

На правах рукописи

ТРУХМАНОВ

Александр Сергеевич

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ**

14.00.05 – внутренние болезни

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2008

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

Научный консультант:

академик РАМН доктор медицинских
наук, профессор

ИВАШКИН
Владимир Трофимович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

УСПЕНСКИЙ
Вячеслав Максимилианович

доктор медицинских наук, профессор

МИНУШКИН
Олег Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

МАЕВ
Игорь Вениаминович

Ведущая организация: Главный Военный Клинический Госпиталь
имени академика Н.Н.Бурденко

Защита диссертации состоится 27 мая 2008 г. в 14.00 на заседании
диссертационного совета Д 215.009.02 при Государственном инсти-
туте усовершенствования врачей Министерства обороны Российской
Федерации (107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д.7).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного
института усовершенствования врачей МО РФ.

Автореферат разослан « » 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Бакулин И. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

За последние десятилетия гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) стала одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Изжога, основной симптом ГЭРБ, беспокоит 17,8 - 25% населения стран Северной Америки и Европы минимум один раз в неделю [El-Serag, 2004; Locke G., 1997]. В нашей стране распространенность изжоги также высокая: 8 - 10% жителей России испытывают изжогу не реже одного раза в неделю [Курилович С.А., 1999; Старостин Б.Д., 2001; Маев И.В., 2002].

Трудности своевременного распознавания ГЭРБ объясняются прежде всего недостаточной оценкой появления клинических симптомов болезни, когда при эндоскопическом исследовании не удается выявить патологических изменений слизистой оболочки пищевода, - так называемая неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ). НЭРБ встречается в 50-60% случаев у больных, которых периодически или постоянно беспокоит изжога, у некоторых могут быть и другие симптомы болезни, но отсутствуют эндоскопические признаки эзофагита [Пасечников В.Д., 2004].

Необходимость своевременной диагностики ГЭРБ и рационального эффективного лечения объясняется и склонностью заболевания у значительного числа больных к прогрессированию и появлению осложнений [Fass R., 2003; Минушкин О.Н., 2004]. В частности, прогрессирование болезни ведет к появлению эрозий, язв пищевода и таких осложнений, как пептическая стриктура пищевода и кровотечения, пищевод Баррета, который может быть фактором риска развития аденокарциномы пищевода. Частота возникновения аденокарциномы пищевода среди больных с пищеводом Баррета от 30 до 120 раз выше, чем во всей популяции [Parkin D., 2005; Ивашкин В.Т., 2005]. Изучение клинической картины и возможных факторов риска возникновения метаплазии эпителия пищевода имеет важное значение для разработки профилактики аденокарциномы пищевода.

В патогенезе двигательных нарушений пищевода при развитии данного заболевания одну из основных ролей может играть изменение метаболизма оксида азота [Konturek J., 1997]. Изучение уровня его конечных метаболитов и клинических особенностей ГЭРБ в зависимости от данного показателя является чрезвычайно актуальной задачей.

Особый интерес представляет дифференциальная диагностика коронарогенных и эзофагогенных болей в грудной клетке. Последние могут быть вызваны, например, ахалазией кардии, эзофагоспазмом и ГЭРБ.

Несмотря на достижения последних лет, проблема лечения ГЭРБ далека от разрешения. В настоящее время в лечении больных ГЭРБ используются различные медикаментозные препараты и схемы их применения как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении с различными сроками их применения. Чаще всего для лечения больных ГЭРБ применяют ингибиторы протонной помпы, прокинетики, антациды [Dent J., 1999; Калинин А.В., 2002]. Сроки медикаментозного лечения больных в период обострения ГЭРБ весьма различны и составляют 6-8-12 недель и более. Отсутствие единого мнения во взглядах на патогенез ГЭРБ порождает разноречивость подходов к ее лечению.

Цель работы:

улучшение результатов лечения больных ГЭРБ на основании комплексного подхода к анализу клинического варианта заболевания и его морфологических и функциональных характеристик, разработки стратегии лечения и профилактики заболевания.

Задачи исследования:

1. Определение клинических вариантов течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Определение уровня конечных метаболитов оксида азота в плазме крови больных ГЭРБ, сравнение его с содержанием нитратов/нитритов у здоровых добровольцев.
3. Изучение клинических особенностей ГЭРБ в зависимости от уровня конечных метаболитов оксида азота.
4. Разработка комплексного подхода к проведению обследования больных ГЭРБ, включая лабораторные и инструментальные методы, позволяющего прогнозировать развитие рецидивов и осложнений.
5. Изучение роли исследования двигательной функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера в диагностике ГЭРБ.
6. Изучение роли суточного мониторинга внутрипищеводного рН в диагностике ГЭРБ и определении эффективности лекарственных препаратов.
7. Оценка факторов риска развития осложнений ГЭРБ, в том числе пищевода

Баррета, потенциально предракового состояния.

8. Разработка стратегии лечения больных ГЭРБ в зависимости от клинического варианта заболевания.

9. Разработка стратегии профилактики рецидивов заболевания и развития его осложнений.

Научная новизна

1. В работе проведен анализ клинических и функциональных данных у пациентов с ГЭРБ в зависимости от степени изменения слизистой оболочки пищевода.

2. Изучены эпидемиологические и антропометрические характеристики больных ГЭРБ на амбулаторном и стационарном этапе диагностики и лечения.

3. Проведено определение уровня конечных метаболитов оксида азота в плазме крови больных ГЭРБ, сравнение его с содержанием нитратов/нитритов у здоровых.

4. Изучены клинические особенности ГЭРБ в зависимости от уровня конечных метаболитов оксида азота.

5. Проведено изучение роли исследования двигательной функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера в диагностике ГЭРБ в сопоставлении с клиническими и морфологическими данными.

6. Изучена роль суточного мониторинга внутрипищеводного рН в диагностике ГЭРБ и определении эффективности проводимого лечения.

7. Изучена динамика индексов апоптоза и пролиферации, а также экспрессии белка p53 в нормальном и метаплазированном эпителии пищевода при ГЭРБ, в том числе на фоне терапии ИПП.

Практическая значимость

Была усовершенствована клиническая диагностика ГЭРБ. Выделены варианты заболевания и разработаны критерии их установления, необходимые для практикующего врача. Дано конкретное определение значения показателей дополнительных методов обследования в диагностике клинической картины, морфологических изменений и результатов лечения ГЭРБ.

Показано, что пациенты с ГЭРБ составляют более трети среди общего числа пациентов с клинической картиной кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта, с преимущественным поражением лиц молодого и среднего возраста.

Было показано, что тяжесть заболевания коррелирует с повышением уровня метаболитов оксида азота.

Доказана ведущая роль двигательных нарушений в развитии основных клинических симптомов.

Было показано, что выраженность основных клинических симптомов ГЭРБ хорошо коррелирует с показателями суточного мониторинга рН. Это дает основание считать длительное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода главным условием возникновения клинических симптомов заболевания.

Разработан оптимальный подход к терапевтическому лечению больных ГЭРБ в зависимости от клинического варианта заболевания.

Разработана стратегия профилактики рецидивов и осложнений ГЭРБ, применения антисекреторных препаратов. Даны четкие рекомендации по срокам и дозам назначения ингибиторов протонной помпы при различных вариантах ГЭРБ. Обоснована стратегия терапии ГЭРБ «по требованию» и длительного поддерживающего лечения эрозивного эзофагита.

Реализация результатов исследования

Результаты исследований и материалы диссертации могут быть использованы врачами - терапевтами как в условиях стационара, так и поликлиники при наличии уже имеющихся условий.

Предложенные в работе методики используются в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ММА имени И.М.Сеченова. Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий для слушателей курса функциональной диагностики и фармакотерапии в гастроэнтерологии при кафедре семейной медицины ФППОВ, при проведении занятий со студентами третьего курса лечебного факультета ММА имени И.М. Сеченова по предмету «Пропедевтика внутренних болезней», в рамках электива по предмету «Гастроэнтерология».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Анализ эпидемиологических и антропометрических данных больных ГЭРБ свидетельствует о высокой распространенности данной патологии, тесной корреляции тяжести заболевания с мужским полом и избыточной массой тела пациентов. Эти данные обуславливают высокую социальную значимость ГЭРБ.

При ГЭРБ обнаруживается увеличение средней концентрации конечных продуктов метаболизма оксида азота (NO) в плазме крови. Уровень конечных метаболитов NO в плазме больных ГЭРБ имеет корреляционную связь с основными клиническими и

инструментальными показателями, что позволяет предположить патогенетическую значимость NO в развитии и прогрессировании ГЭРБ.

Суточное мониторирование рН в пищеводе позволяет адекватно оценить частоту и продолжительность забросов желудочного содержимого в пищевод в течение суток. Основные клинико-морфологические проявления заболевания коррелируют с показателями данного метода обследования. Это дает основание считать воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода главным условием возникновения симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ.

Необходимым условием для реализации повреждающего действия кислотного рефлюкса служит нарушение двигательной функции как нижнего пищеводного сфинктера пищевода (НПС), так и грудного отдела пищевода. Существует прямая корреляция между наличием недостаточности кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дискинезии грудного отдела пищевода и основными клинико-морфологическими и функциональными показателями заболевания.

В современной классификации ГЭРБ следует выделять клинические варианты заболевания, которые дают возможность практическому врачу ясно их дифференцировать по клиническим и функциональным проявлениям, особенностям лечения и прогноза. В классификации ГЭРБ целесообразно выделять эндоскопические проявления заболевания, наличие внепищеводных проявлений, осложнений, а также характер рефлюктата. Клинические проявления и течение ГЭРБ зависят от ее формы (варианта). Они представлены НЭРБ, эрозивным эзофагитом и пищеводом Баррета.

НЭРБ чаще встречается у женщин, при этом клиническом варианте ГЭРБ отсутствует одинофагия и дисфагия, анамнез заболевания непродолжительный, меньше доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением, курящих. Показатели тонуса НПС при НЭРБ близки к контрольным, а основные показатели рН-граммы изменены в меньшей степени, чем при эрозивном эзофагите. В то же время для морфологической картины НЭРБ характерны все признаки ГЭРБ: воспаление в слизистой оболочке пищевода различной степени выраженности и активности, дистрофия, атрофия, лейкоплакия многослойного плоского эпителия, но не встречаются предопухолевые изменения, включающие цилиндрическую метаплазию и дисплазию эпителия. Таким образом, НЭРБ – это форма и стадия рефлюксной болезни, для которой характерны соответствующая клиническая картина, наличие эзофагита при гистологическом исследовании и отсутствие осложнений.

Эрозивный эзофагит чаще встречается у мужчин, при этом клиническом варианте ГЭРБ по сравнению с НЭРБ возрастает интенсивность и частота изжоги, особенно при

увеличении степени эрозивного эзофагита. Наличие ночной изжоги, интенсивной изжоги, одинофагии, дисфагии характерно для эрозивного эзофагита высокой степени. Анамнез заболевания более продолжительный, больше доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением, курящих. Показатели тонуса НПС меньше нормальных, причем степень эзофагита прямо коррелирует со степенью снижения тонуса НПС. Для морфологической картины эрозивной ГЭРБ характерно: воспаление в слизистой оболочке пищевода различной степени выраженности и активности, дистрофия, атрофия, лейкоплакия многослойного плоского эпителия, предопухолевые изменения, включающие дисплазию многослойного плоского эпителия. К факторам риска развития язвы и стриктуры пищевода относятся курение, мужской пол, часторецидивирующее течение заболевания.

Пищевод Баррета включает в себя цилиндрическую метаплазию многослойного плоского эпителия пищевода и дисплазию метаплазированного эпителия. Клиническая картина при пищеводе Баррета соответствует эрозивной рефлюксной болезни. Пищевод Баррета чаще наблюдается у мужчин, лиц старше 50 лет, курящих, имеющих анамнез ГЭРБ не менее 5 лет и рецидивы эрозивного эзофагита не менее 1 раза в год. Кишечная метаплазия обнаруживается только у больных с эрозивным эзофагитом и часто сочетается с дисплазией эпителия. Ежегодное наблюдение больных ГЭРБ с пищеводом Баррета должно включать в себя эндоскопическое исследование с гистологическим контролем для исключения увеличения степени диспластических изменений.

Дисплазия эпителия низкой степени в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода характеризуется сочетанием дисрегенераторных изменений с высокой экспрессией белка p53 и сопровождается повышением индекса апоптоза и пролиферации. При развитии дисплазии высокой степени и аденокарциномы в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода происходит снижение индекса апоптоза опухолевых клеток, а экспрессия Ki-67 и p53 продолжает нарастать. Уровень апоптоза, пролиферации и отсутствие экспрессии p53 при желудочной метаплазии не отличается от такового в многослойном плоском эпителии пищевода.

Клинический вариант ГЭРБ определяет длительность терапии и дозы ингибиторов протонной помпы, необходимые для полного прекращения изжоги. Дозы ингибиторов протонной помпы при эрозивном эзофагите требуются более высокие. Сроки терапии также зависят от выраженности симптомов до начала лечения, от наличия избыточной массы тела.

Динамика эндоскопической и морфологической картины эзофагита (сроки эпителизации эрозий, снижение активности и степени воспаления слизистой оболочки пищевода)

да) при лечении ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) зависит от исходной степени эрозивного эзофагита.

На фоне лечения ИПП индекс апоптоза снижается в многослойном плоском эпителии и участках желудочной метаплазии слизистой пищевода, а в участках кишечной метаплазии - возрастает. Индекс пролиферации снижается как в многослойном плоском эпителии пищевода, так и в участках его кишечной метаплазии на фоне лечения ИПП, что свидетельствует о существенном влиянии ИПП на нарушенные процессы пролиферации и апоптоза у больных с пищеводом Баррета

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на: Седьмой Европейской гастроэнтерологической неделе (Вена, сентябрь 1998 г.); Шестой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2000 г.); Одиннадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2005 г.); Двенадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2006 г.); на Тринадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2007 г.); на Всероссийской конференции «Высокие медицинские технологии» (Москва, сентябрь 2007 г.); Втором конгрессе «Российский Медицинский Форум – 2007» (Москва, октябрь 2007 г.).

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней (заведующий кафедрой – академик РАМН профессор В.Т.Ивашкин) ММА имени И.М.Сеченова.

Диссертация апробирована на научно-методической конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ММА имени И.М.Сеченова 13 ноября 2007 г. (протокол № 9).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 30 научных работ, из них 19 - в центральных журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 434 страницах машинописного текста и включает введение, 8 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные наблюдения), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы из 368 источников (85 отечественных и 283 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 118 таблицами и 134 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач было обследовано 439 больных ГЭРБ: 260 (59,2%) мужчин и 179 (40,8%) женщин от 15 до 81 года (средний возраст $49,1 \pm 15,3$). Диагноз ГЭРБ ставился на основании клинической картины и данных эндоскопического исследования.

У 201 (46%) пациента клиническая картина ГЭРБ не сопровождалась развитием эрозивного эзофагита, у 72 (16%) пациентов были выявлены единичные, а у 125 (28%) пациентов - множественные эрозии пищевода. Язва пищевода диагностирована у 24 (6%) пациентов, пептическая стриктура пищевода выявлена у 17 (4%) пациентов.

Контрольную группу составили 76 пациентов с неязвенной диспепсией, из которых было 43 (56%) мужчины и 33 (44%) женщины в возрасте от 26 до 71 года (средний возраст $50 \pm 12,8$). Критериями отбора в контрольную группу служило отсутствие изжоги и отсутствие эзофагита в настоящее время и в анамнезе.

Распрос жалоб и анамнеза пациентов проводился с заполнением специального опросника. Симптомы ГЭРБ (изжога, одинофагия, отрыжка, дисфагия, боли в эпигастрии, тошнота, сухой кашель, боли за грудиной, чувство кома в горле, осиплость голоса) оценивались по выраженности (по 3-бальной шкале: симптом выражен незначительно - 1 балл, умеренно - 2 балла, интенсивно - 3 балла), по частоте и времени возникновения, возможной связи с провоцирующими факторами (прием и характер пищи, горизонтальное положение тела, прием лекарственных препаратов). При изучении анамнеза заболевания клиническое значение имели: продолжительность заболевания, частота обострений в год, предшествующее лечение (его продолжительность, проведение поддерживающей терапии), развитие осложнений ГЭРБ, курение. Всем больным проводилось объективное исследование, в том числе определение индекса массы тела (ИМТ), вычисляемого по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / (\text{рост (м)}^2)$. ИМТ, превышающий 25, соответствовал избыточному весу. ИМТ, превышающий 30, соответствовал ожирению. Всем больным, поступающим в клинику на стационарное обследование, проводились лабораторные исследования, включая клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь.

У 29 больных ГЭРБ и 13 пациентов контрольной группы оценивался уровень конечных метаболитов оксида азота (нитритов/нитратов) в плазме крови с помощью спектрофотометрического метода. Исследование уровня конечных метаболитов оксида азота проводилось в лаборатории генетических механизмов адаптации Института об-

шей патологии и патофизиологии РАМН (заведующий лабораторией – д.м.н., проф. И.Ю.Малышев)

Всем больным проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с 4-фрагментной биопсией слизистой оболочки. Для характеристики изменений слизистой пищевода применялись модифицированная классификация Савари - Миллера и клинико-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме. У 124 больных было проведено полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка.

51 пациенту с ГЭРБ и 18 пациентам контрольной группы было проведено исследование двигательной функции пищевода и НПС с использованием электромеханических датчиков фирмы «Gould Statham» и 10-канального полиграфа фирмы «Nihon».

У 284 больных было проведено 24-часовое мониторирование рН в пищеводе и желудке с помощью компьютерной системы и аппарата «Гастроскан-24» (Исток-Система, Россия).

У 136 пациентов совместно с доцентом кафедры патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова (зав. кафедрой академик РАН и РАМН проф. М.А. Пальцев) О.А.Склянковой было выполнено морфологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки пищевода. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки пищевода (252 исследования), включающее изучение показателей пролиферации (с использованием моноклональных антител к Ki-67), апоптоза (АpopDETEK), онкогена p53 (с использованием моноклональных антител к белку p53), цитокератинов (с использованием моноклональных антител к СК 10/13, было выполнено совместно с ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней к.м.н. С.С.Кардашевой под руководством профессора кафедры патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова Е.А.Коган.

Лечение

При лечении ГЭРБ в качестве антисекреторных препаратов применялись преимущественно ингибиторы протонной помпы: омепразол, эзомепразол, рабепразол (у 338 пациентов). Блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов применялись у 31 пациента. По показаниям у 44 больных были использованы прокинетические препараты (домперидон). В качестве вспомогательных средств использовались антацидные препараты.

При выраженной степени эрозивного процесса 26 пациентам проводилась внутривенная терапия ИПП (омепразол).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы программного пакета «SPSS 13 for Windows», предназначенной для анализа результатов медицинских и биологических исследований. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. При сравнении нескольких (более 2) выборок сначала применялся общий тест для сравнения нескольких выборок (H-тест по методу Крускала и Уоллеса или тест Фридмана) для предотвращения появления ложноположительных результатов в случае множественного парного сравнения. При выявлении достоверных различий применялся U-тест по методу Манна - Уитни или Уилкоксона для сравнения 2 групп. Для сравнения средних величин использовались следующие непараметрические тесты: тест Уайта для малых выборок (обработка результатов иммуногистохимического анализа с малыми выборками была проведена вручную с помощью калькулятора и таблиц значений F); H-тест по методу Крускала и Уоллеса при сравнении нескольких независимых выборок; U-тест по методу Манна - Уитни при сравнении 2 независимых выборок; тест Фридмана при сравнении нескольких связанных выборок; тест Уилкоксона при сравнении 2 связанных выборок. Сравнение номинальных признаков осуществлялось с использованием критерия χ^2 , сравнение средних величин с расчетом t-критерия Стьюдента и оценкой его значимости - p. За уровень достоверности статистических показателей было принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При эпидемиологическом исследовании была проанализирована 261 история болезни лиц, обратившихся в амбулаторные учреждения с жалобами, свидетельствующими о наличии кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта на этапе. Более трети из них (98 человек - 37,5%) составили больные ГЭРБ, что свидетельствует о высокой распространенности данной патологии. В данную группу были отобраны пациенты без сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. По данным анамнеза было установлено, что 30,6% пациентов не обращались ранее к врачам и не получали никакого лечения. Из 98 человек этой группы лиц мужского пола было 63,3%, женского – 36,7%. Средний возраст составил $44,8 \pm 13,8$ года, средний возраст мужчин составил $43,1 \pm 13,1$ года, средний возраст женщин - $48,1 \pm 14,3$.

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ММА имени И.М.Сеченова были обследованы 260 (59,2%) мужчин и 179 (40,8%) женщин от 15 до 81 года. Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 15,3$ года. Средний

возраст мужчин составил $45 \pm 15,2$ года, а женщин - $53 \pm 12,3$ года. Обращает на себя внимание 4-летняя разница в среднем возрасте пациентов, обращающихся в поликлинику и стационар, по поводу ГЭРБ. Эти данные могут свидетельствовать о том, что врачи амбулаторного звена должны в более ранние сроки направлять пациентов с торпидным течением заболевания в специализированное учреждение.

У мужчин отмечена тенденция к более тяжелому течению заболевания. Если НЭРБ в 1,2 раза, а единичные эрозии пищевода в 2,7 раза чаще встречаются у женщин, то множественные эрозии - в 2,3 раза, язва и стриктура – в 2,8 раза и пищевод Баррета - в 5, а при дисплазии и малигнизации в 9 раз чаще встречаются у мужчин. Симптомы ГЭРБ у мужчин возникают в более раннем возрасте (в среднем в $39 \pm 17,1$ года), чем у женщин (в среднем в $48 \pm 15,8$ года), $p=0,013$. Это демонстрирует то, что ГЭРБ встречается чаще среди молодых мужчин, представляющих наиболее активную группу населения. Возможно, это связано с большим уровнем базальной секреции кислоты у мужчин [Adenivi K., 1991], а также с большим процентом среди них курящих.

Курение оказывает влияние на развитие более тяжелых форм рефлюкс-эзофагита, стриктуры и пищевода Баррета. Курили 40% пациентов с эрозивным эзофагитом, 68% с кишечной метаплазией эпителия пищевода и лишь 20% больных с НЭРБ ($p=0,034$). Таким образом, курение повышает риск развития эрозивного эзофагита в 3,5 раза, риск развития кишечной метаплазии - в 2,6 раза. Среди пациентов с множественными эрозиями ($p=0,047$), а также с язвой и стриктурой пищевода ($p=0,036$) достоверно больше было число курящих, чем в группе с единичными эрозиями пищевода.

Кроме курения, согласно современным данным, к факторам, способствующим развитию ГЭРБ, относится избыточный вес. Средний ИМТ в основной группе составил у мужчин $27 \pm 3,5$, у женщин $29 \pm 4,6$, в контрольной группе у мужчин $23 \pm 1,9$, у женщин $27 \pm 5,3$.

При эрозивной форме по сравнению с неэрозивной формой ГЭРБ достоверно больше пациентов страдают избыточной массой тела и ожирением ($p=0,006$) (табл. 1). Риск развития эрозий при избыточном весе в 1,9 раз выше, а при ожирении - в 3,5 раза выше, чем при нормальном весе. Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависит от ИМТ и степени эзофагита, что соответствует предрасположенности людей с избыточным весом к гастроэзофагеальному рефлюксу.

Таблица 1 - Распределение пациентов основной и контрольной группы по индексу массы тела.

Группа	Индекс массы тела	%
ГЭРБ	Нормальный вес	46
	Избыточный вес (>25)	39
	Ожирение (>30)	15
Контрольная	Нормальный вес	71
	Избыточный вес (>25)	24
	Ожирение (>30)	5

Было проведено изучение содержания конечных метаболитов оксида азота (нитратов/нитритов) в плазме крови больных ГЭРБ и сопоставление полученных данных с основными клинико-морфологическими показателями заболеваниями, а также с данными, полученными в контрольной группе, в которую были включены здоровые добровольцы. Из исследования исключали тех, у кого присутствовали факторы, способные прямо или косвенно повлиять на уровень нитратов/нитритов в плазме крови. Было установлено, что средний уровень конечных метаболитов NO (нитратов/нитритов плазмы (мкмоль/л)) у пациентов с ГЭРБ был выше, чем в контрольной группе (рис.1).

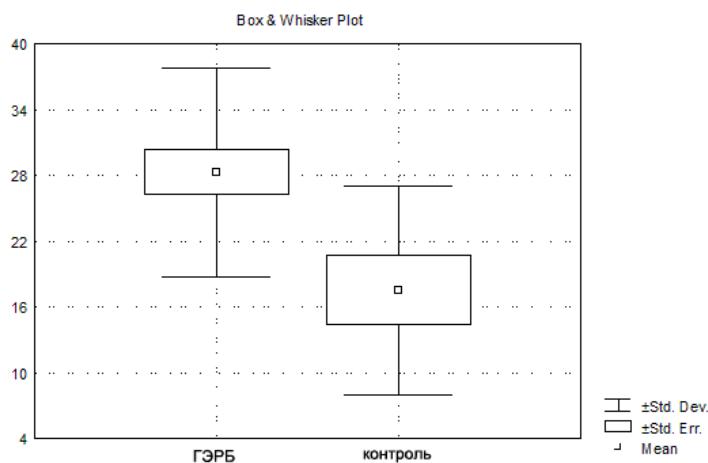


Рис. 1. Средний уровень конечных метаболитов NO (нитратов/нитритов плазмы (мкмоль/л)) у пациентов с ГЭРБ выше, чем в контрольной группе

Общие сведения о содержании конечных метаболитов оксида азота в основной группе представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Содержание нитратов/нитритов в сыворотке больных ГЭРБ (мкмоль/л) (n = 72)

В целом по группе пациентов с ГЭРБ			Распределение по полу		Распределение по возрасту				Распределение по длительности анамнеза		
Среднее	Мин	Макс	Мужчины	Женщины	18-30 лет	31-45 лет	46-60 лет	61-80 лет	Менее 1 года	От 1 до 5 лет	Более 5 лет
25,21±8,73	8,06	40,20	26,39	23,9	25,29	23,79	29,2	19,02	27,50	25,87	25,0

Уровень конечных метаболитов оксида азота у мужчин в основной группе в среднем был незначительно выше, чем у женщин. Из взятых возрастных периодов максимальный средний уровень конечных метаболитов NO в исследуемой группе наблюдался в возрастной группе 46-60 лет, что соответствует и полученным эпидемиологическим данным. Выявлена положительная корреляционная связь уровня конечных метаболитов оксида азота и ИМТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$) (Рис. 2). Это согласуется с данными о том, что избыточная масса тела – фактор риска патологических гастроэзофагеальных рефлюксов.

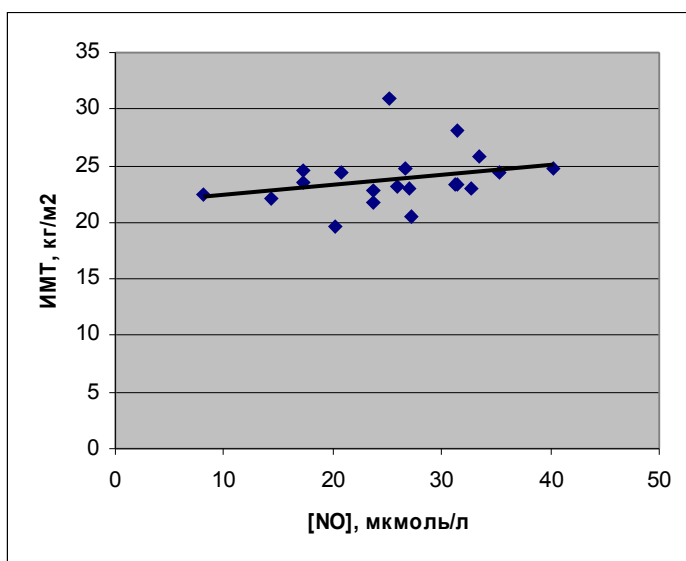


Рис. 2. Содержание конечных метаболитов оксида азота в плазме крови в зависимости от индекса массы тела у больных ГЭРБ

При анализе клинических проявлений ГЭРБ и сопоставлении их с уровнем оксида азота получены следующие наблюдения. Более высокий уровень конечных метаболитов NO среди больных ГЭРБ наблюдался у тех пациентов, у которых изжога возникала часто (27,68 мкмоль/л), по сравнению с группой пациентов, характеризующихся редко возникающей изжогой (25,19 мкмоль/л).

Существенно более высокий уровень нитратов/нитритов был обнаружен у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (30,06 мкмоль/л), чем у

пациентов без ГПОД (24,54 мкмоль/л). В основе этого явления могут лежать изменения в системе регуляции двигательной функции области пищеводно-желудочного соединения, длительное существование которых привело к изменению анатомии этой области, а в дальнейшем – и к развитию ГЭРБ.

При эрозивном эзофагите уровень NO в сыворотке выше (26,24 мкмоль/л), чем при отсутствии эрозий (24,92 мкмоль/л), и это наблюдение легко объясняется локальными изменениями воспалительного характера. У пациентов с пищеводом Баррета отличий в содержании оксида азота не было выявлено.

Таким образом, выявленные отличия в уровне конечных метаболитов NO у больных ГЭРБ и здоровых позволяют предположить наличие регуляторного дисбаланса в системе образования и утилизации оксида азота в организме, который приводит к дисфункции НПС как мишени медиаторного действия оксида азота. Наличие корреляционных связей между показателями метаболизма NO и результатами обследования пациентов позволяет предположить патогенетическую значимость NO в развитии и прогрессировании ГЭРБ.

Суточное мониторирование внутрипищеводного pH позволяет установить связь между клиническими проявлениями заболевания и изменениями химического состава рефлюктата внутри пищевода, сделать вывод о причинах, приводящих к появлению эндоскопических изменений, патогенетически обоснованно подойти к назначению терапии ГЭРБ. Мы изучили значение показателей суточного мониторирования pH в оценке клинической картины, эндоскопических изменений и результатов лечения ГЭРБ. У большинства пациентов с ГЭРБ возникали комбинированные патологические кислотные рефлюксы или рефлюксы вертикального и горизонтального положения (у 52% пациентов). Дневные рефлюксы или рефлюксы вертикального положения были в большем количестве, но снижение pH было кратковременным за счет лучшего клиренса пищевода. Ночные рефлюксы, как правило, вызывали более длительное снижение pH в пищеводе, поскольку во время сна значительно снижается пищеводный клиренс. В вертикальном положении пищеводный клиренс более эффективен под действием силы тяжести, активной перистальтики пищевода и нейтрализации соляной кислоты слюной. Днем возникновение рефлюкса чаще всего провоцировалось приемом пищи, курением, переходом в горизонтальное положение тела, часто не имело видимой причины. Характер рефлюктата был преимущественно кислотный – 50%, в 39,7% кислотный компонент сочетался с желчным, желчный рефлюктат определялся в 10,3% случаев.

При сравнении с контрольной группой все основные показатели рНметрии при ГЭРБ были достоверно выше ($p=0,001$). При НЭРБ экспозиция кислоты у большинства пациентов значительно ниже, чем при эзофагите, но выше, чем в контрольной группе. Для всех пациентов контрольной группы показатели рН-метрии находились в пределах нормы (рис.3). Интенсивность и частота изжоги зависели от времени $pH < 4$ в течение 24 ч (общим за сутки, а также в положении лежа и стоя), от общего количества рефлюксов за сутки и составного показателя, что подтверждает результаты других исследований [Lundell L., Dent J., 1999].

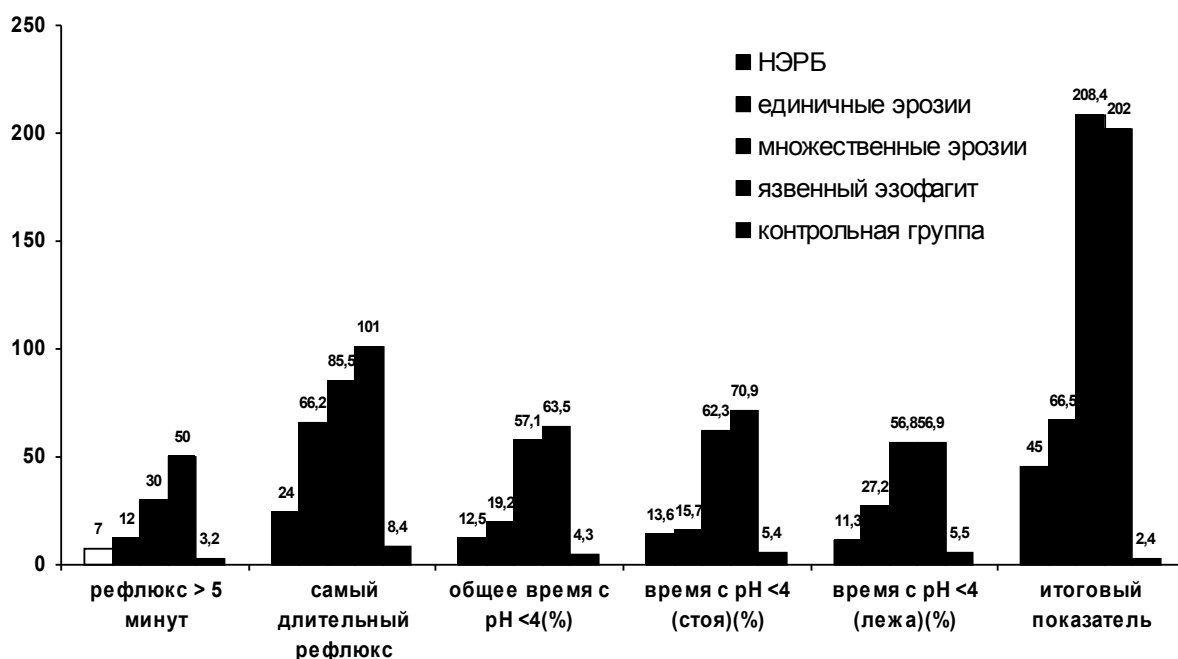


Рис. 3. Зависимость степени эзофагита от основных показателей суточного мониторинга рН в пищеводе у больных ГЭРБ

Общее время с $pH < 4$ при максимально активном воспалении (3-я степень) слизистой оболочки пищевода составило 45%, при 2-й степени активности воспаления – 32%, при 1-й степени – 16%, при неактивном воспалении – 1% ($r = 0,58$; $p=0,01$). Общее число рефлюксов за сутки при 3-й степени активности составило 45, при 2-й степени – 32, при 1-й степени – 16, при неактивном воспалении – 2 ($r = 0,56$; $p=0,01$). Активность воспаления слизистой оболочки пищевода коррелировала также с величиной составного показателя DeMeester. Коэффициент корреляции $r = 0,61$ демонстрировал достоверную прямую корреляционную связь. Степень дистрофии эпителия пищевода имела прямую зависимость средней силы от общего времени с $pH < 4$ в течение суток, общего числа рефлюксов и составного показателя.

При изучении двигательной функции пищевода у больных с ГЭРБ, недостаточность кардии выявлялась у 35,3% пациентов, что статистически достоверно ($p < 0,01$) отличалось от контрольной группы (16,7%). Среди больных с ГЭРБ среднее значение давления НПС составляло $11,6 \pm 1,8$ мм рт.ст., (при этом при НЭРБ $25,2 \pm 2,5$ мм рт.ст., при единичных эрозиях $15,6 \pm 1,7$ мм рт.ст. и при множественных эрозиях $9,6 \pm 0,9$ мм рт.ст.), у пациентов контрольной группы средние показатели давления НПС составили $27,0 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Наличие у пациентов изжоги умеренной интенсивности характеризовалось меньшей степенью снижения давления НПС ($18,9$ мм рт.ст.), чем изжоги интенсивной - $15,1$ мм рт.ст. Основные параметры pH-метрии (общее время с $pH < 4$ и итоговый показатель) были повышены у большинства больных со снижением давления НПС вне зависимости от степени выраженности симптома (табл.3). Общее время с $pH < 4$ оказалось повышено у 94,4%, а итоговый показатель - у 88,9% больных со снижением давления НПС.

Таблица 3 - Основные показатели суточного мониторинга pH в пищеводе у больных ГЭРБ в зависимости от давления в нижнем пищеводном сфинктере.

Давление НПС	Общее число рефлюксов	Рефлюкс > 5 минут	Самый длительный рефлюкс	Общее время $срpH < 4\%$	Время с $pH < 4$ (стоя) %	Время с $pH < 4$ (лежа) %	Итоговый показатель
Сниженное	$79 \pm 12,3$	$20,8 \pm 3,4$	$40,3 \pm 12,7$	$15 \pm 3,5$	$19,7 \pm 6,2$	$17,3 \pm 2$	$56,9 \pm 8,2$
Нормальное	$29,4 \pm 11,8$	$8,8 \pm 2$	$20,1 \pm 2,7$	$11,1 \pm 1,8$	$9,7 \pm 2,8$	$13,1 \pm 2,1$	$35,2 \pm 3,9$

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является одним из основных факторов, приводящих к снижению барьерной функции НПС. При анализе связи между наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которая выявлялась в 52,9 % случаев, и показателями pH-метрии было выявлено, что общее время с $pH < 4$ и итоговый показатель были повышены у большинства больных с ГПОД. Общее время с $pH < 4$ - у 23 (85,2%) из 27 больных, итоговый показатель также был повышен у 23 (85,2%) из 27 больных. При проведении анализа была выявлена прямая корреляция между изменениями параметров pH-метрии и наличием ГПОД ($\chi^2 = 5,3002$; $p < 0,025$).

Нарушение вторичной перистальтики грудного отдела пищевода у больных ГЭРБ приводит к замедлению пищеводного клиренса, и следовательно, к удлинению контакта кислоты со слизистой пищевода. Поэтому важно было изучить показатели pH-метрии в зависимости от нарушений двигательной функции грудного отдела пищевода, которая может проявляться либо гипо- либо гипермоторной дискинезией. Ги-

помоторная дискинезия тела пищевода была обнаружена у 14 (27,5%) больных, гипермоторная дискинезия - также у 14 (27,5%). При проведении рН-метрии было выявлено, что все показатели значительно и достоверно отличаются у больных с изменениями перистальтики грудного отдела пищевода от соответствующих показателей в норме. Основные параметры рН-метрии (общее время с рН < 4 и итоговый показатель) были повышены у большинства больных с изменениями двигательной функции грудного отдела пищевода, однако вне зависимости от вида дискинезии. Общее время с рН < 4 было повышено у 14 больных с гипомоторной дискинезией пищевода (100 %), итоговый показатель также был повышен у 14 (100 %) больных. При проведении анализа была выявлена прямая корреляция между наличием гипомоторной дискинезии тела пищевода и степенью выраженности болей за грудиной ($\chi^2 = 7,3335$; $p < 0,05$) и дисфагии ($\chi^2 = 10,2323$; $p < 0,01$) высокой степени достоверности.

Среди наблюдавшихся пациентов у 22 (5%) были интенсивные боли за грудиной, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, без иррадиации и связи с физической нагрузкой, часто возникающие после еды, но и в состоянии покоя или ночью во время сна. В 3 случаях боли в области сердца первоначально считались проявлением ишемической болезни сердца. Этим пациентам проводилось кардиологическое обследование и довольно длительное лечение стенокардии без эффекта, прежде чем был диагностирован эзофагит и установлен пищеводный генез болей. В контрольной группе данный симптом не отмечался. Была выявлена прямая корреляция высокой степени достоверности между степенью выраженности болей за грудиной и степенью выраженности изменений слизистой оболочки пищевода ($\chi^2=33,1901$; $p < 0,01$), наличием гипомоторной дискинезии тела пищевода ($\chi^2=7,3335$; $p<0,05$) и изменением общего времени рН<4 при рН-метрии ($\chi^2=7,0739$; $p<0,05$). Таким образом, болевой синдром в грудной клетке при ГЭРБ обусловлен дискинезией грудного отдела пищевода на фоне гастроэзофагеального рефлюкса и развитием воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода. Дифференциальный диагноз болей в грудной клетке помимо клинических признаков должен включать рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием для выявления дискинезии пищевода, эзофагогастродуоденоскопию для верификации наличия эзофагита (хотя его отсутствие не исключает наличие гастроэзофагеального рефлюкса) и суточное мониторирование рН в пищеводе, которое позволяет адекватно оценить частоту и продолжительность забросов желудочного содержимого в пищевод в течение суток. Таким образом для практического применения предлагается использовать суточное мониторирование рН в пищеводе для дифференциальной диагностики болей в грудной клетке.

В современной классификации ГЭРБ следует выделять клинические варианты заболевания, которые дают возможность практическому врачу ясно их дифференцировать по клиническим и функциональным проявлениям, особенностям лечения и прогноза. Используя деление ГЭРБ на НЭРБ и эрозивный эзофагит, а также пищевод Баррета, мы проанализировали каждую из форм заболевания.

НЭРБ встречается чаще, чем эрозивный эзофагит. Так, среди больных ГЭРБ на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи НЭРБ была выявлена в 75% случаев. Среди пациентов, госпитализированных в клинику, НЭРБ наблюдалась реже, что вполне объяснимо, но, тем не менее, составляла почти половину случаев – 46 %. При НЭРБ интенсивную изжогу испытывали 10% пациентов, при эрозивной форме ГЭРБ – 32%. Средняя интенсивность как дневной, так и ночной изжоги при НЭРБ была ниже, чем при эрозивной рефлюксной болезни ($p=0,002$). При неэрозивной форме ГЭРБ по сравнению с эрозивным эзофагитом частота изжоги ($p=0,006$) также была достоверно ниже. Изжога, возникающая ежедневно, при НЭРБ встречалась в 31% случаях, а при эрозивной ГЭРБ – в 62%. Все больные с НЭРБ (100%) отмечали отрыжку воздухом или кислым содержимым. При эрозивной форме отрыжка встречалась достоверно реже, в 74% случаях ($p=0,01$). К признакам, отличающим клиническую картину НЭРБ от эрозивного эзофагита, можно также отнести отсутствие одинофагии и дисфагии. Длительность заболевания при НЭРБ была достоверно короче, чем при эрозивной форме рефлюксной болезни ($p=0,03$). Больше половины (59%) больных с НЭРБ имели непродолжительный анамнез (менее 2 лет). При эрозивной форме ГЭРБ средняя продолжительность заболевания составила 5 лет, и только в 28% случаях анамнез заболевания был менее 2 лет.

Согласно нашим данным, НЭРБ, при сравнении с другими формами ГЭРБ, характеризовалась минимальными отклонениями рН от нормы. Медианы основных показателей рН-граммы при НЭРБ незначительно превышали нормальные значения. Преобладали кислотные рефлюксы вертикального положения, преимущественно после приема пищи или курения. За период ночного сна длительных снижений $pH < 4$ не наблюдалось. НЭРБ отличалась от эрозивной рефлюксной болезни меньшей активностью воспаления ($p=0,016$) и степенью выраженности воспаления ($p=0,001$), слабо выраженной дистрофией эпителия ($p=0,05$), тенденцией к меньшей частоте лейкоплакии, склероза и отсутствием дисплазии многослойного плоского эпителия. Воспалительный процесс при НЭРБ в большинстве случаев (86%) был неактивным, только в 14% случаев наблюдалась 2-я степень активности воспаления. При НЭРБ не было высокой (3-я степень) активности и выраженности воспаления. Атрофия эпителия и лейкопла-

кия при НЭРБ наблюдались редко (у 1 пациента), дисплазии плоского эпителия не было выявлено. Для практического применения предлагается в лечении больных с неэрозивной рефлюксной болезнью, для которой нехарактерно развитие осложнений, сосредотачивать усилия на быстром купировании симптомов и предотвращении рецидивов.

Численность группы с эрозивным эзофагитом составила 238 человек: 147 (62%) мужчин и 91 (38%) женщин. Численность группы с единичными эрозиями составила 72 человек, с множественными эрозиями - 125 человек, с осложнениями ГЭРБ - 41. В группу с осложненной рефлюксной болезнью вошли 24 пациента с язвой пищевода, 17 - с язвой пищевода в сочетании с пептической стриктурой (из них у 3 было кровотечение из язвы пищевода с развитием постгеморрагической анемии). Продолжительность болезни при разных стадиях ГЭРБ, по нашим данным, достоверно отличалась ($p=0,01$). Большая длительность заболевания наблюдалась при более тяжелых стадиях ГЭРБ. При единичных эрозиях пищевода медиана продолжительности заболевания составила 3 года. При множественных эрозиях пищевода анамнез заболевания достоверно дольше ($p=0,012$): медиана=5 лет. При осложненных формах ГЭРБ медиана=6,5 лет. 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 степень).

Таблица 4 - Факторы, характеризующие относительный риск развития эрозивного эзофагита

Факторы	Относительный риск пищевода эрозивного эзофагита	Доверительный интервал при 95% достоверности
Изжога только днем	1,1	0,9-12
Возраст старше 50 лет	1,3	0,6-2,7
Мужской пол	1,6	0,7-3,1
Избыточный вес	1,9	0,8-4,4
Изжога ночью и днем	3,1	1,2-7,9
Интенсивная изжога	3,2	1,1-8,9
Интенсивная изжога 5 и более дней в неделю	3,3	1,0-9,8
Ожирение	3,5	0,5-23
Курение	3,5	1,1-12

Наличие в клинической картине частой интенсивной изжоги (более 5 раз в неделю) и/или ночной изжоги повышает риск развития эрозивного эзофагита более чем в 3 раза (табл.4), а вероятность развития таких осложнений, как язва и стриктура пищевода, повышается в 2 раза. Следует подчеркнуть, что незначительно выраженные

симптомы ГЭРБ не позволяют сразу исключить эрозивный эзофагит. Так, в 50% случаев незначительно выраженной изжоги был диагностирован эрозивный эзофагит, а в 24% диагностирована тяжелая степень эрозивного эзофагита. Клиническая картина язвы пищевода требует особо тщательного анализа. В большинстве случаев язва пищевода проявлялась интенсивной изжогой, одинофагией и болями в эпигастрии, но у небольшой части пациентов язва протекала практически бессимптомно. В последнем случае у всех пациентов был отмечен длительный анамнез эрозивной рефлюксной болезни часторецидивирующего течения. Таким образом, корреляция клинической и эндоскопической картины позволяет с большой долей вероятности предполагать у пациента эзофагит с множественными эрозиями при интенсивной, частой изжоге, особенно в ночное время, при наличии одинофагии и/или дисфагии.

При эрозивной рефлюксной болезни кислотные рефлюксы возникали как днем, так и во время ночного сна. При язве пищевода отмечалось длительное снижение рН в пищеводе в горизонтальном положении, особенно ночью. Для морфологической картины эрозивной ГЭРБ характерны: воспаление в слизистой оболочке пищевода различной степени выраженности и активности, дистрофия, атрофия, лейкоплакия многослойного плоского эпителия, предопухоловые изменения, включающие дисплазию многослойного плоского эпителия (11%).

Морфологическая картина при язве пищевода не имела достоверных отличий от эзофагита с множественными эрозиями пищевода, можно говорить о тенденции к большей активности и выраженности воспаления, к более тяжелым дистрофическим изменениям в эпителии. Так при язве пищевода у 17 (71%) из 24 больных были самые высокие степени (3-я степень) активности и выраженности воспалительного процесса, сочетающиеся с тяжелыми дистрофическими изменениями эпителия пищевода.

Морфологическая картина при стриктуре пищевода характеризовалась достоверно более высокой частотой дисплазии плоского эпителия пищевода ($p=0,04$) и развития грануляций ($p=0,04$), тенденцией к более выраженным дистрофическим изменениям эпителия. Дисплазия плоского эпителия присутствовала у 13 (76%) из 17 больных со стриктурой пищевода. Лейкоплакия эпителия слизистой оболочки пищевода была выявлена при НЭРБ в 17% случаев, при единичных эрозиях - в 44%, множественных эрозиях - в 67%, при пищеводе Баррета - в 25%, а при стриктуре пищевода - в 80% случаев. Это еще раз подчеркивает необходимость очень тщательного наблюдения за больными с осложненными формами ГЭРБ для своевременной диагностики развития рака пищевода (в данном случае плоскоклеточного, риск развития которого увеличивается при наличии лейкоплакии слизистой оболочки пищевода). Для практи-

ческого применения предложено пациентам с эрозивным эзофагитом перед назначением лечения проводить эндоскопическое исследование для исключения осложнений заболевания. Задачами лечения считать: быстрое купирование симптомов, заживление эрозий, предотвращение рецидивов и развития осложнений.

Цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода диагностирована у 88 пациентов: у 62 выявлена только желудочная метаплазия и у 26 диагностирована кишечная метаплазия. Полная кишечная метаплазия выявлена у 4 пациентов. Чаще встречалась неполная кишечная метаплазия: у 22(83%) пациентов. Таким образом, среди пациентов с ГЭРБ, обратившихся в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, частота пищевода Баррета с кишечной метаплазией составила 5,9%, и с желудочной – 14,1%. В наших наблюдениях кишечная метаплазия в 22 (84,6%) случаях из 26 сочеталась с участками желудочной метаплазии. Из 26 пациентов с пищеводом Баррета в 19 (75%) случаях была обнаружена дисплазия: в 16 случаях дисплазия низкой степени и в 3 (8%) - дисплазия высокой степени с переходом в аденокарциному.

Для пищевода Баррета было характерно часторецидивирующее течение ГЭРБ ($p=0,002$). При анамнезе изжоги более 5 лет риск развития кишечной метаплазии пищевода возрастает в 2,7 раза, при длительности анамнеза более 10 лет - в 5,7 раза. Средний возраст пациентов с желудочной метаплазией составил 38 ± 13 лет, с кишечной метаплазией - 63 ± 12 лет. В возрасте 50 лет и старше риск развития пищевода Баррета возрастает в 1,2 раза.

Клиническая картина пищевода Баррета не имеет каких-либо характерных симптомов. По нашим данным, клиническая картина пищевода Баррета по интенсивности, частоте изжоги, одинофагии, регургитации и дисфагии соответствовала клинике эрозивного эзофагита тяжелой степени. Анализ данных суточного мониторирования pH при пищеводе Баррета и в общей группе с рефлюксной болезнью показывает, что при кишечной метаплазии слизистая пищевода дольше подвергается агрессивному воздействию кислой среды, чем в среднем при ГЭРБ. Так, при пищеводе Баррета, среднее общее время с pH в просвете пищевода ниже 4 составляет 32%, или 7,5 ч в сутки. При ГЭРБ общее время с pH ниже 4 в среднем (медиана) составляет 16%, или менее 4 ч.

Обращает внимание увеличение продолжительности времени с $pH < 4$ в горизонтальном положении и максимальной длительности рефлюкса при пищеводе Баррета, превышающее средние показатели при всех других формах ГЭРБ. Это свидетель-

ствуется о роли снижения пищеводного клиренса в патогенезе развития кишечной метаплазии.

Интенсивная и частая изжога в 1,7 раза увеличивает риск развития пищевода Баррета при ГЭРБ. Риск пищевода Баррета значительно увеличивается при длительно существующей ГЭРБ. При анамнезе изжоги более 5 лет риск возрастает в 2,7 раза, и в 5,7 раза при длительности анамнеза более 10 лет. В возрасте старше 50 лет шанс развития пищевода Баррета в 1,2 раза выше, чем в более молодом возрасте. Риск развития кишечной метаплазии в 2,5 раза увеличивает курение. Избыточный вес не способствует развитию пищевода Баррета, наоборот, среди пациентов с кишечной метаплазией пищевода никто не страдал ожирением (табл.5).

Таблица 5. Факторы, характеризующие относительный риск развития пищевода Баррета

Факторы	Относительный риск пищевода Баррета	Доверительный интервал при 95% достоверности
Изжога ночью и днем	1	0,2-3,5
Избыточный вес	1	0,8-1,2
Мужской пол	1,2	1,0-1,4
Возраст старше 50 лет	1,2	0,9-1,4
Интенсивная изжога 5 и более дней в неделю	1,7	0,4-6,2
Курение	2,6	0,6-9,0
Изжога более 5 лет	2,7	0,7-10
Изжога более 10 лет	5,7	1,3-24,4

Для практического применения нами предложено выделять три основных клинических варианта ГЭРБ: неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), эрозивный эзофагит и пищевод Баррета, а также варианты ГЭРБ с болевым синдромом в грудной клетке и бронхообструктивным синдромом. Скрининг пищевода Баррета (эндоскопическое исследование пищевода с взятием биопсии) следует проводить среди больных ГЭРБ с длительным анамнезом изжоги (5 лет и более), часторецидивирующим течением заболевания, у пациентов старше 50 лет.

В целом ГЭРБ характеризуется склонностью к рецидивирующему течению. Среди больных с продолжительностью заболевания более года по частоте рецидивов можно выделить три группы: редкие рецидивы (не каждый год) – 66 (15%) человек, частые рецидивы (ежегодно) – 112 (26%), рецидивы несколько раз в год (необходима постоянная поддерживающая терапия ИПП) – 53 (12%). Среди пациентов с часторецидивирующей ГЭРБ преобладают люди пожилого возраста. Средний возраст больных достоверно выше, чем в группе с редкими рецидивами ГЭРБ ($p=0,05$) и составляет 60

лет. Частота изжоги коррелирует с продолжительностью заболевания ($r=0,26$; $p=0,02$), что отражает склонность ГЭРБ к хроническому рецидивирующему течению. В клинической картине больных с часторецидивирующей ГЭРБ можно отметить тенденцию к более интенсивной изжоге, возникающей не реже чем 4-7 раз в неделю. Так, при рецидивах эзофагита несколько раз в год и отсутствии постоянной поддерживающей терапии ИПП в 25% случаев наблюдалась язва или стриктура пищевода, в 42% - пищевод Баррета. При рецидивах, возникающих в среднем один раз в год, у 13% пациентов была обнаружена язва или стриктура и у 28% – пищевод Баррета. При редко возникающих рецидивах (не каждый год) ни у одного пациента не было диагностировано осложненных форм ГЭРБ. Таким образом, часторецидивирующее течение характеризуется высокой частотой развития осложненных форм ГЭРБ ($p=0,01$). Определялась прямая корреляционная связь тяжести эрозивного рефлюкс-эзофагита ($r=0,45$; $p=0,001$), возраста ($r=0,35$; $p=0,01$) с часторецидивирующим течением заболеванием. Часторецидивирующее течение рефлюксной болезни достоверно чаще сопровождалось развитием метаплазии эпителия пищевода ($p=0,002$) и дистрофическими изменениями эпителия ($p=0,05$).

При формировании кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени на фоне повреждающего действия рефлюктата происходит увеличение индекса апоптоза и пролиферации, что соответствует ускорению роста клеток вследствие нарушения контроля за этим процессом и накоплению клеток с генетическими аномалиями. 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. Маркер пролиферации Ki - 67 определялся в ядрах базальных клеток плоского эпителия и в железистом эпителии. В многослойном плоском эпителии ($3,8 \pm 3,7$) и в участках желудочной метаплазии ($3,5 \pm 3,4$) индекс пролиферации существенно не отличался. Отмечено повышение пролиферативного индекса в кишечной метаплазии ($10,6 \pm 6,1$) по сравнению с многослойным плоским эпителием и с участками желудочного эпителия в пищеводе ($p<0,05$). Пролиферация увеличивается по мере прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном эпителии ($39,4 \pm 0,1$), самый высокий уровень пролиферации отмечается в аденокарциноме ($63 \pm 0,18$). При исследовании апоптоза в многослойном плоском эпителии и в участках желудочного эпителия в пищеводе получились примерно одинаковые результаты: $3,1 \pm 0,6$ и $3,7 \pm 3,1$ % соответственно. В кишечной метаплазии и дисплазии

апоптоз был выше, чем в многослойном плоском эпителии ($p < 0,05$), что свидетельствует о возрастании доли клеток с генетическими нарушениями. В кишечной метаплазии без дисплазии уровень апоптоза составил $13,7 \pm 12,6\%$. В случаях дисплазии на фоне кишечной метаплазии апоптоз возрастал до $26 \pm 19,8\%$. Однако в аденокарциноме апоптоз снижался до $20\% \pm 10,0$, что отражает нарушение клеточных механизмов контроля при развитии рака. Ген p53 отвечает за репарацию ДНК и гибель «опасных» клеток с серьезными повреждениями ДНК путем апоптоза. Появление экспрессии белка p53 отражает накопление мутаций гена p53 и отмечается при появлении кишечной метаплазии. Белок p53 не определялся в многослойном плоском эпителии и при желудочной метаплазии. P53 выявлялся в клетках кишечной метаплазии, его экспрессия существенно увеличивалась при дисплазии и была максимальной в аденокарциноме ($p < 0,05$). В кишечной метаплазии без дисплазии экспрессия p53 составила $22 \pm 11,5\%$, при дисплазии - $45,3 \pm 11,7\%$, в аденокарциноме - $65\% \pm 7,1$.

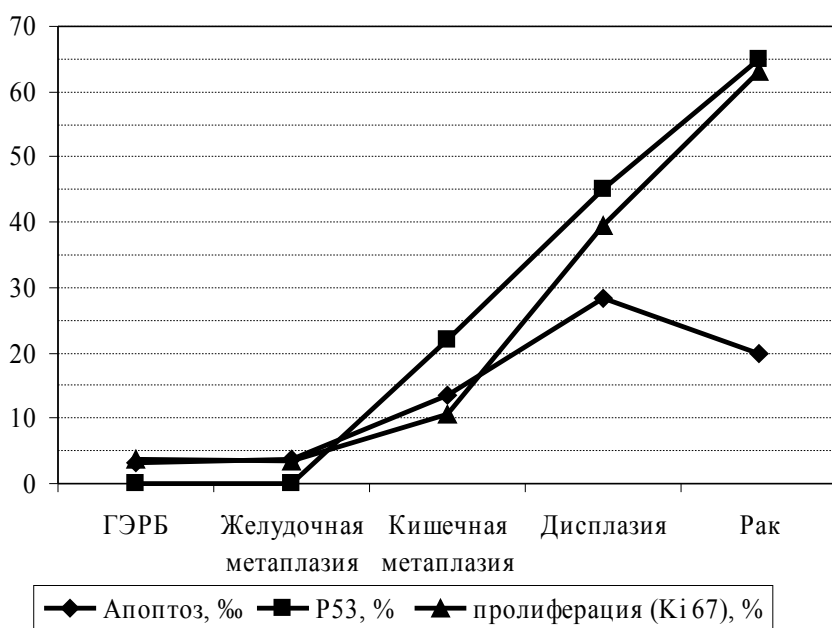


Рис. 4. Динамика апоптоза, пролиферации и экспрессии p53 в эпителии пищевода на последовательных этапах злокачественной трансформации при пищеводе Баррета

Желудочная метаплазия по уровню апоптоза и пролиферации не отличается от нормального плоского эпителия пищевода. Так же как и в многослойном плоском эпителии, при желудочной метаплазии не выявляется мутантный p53. Эти данные подтверждают, что непосредственным предраковым потенциалом обладает только кишечная, но не желудочная метаплазия эпителия пищевода.

Эпителий в очагах дисплазии в пищеводе Баррета отличается нарушением созревания клеток и экспрессирует цитокератины СК8 (маркер железистого эпителия) и

СК10/13 (маркер плоского эпителия). Цитокератин 13 присутствует в супрабазальных слоях многослойного неороговевающего эпителия пищевода. На парафиновых срезах используемые антитела к СК10/13 реагируют только с цитокератином 13, а цитокератин 10 определяется в ороговевающем многослойном эпителии. В плоском эпителии окрашивание максимально в парабазальных и поверхностных слоях (6 ± 0 баллов), базальный слой клеток не экспрессирует СК13. Отмечено, что СК13 остается и в железистом эпителии – кишечной метаплазии ($1,6 \pm 1,7$ баллов), причем снижается при дисплазии ($0,75 \pm 1$ баллов). В аденокарциноме данный маркер не определялся. Железистый эпителий экспрессирует СК8 (при желудочной метаплазии – $5,3 \pm 1$, кишечной метаплазии – $5,2 \pm 1$, дисплазии – $4,8 \pm 2,3$, аденокарциноме – $5 \pm 1,4$ баллов). В плоском эпителии СК8 определялся только в базальных клетках $1,5 \pm 1$, которые отличались высоким индексом пролиферации. Эти данные подтверждают потенциальную способность клеток базального слоя дифференцироваться, в соответствующих условиях, в железистый эпителий.

На практике трудно диагностировать ранние стадии развития аденокарциномы пищевода. Поэтому пациенты с развитием кишечной метаплазии эпителия пищевода нуждаются в наблюдении в условиях специализированных центров с совместным участием специалистов – гастроэнтерологов, эндоскопистов и морфологов. В качестве дополнительных методов диагностики исследование онкомаркера p53, маркеров апоптоза, пролиферации может быть полезным при решении вопроса о необходимости оперативного лечения. Для практического применения предложено применять в дополнение к морфологическому исследованию изучение пролиферативной активности, экспрессии белка p53 и индекса апоптоза как маркеры риска малигнизации на фоне дисплазии эпителия в пищеводе Баррета;

В целях разработки стратегии лечения больных ГЭРБ в зависимости от клинического варианта заболевания, а также для профилактики рецидивов заболевания и развития его осложнений были изучены различные группы препаратов. При изучении эффективности прокинетических препаратов при лечении пациентов с ГЭРБ обращала внимание большая эффективность этих средств в устранении диспептических жалоб, но не изжоги (табл.6).

Таблица 6 - Средние сроки уменьшения выраженности и исчезновения клинических симптомов после начала лечения домперидоном (10 мг 4 раза) больных НЭРБ (дни) (n = 44)

Динамика симптомов	Изжога	Отрыжка	Боли в эпигастрии	Боли за грудиной	Тошнота	Рвота
Уменьшение	4,9±1,3	2,6±0,9	6,4±1,7	4±1,2	2±0,7	1±0,4
Исчезновение	15,1±7,9	13±1,6	13±1,3	16,3±8,8	4,5±1	2±0,5

Для изучения влияния прокинетиков на основной патогенетический фактор ГЭРБ - закисление пищевода было проведено суточное мониторирование pH в пищеводе.

Таблица 7 - Данные суточного мониторирования внутрипищеводного pH у больных до начала лечения прокинетиками и на фоне его.

Сроки исследования	Общее число рефлюксов	Рефлюкс >5 минут	Самый длительный рефлюкс	Общее время с pH < 4 (%)	Время с pH < 4 (стоя) %	Время с pH < 4 (лежа) %	Итоговый показатель
До лечения	74,1±5,7	8,6±3,3	48,8±7,1	12,6±8,7	22,2±8,6	12,6±2,4	46,1±6,1
На фоне лечения	87,5±7,7	9,5±1,7	141,5±49,6	17±8	34±3,8	20±14,3	80±7,5

При сопоставлении показателей pH-метрии до начала лечения и на фоне его (табл.7) не было выявлено статистически достоверных отличий ($p > 0,2$). В лечении пациентов с ГЭРБ препараты, влияющие на моторику пищевода и желудка, могут найти применение не как альтернатива, но в резистентных случаях как дополнение к антисекреторным препаратам, особенно в случаях некислотного (щелочного) рефлюкса.

Для практического применения предложено использовать суточное мониторирование pH в пищеводе для оценки эффективности препаратов, применяющихся для лечения ГЭРБ. Проведенное в динамике, оно позволяет подобрать адекватную дозу антисекреторного препарата и определить наиболее оптимальную схему его назначения

Ингибиторы протонной помпы обладают наиболее мощной антисекреторной активностью и соответственно в большей степени уменьшают степень закисления среды в пищеводе у больных ГЭРБ. Клинический вариант ГЭРБ определяет длительность терапии и дозы ингибиторов протонной помпы, необходимые для полного прекращения изжоги. При неэрозивной рефлюксной болезни изжога исчезает через 3.6 ± 0.5 дней лечения; при эрозивном эзофагите – через 5.0 ± 1.8 дней; а при эрозивно-язвенном эзофагите – через $6.0 \pm 2,0$ дней лечения. При пищеводе Баррета изжога прекращается через $5,4 \pm 1,7$ дней (табл.8).

Таблица 8 - Динамика изжоги на фоне лечения ингибиторами протонной помпы при НЭРБ, эрозивной ГЭРБ и пищеводе Баррета.

Критерии	НЭРБ	Эрозивная ГЭРБ	Пищевод Баррета
Отсутствие изжоги на 4-й неделе лечения (% больных)	100	96	95
Исчезновение дневной изжоги (дни)	3,6±0,5	5,0±1,8	5,4±1,7
Исчезновение ночной изжоги (дни)	1	1,5	1
Средняя интенсивность изжоги до начала лечения (баллы)	1,3	2,3	2,0
Средняя интенсивность изжоги на 3-и сутки лечения (баллы)	0,5	1,2	1,5

Продолжительность лечения, необходимая для полного прекращения изжоги, имела прямую зависимость от наличия избыточной массы тела и ожирения ($r=0,45$; $p=0,01$). Так, средние сроки купирования изжоги при нормальной массе тела составили $4,3 \pm 1,6$ дня, при избыточном весе – $4,9 \pm 1,9$ дня и при ожирении – $7,3 \pm 1,1$ дня. Длительность лечения до прекращения изжоги имела прямую зависимость от выраженности симптомов до начала лечения: интенсивности изжоги (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,5$; $p=0,0001$), наличия и степени одинофагии ($r=0,48$; $p=0,007$), наличия дисфагии ($r=0,43$, $p=0,01$). Так, при исходно интенсивной изжоге для ее купирования потребовалось, в среднем, $5,9 \pm 1,4$ дня лечения, а при исходно незначительной по степени выраженности изжоге – $3,3 \pm 0,8$ дня лечения (статистически значимая достоверность отличий $p=0,005$). Для того чтобы купировать изжогу в сочетании с интенсивной одинофагией требовалось 7 ± 2 дней лечения, а при отсутствии одинофагии изжогу удавалось купировать раньше: 4 ± 1 день приема ИПП (отличия статистически достоверны: $p=0,003$). Среднее время лечения для прекращения изжоги при сочетании с дисфагией составило $5,6 \pm 1,7$ дня, а при отсутствии дисфагии – $3,9 \pm 1,3$ дня (отличия приближаются к статистической достоверности: $p=0,06$). Таким образом, присутствие дисфагии и выраженной одинофагии в клинической картине определяет поздний клинический эффект терапии. Рабепразол быстрее других ИПП купировал дневную изжогу (в среднем за 2,5 дня). Исчезновение ночной изжоги отмечалось, в среднем, за 1-1,5 дня в группах пациентов, применявших различные ИПП (рабепразол - 20 мг/сут, омепразол 40 мг/сут, эзомепразол 40 мг/сут).

По данным контрольной эндоскопии, через 4 недели после начала лечения ИПП в полной дозе в 74% случаях эрозивного эзофагита эрозии полностью заэпителизовались, причем единичные эрозии – в 95% случаев, множественные эрозии – в 73%, а эрозивно-язвенный эзофагит – в 40% случаев. Через 8 недель после начала лечения в 96% случаев эрозивного эзофагита эрозии полностью заэпителизовались. Таким образом, сроки эффективного лечения эрозий пищевода зависят от стадии эзофагита ($r=0,5$; $p<0,0001$). При единичных эрозиях назначение полной дозы ИПП на 4 недели, а при множественных – на 8 недель демонстрирует 95 – 96% эффективность. Наличие пищевода Баррета не оказывает влияния на сроки эпителизации эрозивного и эрозивно-язвенного эзофагита.

Для практического применения предложено пациентам с интенсивной изжогой, ожирением необходимо более продолжительное время лечения для купирования изжоги. Больных с единичными эрозиями пищевода следует лечить ИПП в полной дозировке в течение 4-х недель, с множественными эрозиями – 8 недель.

Через 4 недели лечения и затем через 8 недель отмечалось достоверное снижение активности воспаления ($p=0,008$). Динамика активности воспаления имела прямую корреляционную связь с динамикой эндоскопической картины в пищеводе ($r=0,58$; $p=0,01$). Полная эпителизация эрозий в пищеводе через 4 недели лечения сопровождалась снижением как активности ($\sigma=1,3 \pm 1$ балла до лечения и $0,5 \pm 0,7$ балла после лечения), так и степени воспаления ($\sigma=2,3 \pm 0,6$ балла до лечения и $1,6 \pm 0,9$ балла после лечения). При частичной эпителизации эрозий на фоне лечения в морфологической картине отмечалось снижение активности воспаления, однако менее выраженное, чем в предыдущей группе ($2 \pm 0,8$ балла до лечения и $1,75 \pm 0,9$ балла после лечения). Степень воспаления при частичной эпителизации эрозий за 4 недели не снижалась, оставаясь на уровне $2,8$ балла $\pm 0,5$. Динамика активности воспаления не зависела от наличия пищевода Баррета. На фоне лечения ИПП через 4 недели отмечалось снижение индекса пролиферации и апоптоза. При сравнении различных типов эпителия пищевода оказалась, что апоптоз снижается в плоском и желудочном эпителии, а в кишечном - возрастает. Так, средний индекс апоптоза в плоском эпителии до лечения составлял 3,5%, а через 4 недели после лечения – 2,2%, в желудочном эпителии до лечения составлял 3,5%, а через 4 недели после лечения – 2,4%, в кишечном эпителии до лечения составлял 11,5%, а через 4 недели после лечения – 14,0% (рис.5).

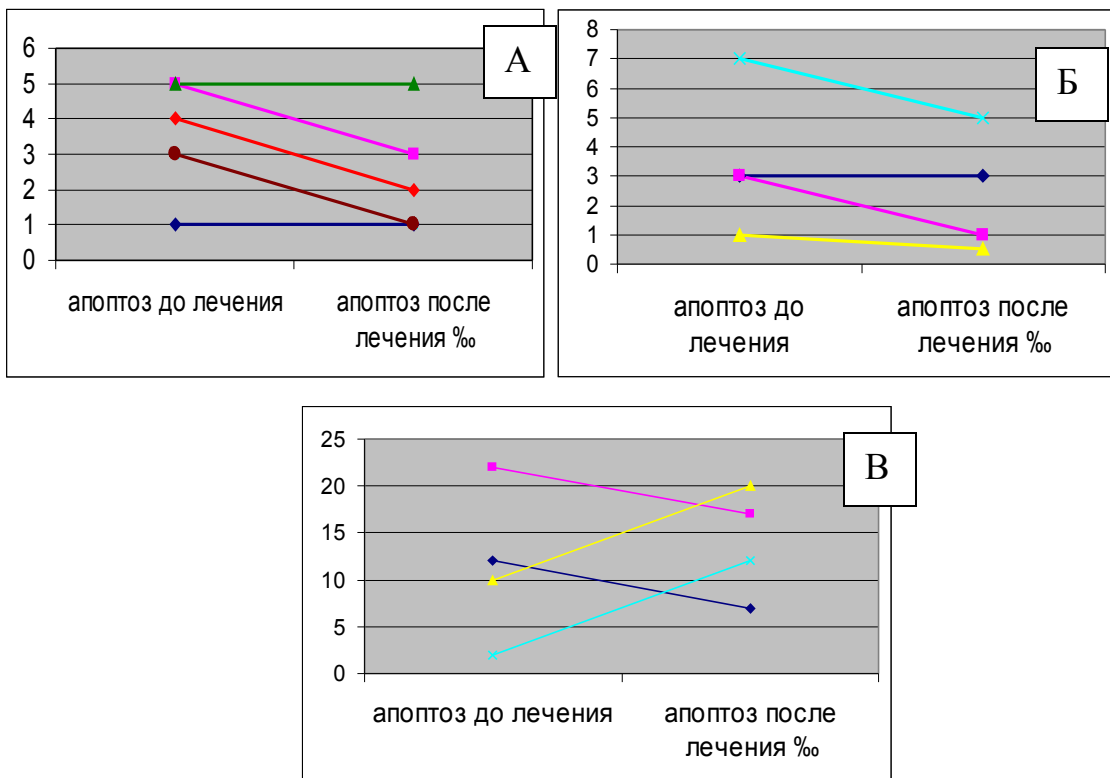
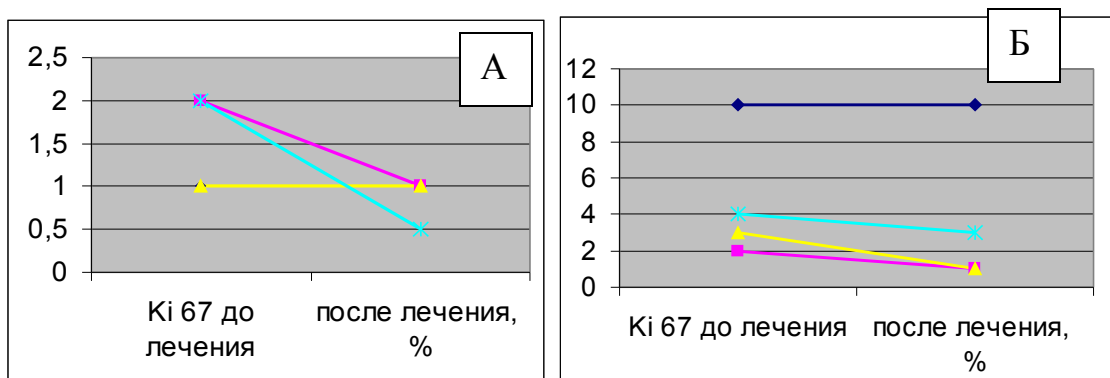


Рис. 5. Сравнение динамики апоптоза на фоне лечения ингибиторами протонной помпы в плоском (А) и метаплазированном цилиндрическом (желудочном (Б) и кишечном (В)) эпителии пищевода

Терапия ИПП сопровождалась снижением пролиферации как в многослойном плоском эпителии, так и в эпителии пищевода Баррета. Так средний уровень Ki - 67 в плоском эпителии до лечения составлял 2,6%, а через 4 недели после лечения - 0,9%, в желудочном эпителии до лечения составлял 4,7%, а через 4 недели после лечения - 3,7%, в кишечном эпителии до лечения составлял 26,0%, а через 4 недели после лечения - 17,5% (рис.6).



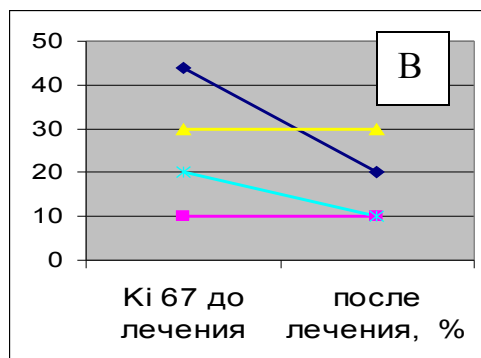


Рис. 6. Сравнение динамики пролиферации на фоне лечения ингибиторами протонной помпы в плоском (А) и метаплазированном цилиндрическом (желудочном (Б) и кишечном (В)) эпителии пищевода

Динамика этих показателей свидетельствует о благоприятном влиянии ИПП на нарушенные процессы пролиферации и апоптоза у больных с пищеводом Баррета и позволяет считать ИПП средством первичной хемофилактики опухолевой прогрессии при ГЭРБ.

Мы сравнили сроки эпителизации эрозивного эзофагита в группах, получавших лечение разными ИПП. Через 4 недели лечения была достигнута полная эпителизация эрозий при терапии омепразолом в 60% случаев, эзомепразолом – в 75% , рабепразолом – в 74%. Через 8 недель лечения заживление эрозивного эзофагита наблюдалось при терапии омепразолом в 94% случаев, эзомепразолом - в 96% , рабепразолом – в 100% случаев. Активность и степень воспаления слизистой оболочки пищевода снизились во всех группах после 4 недель лечения. Статистической достоверности различий между препаратами не наблюдалось.

Известно, что без проведения поддерживающего лечения рецидив и клинической симптоматики, и эрозивного эзофагита наблюдается почти в 92% случаев [Carlsson S., 1998].

Мы наблюдали в течение 2 лет группу больных ГЭРБ с эрозивным эзофагитом, у которых по окончании основного курса лечения отсутствовали жалобы и при эндоскопическом исследовании наблюдалось полное (степень 0) заживление эрозивного эзофагита.

Таблица 9 - Различные режимы приема ингибиторов протонной помпы в полной дозе в качестве поддерживающей терапии ГЭРБ.

Режим поддерживающей терапии	Количество больных
Ежедневно в течение 52 недель	12 (33,3%)
10 дней в месяц подряд в течение 52 недель	12 (33,3%)
1 раз в 3 дня в течение 52 недель	8 (22,2%)
Ежедневно в течение 78 недель	4 (11,1%)

При этом все пациенты отмечали отсутствие жалоб на изжогу и боли вне зависимости от режима приема препарата - постоянного или прерывистого (табл.9) – в течение всего времени наблюдения.

У 87,5% больных, получавших ИПП в разных режимах, в течение 52 недель отмечено сохранение эндоскопической ремиссии. При этом при непрерывном приеме 20 мг препарата эндоскопическая ремиссия сохранялась у 100% больных, при прерывистом приеме – у 80% больных. У 1 пациента с рецидивом эрозивного эзофагита степень поражения слизистой оболочки пищевода (I) была меньше степени эрозивного эзофагита, существовавшего до начала основного курса лечения (II). Отсутствие поддерживающего лечения эрозивного эзофагита как правило приводило к развитию рецидива.

Отмечена хорошая эффективность препаратов в купировании симптомов ГЭРБ как при постоянном, так и при прерывистом приеме ИПП при проведении поддерживающей терапии. Таким образом, для контроля клинической симптоматики ГЭРБ целесообразно проводить в течение 52 недель поддерживающий курс ИПП, но в меньшей дозе.

Мы изучили эффективность проведения поддерживающей терапии ГЭРБ в режиме приема «по требованию», то есть приема ИПП только при возникновении клинической симптоматики в половинной дозе препарата. Всем пациентам назначался прием ИПП в половинной дозе (рабепразол 10 мг, омепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг) при возникновении изжоги. В эту группу вошли пациенты с НЭРБ.

Анализ полученных данных показал, что у 50% пациентов потребность в приеме ИПП в половинной дозе для купирования изжоги составила в среднем 1 таблетка в 5 дней, или 6 таблеток в месяц. ИМТ находился в пределах от 18 до 26 и в среднем составил 24,1. У этих пациентов интенсивность изжоги, при ее возникновении на фоне поддерживающей терапии «по требованию», оценивалась в среднем в 1,2 балла. Потребности в дополнительном приеме антацидов для купирования изжоги у пациентов этой группы не возникало.

У 40% обследуемых потребность в приеме ИПП для купирования изжоги составила в среднем 1 таблетка в 3 дня, или 10 таблеток в месяц. ИМТ в среднем составил 27. Интенсивность изжоги, при ее возникновении на фоне поддерживающей терапии, оценивалась в среднем в 1,8 балла.

У 2 пациентов требовался ежедневный прием ИПП в связи с ежедневно возникающей изжогой выраженной интенсивности (2,6 балла в среднем). Потребность в приеме ИПП для купирования изжоги составила в среднем 1 таблетка в день, 7 табле-

ток в неделю. Пациенты принимали дополнительно антациды для купирования изжоги. ИМТ в этих 2 случаях составил 30 и 27 соответственно при среднем значении 28,5.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод об эффективности применения терапии рефлюксной болезни «по требованию» для предотвращения рецидивов изжоги у больных с НЭРБ и после полного курса терапии при эзофагите I степени. Пациентам с исходно высокой степенью эзофагита, избыточной массой тела (ИМТ выше 25) в качестве поддерживающей терапии следует рекомендовать постоянный прием ИПП.

Для практического применения предложено проводить поддерживающую терапию «по требованию» для предотвращения рецидивов у больных с НЭРБ и после полной эпителизации эрозий при эзофагите I степени.

ВЫВОДЫ

1. Анализ эпидемиологических и антропометрических данных больных ГЭРБ свидетельствует о высокой распространенности данной патологии (более трети (37,5%) среди общего количества пациентов с клинической картиной кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта); преимущественном поражении лиц молодого и среднего возраста ($44,8 \pm 13,8$ лет); тесной корреляции тяжести заболевания с мужским полом и избыточной массой тела пациентов. Эти данные обуславливают высокую социальную значимость ГЭРБ.
2. При ГЭРБ обнаруживается увеличение средней концентрации конечных продуктов метаболизма оксида азота (NO) - нитритов и нитратов - в плазме крови. Уровень конечных метаболитов в плазме больных ГЭРБ имеет корреляционную связь с основными клиническими и инструментальными показателями (степень тяжести рефлюкс-эзофагита, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пол, возраст больных, ИМТ). Наличие корреляционных связей между показателями метаболизма NO и результатами обследования пациентов позволяют предположить патогенетическую значимость NO в развитии и прогрессировании ГЭРБ.
3. Суточное мониторирование рН в пищеводе как один из основных методов диагностики ГЭРБ позволяет адекватно оценить частоту и продолжительность забросов желудочного содержимого в пищевод в течение суток и демонстрирует тот факт, что основные клиничко-морфологические проявления заболевания хорошо коррелируют с показателями данного метода обследования. Активность воспаления и дистрофические изменения в пищеводе прямо связаны с показателями суточного мониторирования

ния рН в пищеводе (с временем с рН < 4, общим количеством кислотных рефлюксов, итоговым показателем DeMeester). Это дает основание считать длительное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода главным условием возникновения симптомов и морфологических проявлений заболевания.

4. Роль кислотного рефлюкса в патогенезе ГЭРБ оказывается решающей, а необходимыми условиями для реализации этого фактора служат нарушения двигательной функции как нижнего пищеводного сфинктера пищевода, так и грудного отдела пищевода. Существует прямая корреляция между наличием недостаточности кардии (встречается, по данным исследования двигательной функции, у 35,3% пациентов), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (52,9%), дискинезии грудного отдела пищевода (54,9%) и основными клинико-морфологическими и функциональными показателями заболевания (выраженность болевого синдрома, дисфагии, степень рефлюкс-эзофагита, уровень итогового показателя суточного мониторинга рН в пищеводе).

5. В современной классификации ГЭРБ следует выделять клинические варианты заболевания, которые дают возможность практическому врачу ясно их дифференцировать по клиническим и функциональным проявлениям, особенностям лечения и прогноза. Как показывают проведенные исследования, в классификации ГЭРБ целесообразно выделять эндоскопические проявления заболевания, наличие внепищеводных проявлений, осложнений, а также характер рефлюктата. Клинические проявления и течение ГЭРБ зависят от ее формы (варианта). Они представлены неэрозивной рефлюксной болезнью, встречающейся в 75% случаев в амбулаторной практике и в 46% случаев среди стационарных больных, эрозивным эзофагитом, наблюдающимся в 48% случаев, и пищеводом Баррета с кишечной метаплазией (6%). Наличие клинических вариантов сочетания ГЭРБ с бронхообструктивным синдромом (наблюдается в 13%) и болевым синдромом в грудной клетке (5%) подчеркивает общетерапевтическую значимость этой патологии. Характер рефлюктата (преимущественно кислотный – 50%, кислотный с желчным компонентом – 39,7%, желчный – 10,3%), в частности, определяет лечебную тактику.

6. Неэрозивная рефлюксная болезнь чаще встречается у женщин, при этом клиническом варианте ГЭРБ отсутствуют одинофагия и дисфагия, более часто наблюдаются диспептические симптомы, анамнез заболевания непродолжительный, меньше доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением, курящих. Показатели тонуса НПС при НЭРБ близки к контрольным, а основные показатели рН-граммы изменены в меньшей степени, чем при эрозивном эзофагите. В то же время для морфологической картины НЭРБ характерны все признаки ГЭРБ: воспаление в слизистой оболочке пи-

шевода различной степени выраженности и активности, дистрофия, атрофия, лейкоплакия многослойного плоского эпителия, но не встречаются предопухолевые изменения, включающие цилиндрическую метаплазию и дисплазию эпителия. Таким образом, НЭРБ – это форма и стадия рефлюксной болезни, для которой характерна соответствующая клиническая картина, наличие эзофагита при гистологическом исследовании и отсутствие осложнений.

7. Эрозивный эзофагит чаще встречается у мужчин, при этом клиническом варианте ГЭРБ по сравнению с НЭРБ возрастают интенсивность и частота изжоги, особенно при увеличении степени эрозивного эзофагита. Наличие ночной изжоги, интенсивной изжоги, одинофагии, дисфагии характерно для эрозивного эзофагита высокой степени. Анамнез заболевания более продолжительный, больше доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением, курящих. Показатели тонуса НПС меньше нормальных, причем степень эзофагита прямо коррелирует со степенью снижения тонуса НПС. Для морфологической картины эрозивной ГЭРБ характерны: воспаление в слизистой оболочке пищевода различной степени выраженности и активности, дистрофия, атрофия, лейкоплакия многослойного плоского эпителия, предопухолевые изменения, включающие дисплазию многослойного плоского эпителия (11%). К факторам риска развития язвы и стриктуры пищевода относятся курение, мужской пол, часторецидивирующее течение заболевания.

8. Пищевод Баррета включает в себя цилиндрическую метаплазию многослойного плоского эпителия пищевода и дисплазию метаплазированного кишечного эпителия. Клиническая картина при пищеводе Баррета соответствует эрозивной рефлюксной болезни. Пищевод Баррета чаще наблюдается у мужчин, лиц старше 50 лет, курящих, имеющих анамнез ГЭРБ не менее 5 лет и рецидивы эрозивного эзофагита не менее 1 раза в год. Кишечная метаплазия обнаруживается только у больных с эрозивным эзофагитом (в 18% случаев эрозивного эзофагита) и часто (у 75% пациентов) сочетается с дисплазией эпителия (преимущественно низкой степени). Ежегодное наблюдение больных ГЭРБ с пищеводом Баррета должно включать в себя эндоскопическое исследование с гистологическим контролем для исключения увеличения степени диспластических изменений.

9. Дисплазия эпителия низкой степени в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода характеризуется сочетанием дисрегенераторных изменений с высокой экспрессией белка p53 и сопровождается повышением индекса апоптоза и пролиферации. При развитии дисплазии высокой степени и аденокарциномы в участках кишечной метаплазии слизистой пищевода происходит снижение индекса апоптоза опухолевых

клеток, а экспрессия Ki-67 и p53 продолжает нарастать. Уровень апоптоза, пролиферации и отсутствие экспрессии p53 при желудочной метаплазии не отличаются от таковых в многослойном плоском эпителии пищевода.

10. Клинический вариант ГЭРБ определяет длительность терапии и дозы ИПП, необходимые для полного прекращения изжоги. При НЭРБ изжога исчезает через $3,6 \pm 0,5$ дня лечения; при эрозивном эзофагите – через $5,0 \pm 1,8$ дня; а при эрозивно-язвенном эзофагите – через $6,0 \pm 2,0$ дня лечения. При пищеводе Баррета изжога прекращается через $5,4 \pm 1,7$ дня. Дозы ИПП при эрозивном эзофагите требуются более высокие. Сроки терапии также зависят от выраженности симптомов до начала лечения, от наличия избыточной массы тела. Диспептические симптомы требуют более продолжительного лечения, чем изжога и одинофагия.

11. Динамика эндоскопической и морфологической картины эзофагита (сроки эпителизации эрозий, снижение активности и степени воспаления слизистой оболочки пищевода) при лечении ГЭРБ ИПП зависит от исходной степени эрозивного эзофагита. Через 4 недели лечения ИПП заживление эрозий пищевода наблюдается в 74% случаев, через 8 недель лечения - в 96%. Наличие пищевода Баррета не оказывает влияния на сроки эпителизации. Наиболее быстро купирует изжогу и одинофагию рабепразол ($2,5 \pm 1,3$ дня), эпителизация эрозий достигалась в более короткие сроки при применении рабепразола (74% через 4 недели) и эзомепразола (75% через 4 недели), динамика морфологических признаков воспаления была одинаковой при применении всех ИПП.

12. На фоне лечения ИПП индекс апоптоза снижается в многослойном плоском эпителии и участках желудочной метаплазии слизистой пищевода, а в участках кишечной метаплазии - возрастает. Индекс пролиферации снижается как в многослойном плоском эпителии пищевода, так и в участках его кишечной метаплазии на фоне лечения ИПП, что свидетельствует о существенном влиянии ИПП на нарушенные процессы пролиферации и апоптоза у больных с пищеводом Баррета.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует адекватно применять термины: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - это заболевание, обусловленное нарушением моторики пищевода и нижнего пищеводного сфинктера и характеризующееся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических и морфологических симптомов; недостаточность кардии (НК) – снижение барьерной функции нижнего пищеводного сфинктера и в целом антирефлюксных механизмов, как прави-

ло, вследствие снижения тонуса сфинктера или увеличения числа его преходящих расслаблений; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)– смещение нижнего пищеводного сфинктера и брюшной части пищевода выше уровня диафрагмы в грудную полость и деструктуризация антирефлюксного барьера. При наличии ГПОД всегда имеется НК, поэтому нецелесообразно указывать эти два состояния в одном диагнозе одновременно. Если выставляется диагноз только НК, то подразумевается, что ГПОД отсутствует.

2. Следует выделять три основных клинических варианта ГЭРБ: неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), эрозивный эзофагит и пищевод Баррета, а также варианты ГЭРБ с внепищеводными проявлениями: бронхообструктивным синдромом и болевым синдромом в грудной клетке.

3. Корреляция найденных изменений показателей суточного мониторирования рН в пищеводе с клиническими проявлениями дает возможность правильно оценить их происхождение и помогает в дифференциальной диагностике болей в грудной клетке.

4. Неэрозивная рефлюксная болезнь составляет две трети случаев ГЭРБ в амбулаторной практике. Задачами лечения больных НЭРБ являются быстрое купирование симптомов и предотвращение рецидивов.

5. Вероятность наличия эрозивного эзофагита выше у больных с ночной изжогой, частой (более 5 дней в неделю) изжогой, длительным анамнезом, одинофагией. Этим пациентам перед назначением лечения следует провести эндоскопическое исследование. Задачами лечения являются: быстрое купирование симптомов, заживление эрозий, предотвращение рецидивов и развития осложнений.

6. Скрининг пищевода Баррета (эндоскопическое исследование пищевода с взятием биопсии) следует проводить среди больных ГЭРБ с длительным анамнезом изжоги (5 лет и более), часторецидивирующим течением заболевания, у пациентов старше 50 лет.

7. 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 ингибиторами протонной помпы в полной дозировке в течение 4-х недель, с множественными эрозиями – 8 недель.

8. Поддерживающая терапия «по требованию» ИПП в половинной дозе эффективна для предотвращения рецидивов у больных НЭРБ и после полной эпителизации эрозий при эзофагите I степени

9. Увеличение пролиферативной активности, экспрессии белка p53 и снижение индекса апоптоза являются маркерами риска малигнизации на фоне дисплазии эпителия в пищеводе Баррета и могут применяться в дополнение к морфологическому исследованию.

10. Суточное мониторирование рН в пищеводе может быть использовано для оценки эффективности препаратов, применяющихся для лечения ГЭРБ. Проведенное в динамике, оно позволяет подобрать адекватную дозу антисекреторного препарата и определить наиболее оптимальную схему его назначения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние препарата топаал на проявления желудочно-пищеводного рефлюкса у больных эзофагитом и эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов пищеварительного тракта // Матер. конф.: Спорные, противоречивые и нерешённые вопросы в гастроэнтерологии. - Смоленск, 1993.-С.66-69 (соавт.: Голочевская В.С., Охлобыстин А.В.).
2. Использование топалкана в лечении рефлюкс-эзофагита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -1994.-№1.-С.89 (соавт.: Голочевская В.С., Охлобыстин А.В.).
3. Лечение рефлюкс-эзофагита топалканом // Врач. 1995. -№ 9.- С.22 (соавт.: Голочевская В.С., Охлобыстин А.В.).
4. Место ингибиторов протонного насоса в лечении рефлюкс-эзофагита//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -1997. -№5. -С.99-103.
5. Новейшие данные о рефлюксной болезни пищевода. Успехи консервативного лечения//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -1997. -№ 1. -С.39-44.
6. Заболевания пищевода // Гастроэнтерология: Справочник. (прилож. к журн. «Врач»). – М., 1998.-С.7-13 (соавт.: Ивашкин В.Т.).
7. Новое в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии// Клин. мед. -1998. -№5.-С.15-19 (соавт.: Шептулин А.А.).
8. Сравнительная оценка эффективности координакса и метоклопрамида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -1998. -№4. С.94-98 (соавт.: Шептулин А.А., Хромов В.Л., Заин Ул Абидин).

9. Significance of 24-hour pH metry in diagnosis of reflux esophagitis // Digestion.,- 1998. -N59 (suppl.3).-P.602 (Zain Ul Abidin, Okhlobystin A.V., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.).
10. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета // Рус. мед. журн. -1999. Т.1, №1. С.3-8.
11. Клинические перспективы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., -1999. -№1. С. 59 -62.
12. Роль 24-часового мониторингования внутрипищеводного рН в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса и оценке эффективности лечения // Клин. мед. -1999. №77(7). С.39-42 (соавт.: Абидин З.У., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Охлобыстин А.В.).
13. Этиологические и патогенетические факторы, способствующие формированию сочетания язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и рефлюкс-эзофагита //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2000. -№5 (прил. 11). С.13 (соавт.: Шептулин А.А., Хромов В.Л., Охлобыстин А.В.).
14. Эффективность нового ингибитора протонной помпы париета при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2000. -№5. С.47 – 51 (соавт.: Ивашкин В.Т., Ивашкина Н.Ю.).
15. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Избр. лекции по гастроэнтерол./ Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А.Шептулина. – М.: МЕДпресс, 2001. С.6 – 33 (соавт.: Ивашкин В.Т.).
16. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // Бол. орг. пищевар. -2001.- №1. –С.25-28.
17. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. -М.: Минздрав РФ, 2001.-30 с. (соавт.: Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Складская О.А., Коньков М.Ю.)
18. Пищевод Баррета: эпидемиология, патогенез, течение и профилактика//Врач.-2001. -№3. -С. 11 - 13 (соавт.: Ивашкин В.Т.).
19. Опыт применения париета в лечении и профилактике рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., -2002. -№ 4. -С.73-79 (соавт.: Кардашева С.С., Ивашкин В.Т.).
20. Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного

- тракта/ Под ред. В.Т. Ивашкина. –М.: МедПресс-информ, -2002. -С.49-65 (соавт.: Ивашкин В.Т., Кардашева С.С.).
21. Пищевод Баррета: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2002. -№ 5. -С.59-63.
 22. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. -№ 1. -С.68-73 (соавт.: Сторонова О.А., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.).
 23. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2003. - № 6. -С.73-79 (соавт.: Ивашкин В.Т.).
 24. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике.//Рус. мед. журн. -2003. -№2. –С.43-48 (соавт.: Ивашкин В.Т.).
 25. Болезни пищевода // Внутренние болезни/ Под. ред. В.Т.Ивашкина, С.Д.Подымовой. –М.: Медпресс-информ, -2004. -С.188-195.
 26. Клинико-морфологические параллели при разных вариантах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аденокарциноме пищевода // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2005. -№ 5. -С.8 (соавт.: Кардашева С.С., Склянская О.А., Демура Т.А., Коньков М.Ю., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.).
 27. Ахалазия кардии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. // Гастроэнтерология 2006-2007: Клин. реком./ Под. ред. В.Т.Ивашкина. –М.: Гэотар – Медиа, -2006. -С.1-23.
 28. Развитие дисплазии и рака при эзофагите и пищеводе Баррета: клинико-морфологические параллели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2006. -№ 3. -С.4-11 (соавт.: Кардашева С.С., Коган Е.Л., Ивашкин В.Т., Склянская О.А., Демура Т.А.).
 29. Высокие медицинские технологии в диагностике и прогнозировании исхода терапии предопухолевых заболеваний пищевода// Сб. матер. конф.: Высокие медицинские технологии.-М. -2007. -С.108-109 (соавт.: Кардашева С.С., Коган Е.А., Склянская О.А., Демура Т.А.).
 30. Развитие дисплазии и рака при эзофагите и пищеводе Баррета: клинико-морфологические параллели// Матер. II Конгр.: Российский медицинский форум – 2007. –М., -2007. -С.253-254 (соавт.: Кардашева С.С., Демура Т.А., Склянская О.А., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.).

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/