвенной диагностики мутаций гена p53;
3. Цитокератинам 10/13 (клон DE-K13, класс – IgG kappa, молекулярный вес 53 kDa и 56,5kDa) и 8 (клон 35βH11, класс – IgM kappa, молекулярный вес 54 kDa) для определения степени дифференцировки клеток эпителия пищевода.

Для изучения уровня апоптоза эпителиальных клеток пищевода использовали коммерческий набор реагентов ApopDETEK Cell Death Assay System (ENZO).

Всем пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью назначали комплексное лечение, включавшее изменение образа жизни, диету и медикаментозную терапию. Медикаментозная терапия проводилась ингибиторами протонной помпы (ИПП) в соответствии с рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации в течение 8 недель в стандартной суточной дозировке: омепразол 40мг, эзомепразол 40мг, рабепразол 20мг.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере (2,4ГГц 1024МВ оперативной памяти) при помощи программного пакета “SPSS 13 for Windows”.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни показал, что основной жалобой у большинства больных (в 93% случаев) была изжога. Отрыжка воздухом была вторым по частоте проявлением заболевания (83%). Следующими характерными для ГЭРБ симптомами были: боли в эпигастрии (53%), одинофагия (37%), регургитация кислым (22%), дисфагия (19%). Внепищеводные проявления ГЭРБ отмечались у 13 пациентов (15%).

Клиническая картина зависела от наличия и тяжести эрозивного эзофагита. Неэрозивная рефлюксная болезнь отличалась от эрозивного эзофагита отсутствием одинофагии и дисфагии. Средняя интенсивность и частота изжоги при НЭРБ была ниже, чем при эрозивной рефлюксной болезни ($p=0,002$). Выраженный эрозивный эзофагит (III-IV степень по Савари-Миллеру) чаще проявлялся ночными симптомами (изжогой, регургитацией, болями в эпигастрии) и ежедневной изжогой, чем эзофагит с единичными эрозиями в пищеводе (I-II степени). Частая интенсивная изжога (более 5 раз в неделю) и/или ночная изжога повышала риск развития эрозивного эзофагита более чем в 3 раза (95% CI 1,2-7,9), а вероятность развития язвы и стриктуры пищевода возрастала в 2 раза (95% CI 0,5-8,7). В тоже время, незначительно выраженные симптомы ГЭРБ не позволяли сразу исключить эрозивный эзофагит. Так, в 25% случаев незначительно выраженной изжоги у пациентов был диагностирован эрозивный эзофагит высокой степени. Обращали

внимание особенности клинической картины язвы пищевода. В нескольких случаях язва протекала практически бессимптомно, хотя присутствовал длительный анамнез эрозивной рефлюксной болезни. Клиническая картина пищевода Барретта не имела каких-либо характерных симптомов и по интенсивности, частоте изжоги, одинофагии, регургитации и дисфагии соответствовала клинике эрозивного эзофагита тяжелой степени.

Таким образом, корреляция клинической и эндоскопической картины позволяет предполагать эзофагит с множественными эрозиями при интенсивной, особенно ночной изжоге, частой изжоге, одинофагии и дисфагии. С другой стороны, незначительная интенсивность изжоги не может исключить эрозивный эзофагит и язву пищевода. Это достаточно веский аргумент в пользу проведения эндоскопического исследования всем пациентам с изжогой.

Суточное мониторирование рН в пищеводе считается «золотым стандартом» в диагностике ГЭРБ. Интенсивность и частота изжоги коррелировали с длительностью закисления среды в пищеводе (общим временем с $\text{pH} < 4$ в течение 24 часов ($r=0,58$, $p=0,002$), в положении лежа ($r=0,64$, $p=0,001$), стоя ($r=0,56$, $p=0,004$), общим количеством рефлюксов за сутки ($r=0,61$, $p=0,001$), составным показателем ($r=0,62$, $p=0,001$)), что подтверждает результаты других исследований (Lundell L., Dent J., 1999). Однако, у 8-ми пациентов с ГЭРБ (32%) данные суточного мониторирования рН в пищеводе были в пределах нормальных значений. Среди пациентов с нормальной рН-граммой у 4-х была неэрозивная форма рефлюксной болезни, в других случаях был эрозивный эзофагит различной степени. По данным других исследований, нормальное значение внутрипищеводного рН за сутки имеют 25 - 29% больных ГЭРБ с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности (Саблин О.А., 2004, Vitale GC. 1984). При эндоскопически негативной рефлюксной болезни экспозиция кислоты у большинства пациентов была значительно ниже, чем при эзофагите. Медианы основных показателей рН-граммы при ГЭРБ находились в пределах нормальных значений. Преобладали кислотные рефлюксы вертикального положения, преимущественно после приема

пищи или курения. За период ночного сна длительных снижений $\text{pH} < 4$ не наблюдалось. При эрозивной рефлюксной болезни кислотные рефлюксы возникали как днем, так и во время ночного сна. При язве пищевода отмечалось длительное снижение pH в пищеводе в горизонтальном положении, особенно ночью.

Гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью одинаково часто страдают мужчины и женщины. Неэрозивная рефлюксная болезнь чаще встречается среди женщин. Риск развития тяжелых форм и осложнений ГЭРБ выше у мужчин ($p=0,012$). Отношение мужчины/женщины при разных формах ГЭРБ составляет: при НЭРБ - 1/1,2; единичных эрозиях пищевода - 1 / 2,8; при множественных эрозиях - 2,3 / 1; при язве и стриктуре - 2,7 / 1; при пищеводе Барретта - 5/1; при дисплазии и малигнизации 9 : 1. Эти данные подтверждают результаты других исследований (Лещенко В.И., 1992; Robinson M. с соавторами, 2002; Jaspersen D. с соавторами, 2003; Cook M.B. с соавторами, 2005). Предрасположенность мужчин к более тяжелому течению ГЭРБ не получила пока достаточного объяснения. Среди возможных причин называют курение, большее число париетальных клеток желудка и, как следствие, базальной секреции кислоты у мужчин ([Adeniyi KO.](#), 1991). Симптомы ГЭРБ у мужчин возникали достоверно в более раннем возрасте (в среднем в 39 лет \pm 17,1), чем у женщин (в среднем в 48 \pm 15,8 лет), $p=0,013$.

Распространение ожирения считается одной из причин роста заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, но значение избыточной массы тела для развития ГЭРБ подтверждается не во всех исследованиях (Hampel H et al, 2005). По нашим данным, в группе с ГЭРБ больше пациентов страдали избыточным весом и ожирением (46 человек (52%)), чем в контрольной группе (5 человек (31%)). При эрозивной форме ГЭРБ достоверно больше пациентов имели избыточную массу тела и ожирение ($p=0,006$), чем при неэрозивной. Риск развития эрозий при избыточном весе был в 1,9 раз (95% CI 0,8-4,4) выше, а при ожирении - в 3,5 раза (95% CI 0,5-23) выше, чем при нормальном весе. Явных различий по индексу массы тела при сравнении больных эрозивным эзофагитом с единичными и множественными эрозиями нами не обнаружено. Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависела от индекса массы тела и степени

эзофагита (выявлена прямая корреляционная зависимость), что соответствует предрасположенности людей с избыточным весом к гастроэзофагеальному рефлюксу. Степень эзофагита и развитие пищевода Барретта, по нашим данным, не зависит от индекса массы тела. Таким образом, избыточный вес является фактором риска развития симптомов ГЭРБ и эрозивного эзофагита, но играет меньшее значение в развитии тяжелых форм эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ.

Курение связано с развитием более тяжелых форм рефлюкс-эзофагита, стриктуры и пищевода Барретта. Среди пациентов с НЭРБ было достоверно меньше курящих, чем при эрозивном эзофагите ($p=0,047$). Курение повышает риск развития эрозивного эзофагита в 3,6 раз (95% CI 1,1-12). Среди пациентов с множественными эрозиями ($p=0,034$) и осложненной ГЭРБ ($p=0,036$) было достоверно большее число курящих, чем в группе с единичными эрозиями пищевода. Распространенность курения была выше ($p=0,05$) среди пациентов с кишечной метаплазией эпителия пищевода (67% курили), чем при желудочной метаплазии и неосложненной рефлюксной болезни (курили 38% и 35% соответственно). Риск развития кишечной метаплазии в 2,5 раза (95% CI 0,6-9,0) увеличивается при курении.

Длительный анамнез ГЭРБ увеличивает риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы. Однако, длительность симптомов ГЭРБ, при которой риск увеличивается, широко варьирует в разных исследованиях. (Conio M., 2002; Farrow et al., 2000; Chow et al., 1998). По нашим данным, при длительности изжоги более 5 лет риск развития кишечной метаплазии пищевода возрастает в 2,5 раза (95% CI 0,7-10), и в 5,5 раз (95% CI 1,3-24) при длительности изжоги более 10 лет (табл.1). Средний возраст пациентов с кишечной метаплазией составил 62 ± 13 лет, с желудочной метаплазией – 39 ± 15 лет. В возрасте 50 лет и старше вероятность развития пищевода Барретта возрастает в 1,2 раза (95% CI 0,9-1,4).

Таблица 1. Продолжительность заболевания ГЭРБ при метаплазии эпителия пищевода*.

	Продолжительность заболевания			
	25-й процен тиль	медиана	75-й процен тиль	Среднее ± станд.откл
ГЭРБ без метаплазии(41чел)	1	3	6.5	4.9 ± 4.6
желудочная метаплазия (30)	2	4	10	6.8 ± 7.3
кишечная метаплазия (12)	5	7.3	14.5	11.3 ± 11.0

*различия в длительности заболевания были достоверными ($p=0,008$).

Исследования целого ряда авторов (Василенко В.Х. и Гребенев А.Л., 1978, Степенко А.С., 1971 – 82%; Бектаева Р.Р., 1980 – 96%; Лещенко В.И., 1992 -85%) показали, что грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) определяется у 82-96% пациентов с ГЭРБ. По нашим данным, ГПОД чаще встречается при ГЭРБ, чем в контрольной группе ($p=0,001$), что указывает на значение ГПОД в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Однако, влияния ГПОД на развитие более тяжелых форм ГЭРБ в нашей работе выявлено не было.

Морфологическое исследование биоптатов пищевода больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявило широкий спектр изменений: воспаление в слизистой оболочке пищевода различной степени выраженности и активности, явления дистрофии и атрофии многослойного плоского эпителия, переход его в многослойный плоский эпителий с ороговением (лейкоплакия), предопухолевые изменения (дисплазия, цилиндрическая метаплазия). Было отмечено частое развитие цилиндрической метаплазии эпителия пищевода при ГЭРБ: в 65% случаев (в 45% - желудочная, в 20% - кишечная метаплазия). В большинстве случаев на фоне кишечной метаплазии эпителия выявлялась дисплазия низкой степени (75%). В одном случае на фоне дисплазии высокой степени была диагностирована аденокарцинома. В 83% встречалась неполная кишечная метаплазия в сочетании с участками желудочной метаплазии, преимущественно фундального типа. Высокий процент диагностики пищевода Барретта среди наших пациентов с ГЭРБ (19%) объясняется спецификой клиники.

Активность воспаления и выраженность дистрофических изменений закономерно увеличивались с нарастанием тяжести эндоскопической картины ГЭРБ и коррелировали (связь прямая средней силы) с основными показателями суточного мониторинга рН в пищеводе и с интенсивностью ночной изжоги ($r=0.4$, $p=0,001$) (рис.1).

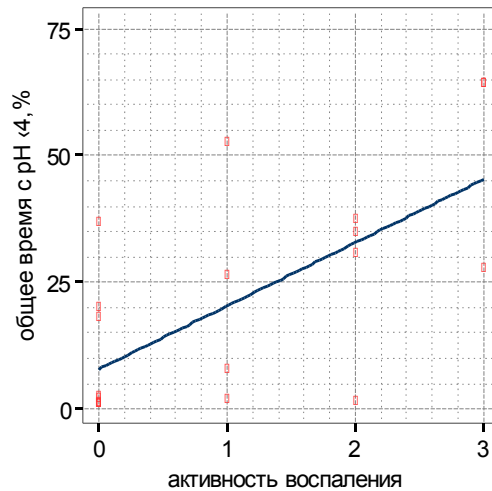


Рисунок 1. Общее время с рН <4 (%) в пищеводе и активность воспаления слизистой оболочки: кривая линейной регрессии. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен 0,58.

Пищевод Барретта характеризовался высокой активностью воспаления, но при этом средние величины общего времени с рН < 4, составного показателя не превышали соответствующие данные по эрозивной рефлюксной болезни, и, даже были ниже, чем при язве и множественных эрозиях в пищеводе (рис.2).

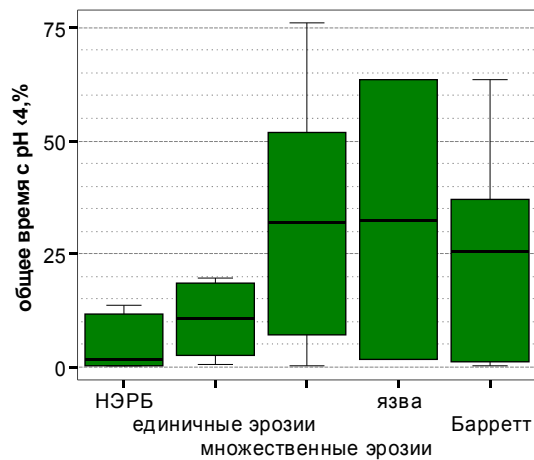


Рисунок 2. Общее время с рН <4: сравнение данных по пищеводу Барретта и другим формам ГЭРБ (квартили, максимальное и минимальное значение).

Обращает внимание увеличение продолжительности времени с рН < 4 в горизонтальном положении и максимальной длительности рефлюкса при пищеводе Барретта, превышающее средние показатели при всех других формах ГЭРБ. Это свидетельствует о роли снижения пищеводного клиренса в патогенезе развития кишечной метаплазии.

Средняя продолжительность лечения эрозивного эзофагита ингибиторами протонной помпы, рекомендованная Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией, составляет 4 – 8 недель. По нашим данным, длительность терапии, необходимая для полного прекращения изжоги, имеет прямую зависимость от выраженности симптомов до начала лечения: интенсивности изжоги ($r= 0,5$, $p=0,000$), наличия и степени одинофагии ($r= 0,48$, $p=0,007$), наличия дисфагии ($r= 0,43$, $p=0,01$), наличия избыточной массы тела ($r= 0,45$, $p=0,01$), от исходной степени эзофагита, от возраста ($r = 0,5$, $p=0,003$). При неэрозивной рефлюксной болезни изжога полностью отсутствовала через 3.6 ± 0.5 дней лечения, при эрозивном эзофагите – через 5.0 ± 1.8 дней, а при эрозивно-язвенном эзофагите – через 6.0 ± 2 дней лечения. При пищеводе Барретта прекращение изжоги наблюдалось через $5,4 \pm 1,7$ дней. Для купирования диспептических симптомов требовалось более продолжительное лечение, чем для изжоги и одинофагии, лучший эффект давала комбинация с прокинетиками. Эпителизация эрозивного эзофагита в 74% случаев была достигнута через 4 недели лечения ИПП, в 96% - через 8 недель лечения. Сроки эпителизации эзофагита имеют прямую связь только с исходной степенью рефлюкс-эзофагита. Пищевод Барретта не требовал более длительного лечения для эпителизации эрозий. Сравнение эффективности лечения рабепразолом, эзомепразолом и омепразолом эрозивного эзофагита показало высокую эффективность во всех трех случаях. Рабепразол быстрее других ИПП купировал дневную изжогу. Эпителизация эрозивного эзофагита достигалась в более короткие сроки при применении рабепразола и эзомепразола, чем

омепразола. Динамика признаков воспаления слизистой оболочки пищевода по данным морфологического исследования была одинаковой у всех препаратов.

Поддерживающее лечение рабепрозолом 10мг в режиме «по требованию» показало свою эффективность при НЭРБ и эрозивном эзофагите I степени. Более тяжелая степень эрозивного эзофагита, требует назначения постоянной поддерживающей терапии. Неблагоприятным фактором для прогноза эффективности терапии по требованию является ожирение, в этом случае более целесообразен постоянный прием ИПП.

Развитие кишечной метаплазии эпителия пищевода и дисплазии низкой степени отличается увеличением индекса апоптоза и пролиферации. На более поздних этапах, при развитии дисплазии высокой степени и аденокарциномы, пролиферация продолжает увеличиваться, наблюдается снижение индекса апоптоза опухолевых клеток. Снижение апоптоза показывает нарушение механизма выявления и удаления клеток с поврежденным генетическим материалом. Появление экспрессии белка p53, отражающее накопление мутаций гена p53 наблюдалось только при кишечной метаплазии, но не в многослойном плоском эпителии. При дисплазии и затем при раке отмечалось дальнейшее накопление клеток с мутантным геном p53. Ген p53 является клеточным онкогеном, имеющим большое значение в репарации ДНК и гибели «опасных» клеток с серьезными повреждениями ДНК путем апоптоза. Эпителий в очагах дисплазии в пищеводе Барретта отличается нарушением созревания клеток и экспрессирует как цитокератин 8 (маркер железистого эпителия) так и цитокератин 13 (маркер плоского эпителия). Желудочная метаплазия по уровню показателей апоптоза и пролиферации не отличается от таковых нормального плоского эпителия пищевода. Так же как и в многослойном плоском эпителии при желудочной метаплазии не выявляется мутантный p53. Это подтверждает, что непосредственным предраковым потенциалом обладает только кишечная метаплазия эпителия пищевода, но не желудочная (табл.2).

Таблица 2. Индекс пролиферации, апоптоза и экспрессия p53 в многослойном плоском и метаплазированном эпителии пищевода.

Гистология	Ki-67, % среднее ±станд. откл.	Апоптоз, % среднее ± станд. откл.	P53, % среднее ± станд. откл.
Многослойный плоский эпителий (ГЭРБ)	3.8 ± 3,7	3.1 ± 0.6	0
Желудочная метаплазия (ГЭРБ)	3,5 ± 3,4	3.7 ± 3.1	0
Кишечная метаплазия (пищевод Барретта)	10,6 ± 6,1	13.7 ± 12.6	22 ± 11.5
Дисплазия (пищевод Барретта)	39,4 ± 0,1	26 ± 19.8	45.3 ± 11.7
Аденокарцинома	63 ± 0,18	20 ± 10	65 ± 7.1

На фоне лечения ингибиторами протонной помпы наблюдалось снижение пролиферации во всех типах эпителия пищевода и снижение апоптоза в многослойном плоском и в желудочном эпителии. В кишечном эпителии снижения индекса апоптоза на фоне лечения не наблюдалось, а наоборот апоптоз в кишечном эпителии возрастал.

Таблица 3. Динамика апоптоза и пролиферации на фоне лечения в разных типах эпителия пищевода.

Эпителий пищевода	Апоптоз до лечения, %	Апоптоз после лечения, %	Ki 67 до лечения, %	Ki 67 после лечения, %
плоский	3.5±1.5	2.2±1.6*	2.6±1.9	0.9±0.2
желудочный	3.5±2.5	2.4±2.1	4.7±3.6	3.7±4.2
кишечный	11.5±8.2	14.0±5.7	26.0±14.5	17.5±9.6

Снижение индекса апоптоза в плоском эпителии после лечения было статистически достоверным ($p=0,04$), в остальных случаях статистической значимости не было достигнуто.

Выводы

1. Клиническая картина ГЭРБ зависит от ее формы. Интенсивность и частота основного симптома болезни – изжоги - возрастают при развитии эрозивной формы заболевания по сравнению с неэрозивной, и в дальнейшем при увеличении степени эрозивного эзофагита. Наличие ночной изжоги, одинофагии, дисфагии характерно для эрозивного эзофагита высокой степени. Клиническая

картина при пищеводе Барретта соответствует таковой при эрозивной форме ГЭРБ.

2. На интенсивность и частоту изжоги влияют: продолжительность за кислнения среды в пищеводе (периода с $\text{pH} < 4$ в течение суток), индекс массы тела. Интенсивность ночной изжоги коррелирует с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода.
3. Факторами риска развития эрозивного эзофагита служат: мужской пол, курение, избыточный вес, ночная изжога, интенсивная изжога. К факторам риска развития язвы и стриктуры пищевода относятся: курение, мужской пол, часторецидивирующее течение заболевания. Факторами риска развития пищевода Барретта выступают: мужской пол, возраст старше 50 лет, курение, рецидивы эрозивного эзофагита один раз в год и чаще, анамнез ГЭРБ более 5 лет.
4. У больных ГЭРБ выявляется прямая корреляционная зависимость активности воспаления и выраженности дистрофических изменений слизистой оболочки пищевода от показателей суточного мониторинга внутрипищеводного pH . Кишечная метаплазия (пищевод Барретта) обнаруживается только у больных с эрозивными формами ГЭРБ (в 18% случаев) и часто (у 75% пациентов) сочетается с дисплазией эпителия (преимущественно низкой степени). Это подтверждает важную роль пищевода Барретта как предракового заболевания и делает необходимым динамическое эндоскопическое наблюдение таких больных с обязательным биопсийным контролем.
5. Дисплазия эпителия низкой степени в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода характеризуется сочетанием дисрегенераторных изменений с высокой экспрессией p53 и сопровождается повышением индекса апоптоза и пролиферации. При развитии в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода дисплазии высокой степени и аденокарциномы сохраняется повышенная экспрессия p53 и отмечается снижение индекса апоптоза опухолевых клеток. Уровень пролиферации и апоптоза в участках желудочной

метаплазии не отличается от такового в многослойном плоском эпителии, причем в обоих случаях экспрессия p53 отсутствует.

6. Лечение ИПП сопровождается снижением индекса апоптоза в многослойном плоском эпителии и участках желудочной метаплазии слизистой пищевода и его возрастанием в участках кишечной метаплазии. Индекс пролиферации на фоне лечения ИПП снижается как в многослойном плоском эпителии пищевода, так и в участках его кишечной метаплазии, что свидетельствует о благоприятном влиянии ИПП на нарушенные процессы пролиферации и апоптоза у больных с пищеводом Баррета.
7. Быстрота купирования изжоги у больных ГЭРБ при применении ИПП зависит от возраста, выраженности клинических симптомов до начала лечения, наличия избыточной массы тела, степени эзофагита. Это подтверждает обоснованность применения при лечении эрозивных форм ГЭРБ более высоких доз ИПП, чем при неэрозивных.
8. Эпителизация эрозий пищевода у больных ГЭРБ через 4 недели лечения ИПП достигается в 74% случаев, через 8 недель лечения – у 96% пациентов. Сроки эпителизации эрозий зависят от исходной степени рефлюкс-эзофагита. Снижение активности воспаления по данным морфологического исследования коррелирует с положительной динамикой эндоскопической картины. Наличие пищевода Баррета не оказывает влияния на сроки эпителизации эрозий.
9. Клиническая эффективность различных ИПП при лечении эрозивных форм ГЭРБ неодинакова. Рабепразол купирует изжогу быстрее (через $2,5 \pm 1,3$ дней), чем эзомепразол (через $3,4 \pm 1,9$ дня) и омепразол (через $4,7 \pm 1,9$ дней). Частота эпителизации эрозий пищевода через 4 недели лечения оказываются при применении рабепразола и эзомепразола более высокой (соответственно 72% и 73%), чем при применении омепразола (60%). Поддерживающая терапия рабепразолом в дозе 10 мг в режиме «по требованию» эффективно предотвращает возникновение рецидивов у больных с неэрозивными формами ГЭРБ и эрозивным эзофагитом 1 степени.

Практические рекомендации

1. Наличие ночной изжоги, частой (более 5 дней в неделю) изжоги, одинофагии в большинстве случаев требует исключения эрозивного рефлюкс-эзофагита II и более высокой степени.
2. При длительном анамнезе изжоги (5 лет и более) и часторецидивирующем течении ГЭРБ у пациента старше 50 лет необходимо проведение эндоскопического исследования пищевода с взятием биопсии для исключения пищевода Барретта.
3. Пациентам с интенсивной изжогой, ожирением необходимо более продолжительное время лечения для купирования изжоги, однако на сроки эпителизации влияет только исходная степень эзофагита. Больных с единичными эрозиями пищевода следует лечить ингибитором протонной помпы в полной дозировке в течение 4-х недель, с множественными эрозиями – 8 недель.
4. Поддерживающая терапия «по требованию» рабепразолом 10мг эффективна для предотвращения рецидивов у больных с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и после полной эпителизации эрозий при эзофагите I ст.
5. Увеличение пролиферативной активности, экспрессии P-53, и уменьшение апоптоза служат маркерами риска малигнизации на фоне дисплазии эпителия в пищеводе Барретта и могут применяться в дополнение к морфологическому исследованию.

Список опубликованных по теме диссертации научных работ

1. Ивашкин В.Т. Трухманов А.С. Кардашева С.С. Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (глава из монографии «Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта» под ред. Ивашкина В.Т.) – Москва-МЕДпресс-информ-2002-Стр.49-59.
2. Трухманов А.С., Кардашева С.С., Ивашкин В.Т. Опыт применения париета в лечении и профилактике рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии–2002-№4-С.73-79.

3. Кардашева С.С., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Эффективность париета в профилактике рецидивов симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при терапии «по требованию»// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2002 - №5-С.83-86.
4. [С.С. Кардашева, Т.А. Демура, М.Ю. Коньков, О.А. Склянская, А.С. Трухманов, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин. Клинико-морфологические параллели при разных вариантах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аденокарциноме пищевода.](#) Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2005 - №6-С.8.
5. С.С. Кардашева, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин, О.А. Склянская, [Т.А. Демура](#), А.С. Трухманов. Развитие дисплазии и рака при эзофагите и пищеводе Барретта: клинико-морфологические параллели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2006 - №3 -С.4-11.