

На права х рукопис и

МОКРОУСОВ А Нин а Владимировн а

МЕТАБОЛИТ Ы СОЕДИНИТЕЛЬНО Й ТКАНИ  
В ОЦЕНК Е ТЕЧЕНИ Я И ПРОГНОЗ А  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНО Й РЕФЛЮКСНО Й БОЛЕЗН И

14.00.05 - внутренни е болезн и

АВТОРЕФЕРА Т

диссертаци и н а соискани е учено й степен и  
кандидат а медицински х нау к

САРАТОВ 2002

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы . Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь по распространенности , наличие осложнений является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии и по определению ВОЗ болезнью XX I века . Результаты эпидемиологических исследований различных болезней органов пищеварения свидетельствуют о кардинальных изменениях удельного веса наиболее частых встречающихся заболеваний пищеварительной системы . Прослеживается четкая тенденция к снижению числа больных язвенной болезнью на фоне увеличения числа больных , страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью , что дало основание провозгласить ее в VI объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем . 1997) «веком» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Рыс с ЕС . 2000; Шептулин АА., 2000. Dent J.. **1998**; Spechler SJ.. **1999**).

Статистические данные свидетельствуют о том . изжога (ведущий синдром гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ) отмечается у 20-40 % населения земного шара . При этом у 6-12 % дней , у которых на фоне изжоги проведена эзофагоскопия . обнаруживаются катаральные и эрозивно-язвенные изменения в пищеводе [Kahrilas P J 1996 Ireland A **2001**).

В литературе важно отметить дискуссию , связанную с этиопатогенезом рефлюкса . По современным воззрениям , гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь рассматривают как заболевание с первичным нарушением моторики пищевода и . При этом нарушены функции антирефлюксного барьера определяют течение и прогноз этой патологии . Определяющую роль в возникновении симптомов в гастроэзофагеальной рефлюксной болезни играют снижение химического и объемного эзофагеального клиренса . Важное значение в поддержании воспалительных изменений в нижней части пищевода принадлежит повреждающим свойствам рефлюктанта (соляная кислота , пепсин , желчные кислоты ) [Kroes R.M- et al , 1999 : Wallner G , et al.. 2000; Van Herwaarden MA et al.. 2000].

В литературе оживленно обсуждается вопрос о роли *Helicobacter pylori* в возникновении и поддержании воспалительного процесса в нижней трети

пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В то же время необходимо отметить, что гастроэзофагеальный рефлюкс в ряде случаев представляет собой физиологическое явление и регистрируется обычно в дневное время между приемами пищи и ночью. В связи с этим важное значение для диагностики и патологического рефлюкса имеет время закаливания нижней части пищевода в течение суток. Полагают, что морфологически признак заболевания появляется в пищеводе только в том случае, когда его pH составляет  $< 4$  более 5% времени в течение суток (З.У.Абидин с соавт., 1999; Hennings B.F. et al., 1997). Данная трактовка патологического рефлюкса создает значительные трудности для диагностики и эндоскопического и негативного варианта гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

"Ножницы" между распространенностью рефлюкса и изжоги и необходимостью суточного мониторинга внутрипищеводного негативного варианта гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и излишней затратностью и поэтому экономически нецелесообразной.

Возникновение хронического воспалительного процесса в нижней части пищевода, его прогрессирование и исходы зависят от многих факторов, что требует динамического эндоскопического и морфологического исследования на протяжении многих месяцев и лет. В связи с этим возникает необходимость использования в клинике менее затратных и более информативных методов оценки воспаления в нижней части пищевода. Данные фундаментальной медицины свидетельствуют о том, что метаболиты соединительной ткани (гликозаминогликаны и оксипролин) являются адекватными "свидетелями" хронического воспаления в любой органе и ткани и могут выступать в качестве биохимических маркеров его различных стадий. (Серов В.В., Саркисов Д.С., 1987; Осадчук М.А., 1989; Pohl et al., 1997, 1999]. С учетом вышеизложенной работы, посвященной адекватной доклинико-эндоскопической оценке и развитию воспалительного процесса в нижней трети пищевода актуальны и современны.

## Цель исследования

Повышены качество диагностики и прогнозирование течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и на основе клинических, эндоскопических, биохимических и морфологических данных.

## Задачи исследования

1. Определить роль показателя метаболизма соединительной ткани в эволюции и хронического воспалительного процесса при различных стадиях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Выявить влияние *Helicobacter pylori* на развитие, прогнозирование течения воспалительного процесса в нижней части пищевода и на показатель внутрипищеводного pH.
3. Определить ранние до клинико-эндоскопические признаки и переход к катаральной и эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
4. На основе анализа полученных данных определить роль показателя метаболизма соединительной ткани, *Helicobacter pylori* и внутрипищеводного pH на формирование различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## Научная новизна

Впервые в гастроэнтерологии и у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью изучен метаболизм соединительной ткани в возникновении, течении и исходах гастроэзофагеального рефлюкса. Определена роль *Helicobacter pylori* в нарушении обмена соединительной ткани и формировании хронического воспалительного процесса в нижней части пищевода. Доказана возможность использования показателя метаболизма соединительной ткани с целью до-клинико-эндоскопической диагностики развития эрозивно-язвенного процесса в нижней трети пищевода. Проведено сопоставление хеликобактерной экспансии в антральном отделе желудка и в нижней части пищевода, а также ее влияния на внутрипищеводный показатель pH.

Впервые в фазе ремиссии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рассматривается в контексте активного метаболизма соединительной ткани, что

## Структура и объем работы

диссертация состоит из введения, обзор литературы, трех глав в собственных исследованиях, включая раздел, посвященный описанию материалов методов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 9 рисунками. Список литературы содержит 298 источников, из них 85 отечественных и 213 иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Собственные наблюдения охватывают период с 1999 по 2001 год. За это время обследовано 157 человек, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в Медико-санитарной части и аккумуляторного и агрегатного завода в Медико-санитарной части Саратовского государственного подшипникового завода. Обследованы 69 пациентов с катаральным эзофагитом и 38 с эрозивным эзофагитом. В контрольные группы вошли 30 пациентов с хроническим гастритом А+В и 20 практически здоровых лиц.

Классификационные критерии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) базировались на рекомендациях, принятых в октябре 1997 года в г. Генвал (Бельгия) международной группой по изучению рефлюксной болезни [Dent J., et al. 1999]. Было предложено выделять эндоскопическую и позитивную и эндоскопическую и негативную формы ГЭРБ

У всех больных диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни осуществлялась с учетом клинико-эндоскопических и морфологических данных; полученные результаты сопоставлялись с внутрипищеводным рН [Шептулин АА, 2000; Howden C.W., Freston J.W. 1996]. Верификация хронического гастрита осуществлялась на основании эндоскопических и морфологических критериев по классификационным признакам, определенным Международной ассоциацией гастроэнтерологов (Сидней, 1990) и Немецкой ассоциацией патологов (1990) с учетом традиционных для России и взглядов [Аруи Л.И. с соавт. 1993, 1998].

Всем обследованным проводилась внутрипищеводная рН-метрия. Эзофагогастродуоденоскопия аппаратом фирмы "Olympus" с прицельной биопсией слизистой оболочки и из дистального отдела пищевода. При проведении эзофагоскопии мы придерживались тактики, предложенной Д.И. Тамулевичюс и А.М. Витена (1986): применены эндоскопы с торцовым или торцово-боковой оптикой, тщательная анестезия зева, отказ от премедикации и от препаратов, влияющих на функцию кардиального сфинктера пищевода, инсуффляция воздуха для оценки венозного наполнения кровеносных сосудов. В ряде случаев при подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, опухоль эзофагогастродуоденоскопия сочеталась с полипозиционными рентгенологическими исследованиями желудочно-кишечного тракта.

Определены показатели внутрипищеводного рН проводилось с использованием ацидогастрометра "Гастротест МК-90" и двух электродных зондов по унифицированной методике, описанной Е.Ю. Линаром (1974). Регистрации рН проводилась в течение двух часов. Нам и у 20 практических здоровых людей на основании внутрипищеводной рН-метрии и зарегистрировано, что рН в нижней трети пищевода составляет в норме  $5,78 \pm 0,54$ .

Активность эластазы желудочного сока устанавливали методом Б.Ф. Мурашова, М.А. Осадчук (1985) с использованием орсеин-эластинового субстрата. Для изучения белковосвязанного оксипролина (БОП) желудочного сока нами применялся метод М.А. Осадчук и В.М. Капустин (1987). В работе использован метод определения глюкозаминогликанов (ГАГ), предложенный Б.Ф. Мурашовой и соавт. (1986).

Материал для цитологического и гистологического исследования забирал и прицельно при гастроскопии и из дистального отдела пищевода. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Параллельно с исследованием препаратов, окрашенных гистологическими методами, изучал мазки-отпечатки со слизистой оболочки дистального отдела пищевода и антрального отдела желудка, окрашенные по Романовскому-Гимзе с целью гистобактериоскопии.

Математическую обработку результатов исследования проводил и с помощью статистического пакета программ "MEDSTAT" У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, хроническим гастритом А+В и у практически здоровых лиц рассматривал и 31 клинический, инструментальный, функциональный, биохимический и морфологический показатель.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группа хронически м катаральных м эзофагитом составил а 69 человек. Наиболее часто был а жалоба на боли в эпигастральной области и за грудиной, которые встречались у 50,7 % больных. У большинства больных боль коррелировала с приемом пищи, усиливаясь, как правило, натощак и ночью. У 7,2% больных с катаральной формой эзофагита боль носила постоянный характер. У 38,8% она сочеталась с дисфагией, у 63% - с изжогой, у 18,8% с отрыжкой кислым. В связи с этим заслуживают внимания данные о том, что эндоскопически признаки эзофагита встречаются менее чем у половины больных, страдающих изжогой, что делает оправданным выделение эндоскопически негативного варианта ГЭРБ (Соловьев Г.М. с соавт., 2000; Jean Paul Galmiche, 1998).

Хронический гастрит, в основном хеликобактерный, определялся у 100% больных с катаральным эзофагитом. Собственные данные находят подтверждение в ряде литературных источников, свидетельствующих о важной роли хеликобактерного гастрита в генезе ГЭРБ. При этом прослеживается отсутствие строгой корреляции между хеликобактерной экспансией в антральном отделе желудка и в нижней части пищевода [Шептулин А.А., 2000; URSO J. A. 1999; DeMeester T.R. et al., 1999; Holtman G. Et al., 1999].

Анализируя значения рН в нижней части пищевода у больных с катаральным эзофагитом мы обнаружили закисление среды, которое носило умеренный характер (рН=3.4 - 4.44). Сравнительный анализ внутрипищеводного рН у больных с катаральным эзофагитом подчеркивает общепринятую точку

зрения на важную роль кислой среды в формировании и катарального в эрозивного поражения нижней части пищевода.

Можно предположить, что при гастроэзофагеальном рефлюксе *Helicobacter pylori*, попадая с желудочным содержимым в нижнюю часть пищевода, в течение длительного времени не находят условия для адгезии и из-за отсутствия специфического эпителия и поэтому не оказывают заметного патологического влияния на слизистую оболочку. В связи с этим в биоптатах из нижней части пищевода их не удастся обнаружить у большинства лиц с рефлексными проявлениями. Не исключена и роль самого микроорганизма (ряда его штаммов), связанная с одновременной способностью контаминировать слизистую оболочку пищевода и желудка. Данная гипотеза находит подтверждение в более значительных патологических изменениях при одновременно определенных *Helicobacter pylori* в пищеводе и антральном отделе желудка при замене плоского эпителия цилиндрическим в нижней части пищевода.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о наличии и достаточного высокого степени зависимости между выраженностью лимфоцитарной, плазмоцитарной инфильтрации и степенью экспансии *Helicobacter pylori* при хроническом хеликобактерном гастрите. С другой стороны, отсутствие строгой корреляции между выраженностью воспалительного процесса в нижней части пищевода и распространением хеликобактерной инфекции позволяет предположить существование дополнительных механизмов в воспалении в дистальном отделе пищевода. При этом нельзя исключить важную роль легочных медиаторов в воспалении, в частности, гистамина, ацетилхолина в кислотно-пептической экспансии и в формировании патологических изменений без участия известных бактериальных агентов.

Проведенные морфологические исследования свидетельствуют о наличии и перестройки эпителиального покрова в нижней части пищевода под воздействием факторов агрессии. Так желудочный эпителий в нижней части пищевода при катаральном эзофагите определен нами у 42% больных. Еще у 43,5% лиц с данной патологией верифицированы промежуточные характер эпителиального покрова. Типичный для нижней части пищевода плоский эпителий обнаружен лишь у



14,5% больных с гастроэзофагеальным рефлюксом. Принимая во внимание данные анамнеза, можно предположить, что при моторно-эвакуаторной дисфункции, ведущей к снижению тонуса кардиального сфинктера, замещен нормального эпителиа цилиндрически и промежуточные у большинства больных (87,4%) происходит в течение ближайших пяти лет.

Определены концентрации и эластазы в желудочном соке у больных с катаральной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и свидетельствуют об активации эластолитической активности и желудочного сока (табл. 1).

Таблица 1

Показатели метаболизма соединительной ткани желудочного сока в динамике лечения катарального эзофагита

Группа больных	Эластаза (мкг/мл*мин)	БОП (мкг/мл)	ГАГ (г/л)
Больные катаральным эзофагитом до лечения (n=69)	0,35±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,54±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,44±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Больные катаральным эзофагитом после лечения (n=30)	0,24±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,2 p <sub>3</sub> <0,001	0,42±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,02 p <sub>3</sub> <0,001	0,32±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,5 p <sub>3</sub> <0,001
Больные хроническим гастритом А+В (n=30)	0,25±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,37±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,32±0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Практически здоровые лица (n=25)	0,10±0,01	0,23±0,01	0,18±0,01

Примечание: p<sub>1</sub> - по сравнению с показателями в группе практически здоровых лиц; p<sub>2</sub> - по сравнению с показателями у больных хроническим гастритом А+В; p<sub>3</sub> - по сравнению с значениями в группе пациентов с катаральным эзофагитом до лечения.

Под влиянием проводимой терапии и через 4-6 недель эластолитическая активность желудочного сока снижалась и приближалась к цифрам больных с хроническим гастритом А+В (p>0,05).

Из данной литературы известно, что эластаза (панкреатопептидаза) является основным протеолитическим ферментом пищеварительного тракта, активно влияющим на динамику воспалительного процесса [Осадчук М.А., 1989; Саркисов Д.С., 1987; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981]. Заслуживают пристального внимания

данные о стимулирующем влиянии и незначительного повышения уровня эластазы на коллагенсинтетический процесс в пораженном органе [Маянский Д.Н. 1990]. В связи с этим можно предположить, что умеренно повышенные уровни эластазы в желудочном соке сопровождают катаральные изменения без развития эрозивно-язвенных форм эзофагита. Подтверждением сказанному является высокий уровень белковосвязанного оксипролина у лиц с катаральными изменениями в нижней части пищевода.

Белковосвязанный оксипролин является тонким индикатором коллаген-синтетических процессов, определяющих течение и исход любого хронического воспаления. На нашем материале под влиянием базисной терапии содержимое белковосвязанного оксипролина понижалось, приближаясь к контрольным цифрам в группе сравнения в указанные выше сроки наблюдения. Параллельно динамика уровня белковосвязанного оксипролина изменялась в концентрации гликозаминогликана в желудочном соке. В отличие от белковосвязанного оксипролина, гликозаминогликаны могут отражать как начальные, так и конечные фазы воспалительного процесса в пораженном органе.

Тесная коррелятивная зависимость между уровнями и белковосвязанного оксипролина и гликозаминогликана в желудочном соке у больных с катаральной формой рефлюксной болезни обусловлена активизацией коллагенсинтетического процесса в нижней части пищевода. Таким образом, динамика изучаемых нами показателей обмена соединительной тканью свидетельствует о том, что катаральной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни соответствует определенная картина изучаемых нами показателей. Высокий уровень белковосвязанного оксипролина и гликозаминогликана на фоне умеренной активности желудочного сока делают возможным предположение о ранней активизации саногенетических реакций, которые нивелируют действие повреждающих факторов и ограничивают патологический процесс с катаральными изменениями в нижней части пищевода. Общей биологической закономерностью глубины повреждения выступают системная протеолиз и ингибции. Преобладающие у наших больных ингибирующие факторы на фоне незначительной эластолитической активности и желудочного сока и повышенный уровень белковосвязанного оксипролина позволяют высказать

мнение о возможности длительного течения катарального эзофагита при отсутствии действия других факторов в агрессии -

Под динамически «наблюдение» находилось 38 больных с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Анализ клинической картины заболевания позволяет высказать мнение об отсутствии значимых признаков, позволяющих провести четкую дифференциацию катарального и эрозивного эзофагита. При эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни гораздо чаще, чем при катаральной, отмечалась боль в эпигастриальной области и за грудиной, усиленные в горизонтальном положении и по сравнению с вертикальным (28,9% и 5,8% соответственно). У 1/3 больных определялась дисфагия, что почти в 2 раза чаще, чем у лиц с катаральной формой болезни. Однако наличие дисфагии только у 31,6% больных делает данный симптом значимым, но не информативным при оценке в общей популяции больных. Отсутствия клинически проявленного заболевания отмечалось только у трех больных с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Боль в грудной клетке, не связанная с заболеванием сердца (non-cardiac chest pain), по нашим данным, относится к довольно частым симптомам рефлюкс-эзофагита и наблюдается в 44,7% - 44,8% случаев.

Несмотря на то, что хронические сопутствующие заболевания у наблюдаемого нами контингента больных отмечались в фазе стойкой ремиссии, наличие их более чем у 50,5% больных говорит о существенной роли сочетанной патологии в суммации агрессивных факторов, приводящих к развитию и прогрессированию эрозивного эзофагита. Высказанная точка зрения находит подтверждение в фундаментальных исследованиях академика в РАМН Ф.И. Комарова (1983-1987) и Г.Н. Крыжановского (1987), подчеркивающих роль нарушенного коллагенообразования в фазе ремиссии и любого патологического процесса в пораженном органе, что является основой для вовлечения в воспалительный процесс соседних органов, тесно связанных анатомически и функционально.

Определены внутрипищеводные рН у больных с эрозивным эзофагитом послужило основанием для предположения о внутрипищеводном закислении.

влияющие на становление эрозивно-язвенного процесса. Так, по нашим данным, внутрипищеводный рефлюкс у больных с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни составил 2,9. По сравнению с 4,4 у лиц с катаральным эзофагитом. На основании изложенного можно предположить, что длительность и выраженность закисления нижней части пищевода выступают в качестве ведущих факторов развития эрозивно-язвенного поражения нижней части пищевода.

Эндоскопическая и рентгенологическая картины при эрозивном эзофагите характеризовались наличием эрозии (от 1 до 5), недостаточности кардиального сфинктера (у 31,6%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (у 7,9%), стриктуры пищевода (у 2,2% больных).

Цитологическое и морфологическое исследование слизистой оболочки желудка дают возможность высказать мнение о преобладающей роли хеликобактерного гастрита в качестве одного из основных факторов развития эрозивного эзофагита. Наличие хеликобактерной экспансии в антральном отделе желудка у 78,9% больных с ГЭРБ делает необходимым использование эрадикационной терапии в качестве одной из составляющих в тактике ведения больных с изучаемой патологией.

Заслуживают внимания данные о степени обсеменения антрального отдела желудка. Преобладание в основном I и II степени бактериальной экспансии (у 58,4% больных) подтверждает важную роль микробного обсеменения в развитии той или иной степени и выраженности воспалительного процесса в нижней части пищевода.

Цитологическое и морфологическое исследование слизистой оболочки дистального отдела пищевода свидетельствует о выраженных процессах замещения нормального плоского эпителия цилиндрическими и промежуточными (у 82% больных). Лейкоцитарная, плазмоцитарная, лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация нижней части пищевода была более выражена, чем при катаральном эзофагите и коррелировала с степенью активности хеликобактерного гастрита с другой стороны. Анализ микробной экспансии в дистальном отделе пищевода при эрозивном эзофагите показывает отсутствие значимых изменений, по сравнению с катаральной формой заболевания. Это дает

основаны предположить отсутствие прямого влияния хеликобактер на развитие эрозивного эзофагита. По нашим данным, создается парадоксальная ситуация, когда хеликобактерный гастрит играет ведущую роль в формировании эрозивного эзофагита, и в то же время появились эрозии в нижней части пищевода в большинстве случаев (у 30,8 % больных) не связаны с хеликобактерной экспансией. В связи с этим, можно считать правомочным мнение Н.Д. О'Сонног (2000), J.P. Gisbert с соавт (2001) об отсутствии строгой корреляции между наличием *Helicobacter pylori* и выраженностью эрозивно-язвенных поражений пищевода.

Некоторые гастроэнтерологи утверждают, что эрадикация *Helicobacter pylori* сопровождается повышением частоты проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Соловьев Э.М. с соавт. 2001). Появляются сообщения о развитии эрозивного эзофагита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после эрадикации *Helicobacter pylori* [Трухманов А.С., 1999]. В то же время заслуживают внимания фундаментальные исследования о строгой высокой корреляции между уровнем гастрин-А в плазме крови и антральном отделе желудка и степенью бактериальной экспансии. На это можно основано предположить, что достигнутый эффект эрадикации *Helicobacter pylori* не ведет к немедленному устранению нейрогуморальной нарушенной и обусловленной ими кислотно-пептической агрессии, и поэтому, на наш взгляд, ликвидация или нивелирование факторов агрессии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни должно происходить в более поздние сроки, и, как указывают ряд авторов, данный феномен наблюдается обычно в определенном периоде - от одного до трех лет.

Отсутствие проявления кишечной метаплазии и дисплазии эпителиальной части большинства больных с эрозивными проявлениями и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью позволяет говорить о длительном периоде времени, необходимом для формирования пищевода Барретта и развития рака пищевода у больных с этой формой заболевания. Подтверждение сказанного услуги длительности заболевания при эрозивном рефлюкс-эзофагите. Так по нашим данным, у 70% больных длительность заболевания составляла до 5 лет, а развитие

пищевод а Барретта , по данным литературы , определяется временным и рамкам и не менее 10-15-20 лет

Собственные данные свидетельствуют о важной роли эластолитической активности желудочного сока в развитии эрозивного эзофагита (таб.2) . Уровень эластазы у больных с хроническим и эрозивным в нижней части пищевода был в 2,5 раза выше , чем у лиц с катаральной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Таблица 2

Показатели метаболизма соединительной ткани желудочного сока при катаральном и эрозивном эзофагитах

Группа больных	Эластаза (мкг/мл*мин)	БОП (мкг/мл)	ГАГ (г/л)
Больные катаральным эзофагитом (n=69)	0,38±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,54±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,44±0,02 p <sub>1</sub> <0,001
Больные эрозивным эзофагитом (n=38)	0,76±0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,79±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,64±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Больные хроническим гастритом А+В (n=30)	0,25±0,01	0,37±0,02	0,32±0,02

Примечание , p<sub>1</sub> - по сравнению с показателями у больных хроническим гастритом А+В ; p<sub>2</sub> - по сравнению с значениями в группе пациентов с катаральным эзофагитом .

Высокий уровень эластолитической активности желудочного сока создает определенные условия для доминирования протеолиза на ингибирование . что о клинико-эндоскопически проявляется наличием эрозий в нижней части пищевода . Высказанная гипотеза находит подтверждение при определении концентрации и белковосвязанного оксипролина . По нашим данным , уровень оксипролина у больных с эрозивным эзофагитом в 1,5 раза превышает таковой у лиц с катаральным и изменениями в нижней части пищевода .

Диссоциация между уровнем белковосвязанного оксипролина и эластолитической активностью желудочного сока создает определенные условия не только для развития деструкции и измененной слизистой оболочки желудка , но и

способствует длительно й эпителизации и хронически х эрозий в нижне й части пищевода.

Содержание гликозаминогликана в желудочном соке у больных с эрозивным эзофагитом коррелирует с уровнем белковосвязанного оксипролина . Однонаправленность изменений содержания гликозаминогликана в белковосвязанном оксипролине позволяет высказать мнение о том , что содержание гликозаминогликана у данного контингента больных отражает течение и выраженность репаративных процессов в нижней части пищевода .

Под влиянием проводимой терапии через 1,5- 2 месяца у преобладающего большинства больных отмечалась эпителизация хронически х эрозий с развитием в ряде случаев фиброзных изменений , определяемых чаще морфологически и реже - эндоскопически . У двух пациентов в нижней части пищевода сохранились признаки эрозивного поражения со значительным уменьшением очага деструкции .

Результаты динамического исследования показателей обмена соединительной ткани свидетельствуют о наличии высокой коррелятивной зависимости между эрозивным процессом и изучаемыми показателями . Так , в процессе заживления эрозий в нижней части пищевода отмечено снижение уровня эластазы , белковосвязанного оксипролина и гликозаминогликана в (табл. 3).

Анализируя содержание изучаемых показателей в фазе ремиссии эрозивного эзофагита , мы пришли к выводу о полном соответствии уровня изучаемых параметров в фазе обострения катарального эзофагита . Подобные результаты исследования дают возможность отнести и вышеуказанные показатели к биохимическим маркерам воспалительных и деструктивных процессов в нижней части пищевода . Подобной точки зрения придерживаются и другие авторы . Сохраняющиеся катаральные изменения в нижней части пищевода и повышенный уровень показателей обмена метаболизма соединительной ткани и подчеркиваю необходимость длительно й терапии противокислотными средствами больных с эрозивным эзофагитом в фазе ремиссии и заболевания .

Таблица 3

Показатели метаболизма соединительной ткани желудочного сока  
в динамике лечения эрозивного эзофагита

Группа больных	Эластаза (мкг/мл*мин)	БОП (мкг/мл)	ГАГ (г/л)
Больные эрозивным эзофагитом до лечения (n=38)	0,76±0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,79±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,64±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Больные эрозивным эзофагитом после лечения (n=25)	0,38±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	0,59±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	0,41±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
Больные хроническим гастритом А+В (n=30)	0,25±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,37±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,32±0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Практически здоровые лица (n=25)	0,10±0,01	0,23±0,01	0,18±0,01

Примечание : p<sub>1</sub> - н о сравнени ю с показателям и в групп е практическ и здоровы х лиц ; p<sub>2</sub> - - п о сравнени ю с показателям и у больны х хронически м гастритом А+В ; p<sub>3</sub> - по сравнени ю со значениям и в групп е пациенто в с эрозивны м эзофагито м до лечения .

Эффективност ь эрадикационно й терапи у больны х с эрозивно й формо й гастроэзофагеально й рефлюксно й болезн и достигае т на наше м материал е 77-78% .

На основани и вышеизложенног о возникае т необходимост ь коррекци и в тактике ведени я больных , котора я должн а заключать ся в изменени и сроко в антибактериально й терапи и план е ее продлени я до 10-14 дней .

Отсутстви е хеликобактерно й экспанси и в антрально м отдел е желудка у 8 % больны х с эрозивны м эзофагито м дае т основани е предположит ь существование , по крайне й мере , дву х форм гастроэзофагеально й рефлюксно й болезн и (на фон е хеликобактерног о гастрита и без хеликобактерног о гастрита) .

По наши м данны м , хронически й гастрит , определяющийс я в 100 % случаев , служит важны м факторо м в развити и рефлюкс-эзофагита , а возникновени е ГЭРБ опосредуетс я как чере з кислотно-пептическу ю агрессию , та к и токсическо е повреждени е желудочно-кишечног о тракт а пр и желудочно-пищеводно м и дуоденогастрально м рефлюксе . У 42 % больны х с катаральны м эзофагито м и 68 % с эрозивны м эзофагито м воспалительно-деструктивны е изменени я в нижне й части



## ВЫВОДЫ

1. Хронически й хеликобактерны м гастрит у 80% больных является основой развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определяет течение и прогноз этого заболевания . По мере увеличения микробной экспансии (III степень обсеменения ) отмечается формирование эрозивной формы заболевания . У 20% лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезн и ее развитие не связано с хеликобактерной экспансией и является следствием суммирующего воздействия на нижнюю часть пищевода ряда приобретенных факторов агрессии .

2. Катаральные и эрозивные изменения в нижней части пищевода ассоциируются , в большинстве своем , с хеликобактерной экспансией данного отдела пищеварительного тракта . Диссоциация между наличием хеликобактерного гастрита у большинства лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и невысокой степенью микробного обсеменения дистального отдела пищевода (16%) у данного контингента обследованных , на фоне замены плоского эпителия промежуточными и цилиндрическими (более чем у 80% больных) , указывает на первичность морфологических изменений под влиянием рефлюкса .

3. Фаза обострения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуется диссоциацией между высокими уровнями биохимических показателей , характеризующих деструкцию соединительной ткани (эластаза) , и относительно низким содержанием показателей , ответственных за коллаген - синтетические процессы (белковосвязанный оксипролин) .

4. Внутрипищеводный показатель рН выступает в качестве важного фактора , формирующего эндоскопически позитивную форму гастроэзофагеальной рефлюксной болезни . По мере снижения показателя рН в кардиальном отделе пищевода (при катаральной -  $4.44 \pm 0.21$  , при эрозивной форме -  $2.96 \pm 0.72$  ) наблюдается образование эрозий в данном отделе пищеварительного тракта .

5. Высокая эластолитическая активность желудочного сока на фоне Депрессии и коллагенсинтетических процессов определяет последовательность возникновения и течения катарального и эрозивного эзофагита .

6. Фаза клинико-эндоскопической и морфологической ремиссии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуется повышенным уровнем белковосвязанного оксипролина . выступающего биохимическим маркером активных коллагенсинтетических процессов в пораженном органе. Усиление коллагенообразования в фазе ремиссии и рефлюксной болезни рассматривается как защитная реакция . препятствующая повреждающему действию существующих факторов агрессии.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели обмена соединительной ткани (свободный и белковосвязанный оксипролин , эластаза , гликозаминогликаны ) могут использоваться в качестве дополнительных методов контроля за течением воспалительно - деструктивных процессов в кардиальном отделе пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .

2. Определены внутрипищеводного показателя рН позволяют не только диагностировать гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь , но и при его значениях 2.5-2, 0 и ниже прогнозировать развитие эрозивной формы рефлюксной болезни .

3. Выделены две формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (хеликобактерно положительной и хеликобактерно отрицательной ) открывают возможность оптимизации тактики ведения больных с данной патологией .

4. Повышенный уровень белковосвязанного оксипролина , отражающего выраженность коллагенсинтетических реакций , на фоне депрессии и показателей деструкции (эластазы и свободного оксипролина желудочного сока ) характеризует фазу ремиссии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни , «позволяет практическому врачу давать оперативную оценку состоянию и прогнозировать исход заболевания .

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)