

ПОВЫШЕННАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АПУДОЦИТОВ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОМ РЕФЛЮКСЕ У ПОЖИЛЫХ*

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Николенко С.Н., Лазарева А.Е.
ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

INCREASED FUNCTIONAL ACTIVITY OF APUD CELL OF THE ESOPHAGUS AND THE STOMACH AT THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN THE ELDERLY

Svistunov A. A., Osadchuk M. A., Kireyeva N. V., Nikolenko S. N., Lazareva A. E.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Резюме

Свистунов А. А.
Svistunov A. A.

Выявлены клинические и психофизические проявления, особенности патогенеза, эндоскопической и морфологической картин патологии слизистой оболочки гастроэзофагеальной зоны у пожилых пациентов с эрозивной и неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Обследованы 226 пациентов исследуемой нозологии. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы исследования. Увеличение количества и функциональной активности апудоцитов пищевода и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1 у больных, по сравнению с группами сравнения, позволяет считать их основным патогенетическим фактором заболевания. Гиперплазией клеточных элементов, секретирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1, более чем в два раза, отмечается формирование рефрактерной формы заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная и эрозивная форма, рефрактерная форма, синтаза оксида азота, эндотелин-1, качество жизни, тип отношения к болезни.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 138 (2): 67–70

Summary

Revealed clinical and psycho-physical manifestations, especially the pathogenesis, endoscopic and morphological pattern of mucosal pathology Gastroesophageal Zone in elderly patients with erosive and non-erosive form of gastroesophageal reflux disease. A total of 226 patients studied nosology. Applied clinical, endoscopic, morphological, immunohistochemical methods. Increasing the number and functional activity of the stomach and esophagus APUD cell producing nitric oxide synthase and endothelin-1 in patients in comparison with comparison groups, suggests their main pathogenic factor of the disease. Cell hyperplasia cells secreting nitric oxide synthase and endothelin-1, more than twice, there is the formation of refractory form of the disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, non-erosive and erosive form, refractory form, nitric oxide synthase, endothelin-1, quality of life, the type of attitude to the disease.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 138 (2): 67–70

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что изжога выявляется у 20–40 % населения развитых стран [2,3,4,6]. Так, только в США она регистрируется у 25 млн человек. Отмечено нарастание синдрома изжоги с возрастом, при наличии ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС), причем, ее осложненное течение верифицируется, как правило, у больных старше 50 лет. Заслуживают внимания данные японских исследователей, демонстрирующих значительное увеличение числа больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), преимущественно за счет лиц пожилого возраста, на фоне снижения общей инфицированности *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [7].

Среди пациентов с изжогой основной контингент больных представлен ГЭРБ. Особые трудности вызывает проблема оптимизации диагностики

и прогнозирования течения заболевания у больных пожилого возраста с изжогой. Обусловлена она ростом числа больных рефлюкс-эзофагитом с наличием смешанного и доминированием, в ряде случаев, щелочного рефлюкса; рефрактерным характером течения; частым сочетанием ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы; ИБС на фоне приема препаратов, вызывающих расслабление нижнего пищеводного сфинктера, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [5]. Все это предопределяет особую актуальность данного исследования.

Целью настоящего исследования явилось определение роли диффузной нейроэндокринной системы и психофизических показателей в возникновении и течении ГЭРБ у лиц пожилого возраста.

Основной контингент пациентов с изжогой был представлен 226 больными с ГЭРБ (неэрозивная

Таблица 1

Компьютерный анализ микроскопических изображений нейроэндокринных клеток в пищеводе человека при различных формах ГЭРБ в периоде обострения ремиссии через 8 недель

Примечание:

В числителе представлены показатели во время обострения; в знаменателе в фазу ремиссии спустя 8 нед. Знаком «*» показаны достоверные различия с аналогичными показателями практически здоровых (p<0,01), знаком «**» показаны достоверные различия с аналогичными показателями в группе ХНГ; знаком «***» показаны достоверные различия с аналогичными показателями в группе; НФГЭРБ; знаком «****» показаны достоверные различия с аналогичными показателями в группе; ЭФГЭРБ с обычным течением (p<0,01).

Группы обследованных	Кол-во эндотелин-иммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность эндотелин-иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во NO-клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность NO-иммунопозитивных клеток (OptD)
НФГЭРБ (обычная форма), (n=118)	41,4±1,5* **	0,79±0,15*	50,1±3,4* **	0,74±0,11* **
	25,7±1,2 *	0,61±0,18* **	36,9±2,5* **	0,55±0,14* **
НФГЭРБ (рефрактерная форма) (n=56)	43,9±2,3* **	0,81±0,13* **	56,6±2,1* **	0,77±0,17* **
	34,7±1,9* ** ***	0,43±0,12* ** ***	38,1±2,2* **	0,58±0,14* **
ЭФГЭРБ (обычная форма) (n=39)	59,3-1±2,3* ** ***	0,87±0,07* ** ***	82,1±2,4* ** ***	0,88±0,06* ** ***
	31,2±1,7 ***	0,56±0,08* ** ***	56,4±1,8* ** ***	0,59±0,06* ** ***
ЭФГЭРБ (рефрактерная форма) (n=13)	77,8±3,1 ** ***	0,94±0,09 ** ***	98,2±2,4 ** ***	0,92±0,08 ** ***
	****	****	****	****
	44,8±2,2 ** ***	0,76±0,12 ** ***	55,7±2,5 ** ***	0,61±0,11 ** ***
	****	****	****	****
Практически здоровые лица (n=18)	30,6±3,1	0,41±0,03	44,5±4,1	0,44±0,06
Больные ХНГ (n=30)	24,4±2,6*	0,72±0,09*	37,9±3,7*	0,66±0,05

форма — НФГЭРБ — 174 и эрозивная форма — ЭФГЭРБ — 52 чел.). При включении больных пожилого возраста в исследование ориентировались на данные эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с обязательным наличием катаральных или эрозивных поражений в пищеводе. Это было связано с тем, что суточное мониторирование рН у больных пожилого возраста представляет определенные трудности. Группу сравнения составили 28 человек пожилого возраста, у которых при ЭГДС была диагностирована нормальная структура слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, соответствующая возрасту пациента. Группа сравнения была представлена лицами, проходящими плановый медицинский осмотр. Вторую группу сравнения составили 30 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ), не ассоциированным с хеликобактерной инфекцией.

Материал для цитологического и гистологического исследования забирался из слизистой оболочки дистального отдела пищевода и антрального отдела желудка. Прицельная биопсия в дистальном отделе пищевода проводилась из 2–4 диаметрально противоположных точек, расположенных на 1–1,5 см выше зубчатой линии. Определение Н. рулогу в желудке проводили гистиобактериоскопическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе). Для верификации клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 (End-1) и синтазе оксида азота (NO-синтазе), в качестве первичных антител, применяли моноклональные мышиные антитела к End-1 (Novocastra, титр 1:500) и NO- синтазе

(Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Для оценки психологического статуса больных с ГЭРБ и групп сравнения был применен психодиагностический опросник Института клинической психиатрии им. В.М. Бехтерева [1] — тест «тип отношения к болезни» (ТОБ). В своей работе для оценки качества жизни (КЖ) мы пользовались опросником SF-36 (Short Form), предложенным J.E. Ware et al. [9].

В группе пациентов с ЭФГЭРБ, по сравнению с больными с НФГЭРБ, достоверно чаще определялись дисфагия, кашель и загрудинная боль — соответственно, у 21,2% и 12,1%; 38,7% и 13,8%; 43,8% и 31%. Эта же форма заболевания характеризовалась и частыми обострениями.

Анализ приема НПВП-препаратов у больных с ЭФГЭРБ дает основание высказать мнение о возможном участии данных лекарственных препаратов в генезе эрозивного рефлюкса. Так, частота приема НПВП-препаратов у лиц с ЭФГЭРБ была практически в два раза чаще, чем у больных с НФГЭРБ.

У пожилых больных с ЭФГЭРБ гармоничный ТОБ определялся только у 6 (11,5%) пациентов с данной патологией. Абсолютное доминирование патологических ТОБ (тревожный у 55,8% и 43,7% при НФГЭРБ) ассоциировано с высокой встречаемостью у пациентов с ГЭРБ депрессивных расстройств (57,7% при ЭФГЭРБ и 49,5% при НФГЭРБ)

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что КЖ у больных с ЭФГЭРБ значительно хуже, чем у больных, страдающих НФГЭРБ. Так, подавляющее большинство

показателей, характеризующих КЖ, демонстрировали более низкие величины, чем у больных с НФГЭРБ. Коэффициент корреляции между степенью выраженности данных психических расстройств и индексом КЖ, равный $0,82 \pm 0,07$, показывает наличие сильной связи между ними. Полученные данные, характеризующие КЖ, демонстрируют зависимость факторов, ответственных за физическую активность пациентов, от возможных психических изменений. Это объясняется тем, что значения модуля активности пациентов с ЭФГЭРБ был достоверно ниже, чем при НФГЭРБ

Среднее значение pH в дистальном отделе пищевода при двухчасовой pH-метрии у больных с НФГЭРБ составило $4,93 \pm 0,35$ и $4,05 \pm 0,1$ при ЭФГЭРБ.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка позволило выявить присутствие *H. pylori* у пациентов с НФГЭРБ в 41,9 % и при ЭФГЭРБ — в 48,1 % случаев.

Результаты иммуногистохимического, морфометрического анализов клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе и End-1 у больных с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ, приведены в табл. 1, и рис. 1–2 на цветной вклейке.

Проведенные исследования демонстрируют ярко выраженную одностороннюю направленность изменений функциональной морфологии эндокринных клеток, секретирующих NO-синтазу и End-1, в слизистой оболочке пищевода у больных с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ. Это дает основание говорить о тесной патогенетической связи этих двух форм заболевания. Значительное увеличение количества и функциональной активности апудоцитов пищевода и желудка, продуцирующих NO-синтазу и End-1, у больных с различными формами ГЭРБ, по сравнению с группами сравнения, дает основание считать их основным патогенетическим фактором заболевания. Частота рефлюксных проявлений обусловлена гиперплазией и гиперфункцией эндокринных клеток пищевода, синтезирующих NO-синтазу в содружестве с высокой активностью клеточных элементов, продуцирующих End-1, что сопровождается нарушением сосудистой проницаемости и трофики слизистой оболочки пищевода. Статистически более высокая при ЭФГЭРБ, чем при НФГЭРБ концентрация повреждающих факторов (End-1, NO-синтаза) определяет трансформацию катарального эзофагита в эрозивный.

Увеличение числа эпителиальных клеток желудка, секретирующих End-1 и NO-синтазу в 1,5 раза, свидетельствует о формировании катаральных изменений в слизистой оболочке пищевода, а повышение числа данных элементов в 2,0 характеризует развитие ЭФГЭРБ. При гиперплазии клеточных

элементов, секретирующих NO-синтазу и End-1 более чем в два раза, отмечается формирование рефрактерной формы ГЭРБ (РФГЭРБ). Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенными Takeshima F et al. [8], подчеркивающими что РФГЭРБ, резистентная к обычным дозам ингибиторов протонной помпы, верифицируется практически у 69 % пожилого возраста.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в периоде ремиссии (спустя 8 недель) психологический статус пациентов с ЭФГЭРБ был значительно хуже, чем у больных с НФГЭРБ. Гармоничный ТООБ удалось достичь только у 57,8 % больных с ЭФГЭРБ, против 66,1 % у лиц с НФГЭРБ. Депрессия различной степени выраженности сохранялась у 16,1 % больных с НФГЭРБ и 21,2 % при ЭФГЭРБ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о тесной патогенетической связи во временном аспекте между катаральной и эрозивной формами ГЭРБ. При ЭФГЭРБ имеют место те же этиопатогенетические факторы, что и при катаральной форме. Однако ведущими становятся нарушение нейрогуморальной регуляции, комбинированное воздействие на слизистую оболочку пищевода кислоты и щелочи, истощающие компенсаторные возможности организма. Это приводит к более выраженному повреждению слизистой оболочки пищевода с развитием эрозивного эзофагита и внепищеводных проявлений с формированием низкого КЖ и патологических ТООБ.

У больных пожилого возраста с ГЭРБ значительную долю пациентов составляют лица с РФГЭРБ. Это связано с тем, что у данного контингента больных рефлюкс носит смешанный характер, и достижение ремиссии возможно при комбинированной терапии ИПП с препаратами дезоксихолевой кислоты или с прокинетики. Подобную точку зрения высказывают и японские исследователи, которые рекомендуют больным пожилого возраста с ГЭРБ одновременный прием ИПП с прокинетики [10].

Для ГЭРБ типично нарушение количественной характеристики и функциональной активности клеток, продуцирующих End-1 и NO-синтазу. При этом ГЭРБ характеризуется гиперплазией клеток, продуцирующих End-1 и NO-синтазу, и увеличением их электронно-оптической плотности.

ЭФГЭРБ имеет как общие механизмы патогенеза с НФГЭРБ, так и частные, отличающие ее от катарального эзофагита. Так, ЭФГЭРБ формируется на фоне тотальной гиперплазии эпителиальных клеток пищевода, секретирующих End-1 и NO-синтазу, чрезвычайно высокой их электронно-оптической плотности. На основании проведенных исследований следует предположить, что ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным дефектом регуляции моторики ЖКТ.

Литература

1. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Карлова Э. Б. и соавт. Психологическая диагностика отношения к болезни // пособие для врачей. — 2005. — 32с.
2. Ивашкин В. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению / Труханов А. С., Шептулин А. А., Баранская Е. К., Лапина Т. Л., Сторонова О. А., Кайбышева В. О./ — М., — 2013. — 20 с.
3. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? // Фарматека. — 2011. - № 10.

4. Осадчук М. А., Осадчук А. М., Балашиов Д. В. и соавт. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюкционной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2011. — № 2. — С. 30–36.
5. Furuta T, Shimatani T, Sugimoto M, Ishihara S, Fujiwara Y, Kusano M, Koike T, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y. Acid-Related Symptom Research Group. Investigation of pretreatment prediction of proton pump inhibitor (PPI)-resistant patients with gastroesophageal reflux disease and the dose escalation challenge of PPIs-TORNADO study: a multicenter prospective study by the Acid-Related Symptom Research Group in Japan. *J Gastroenterol.* 2011;14:1273–1283.
6. Herregods T. V., Troelstra M., Weijenborg P. W., Brede-noord A. J., Smout A. J. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jun 18. doi: 10.1111/nmo.12620.
7. Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Andoh A, Furuta T. Gastroesophageal Reflux Disease in Time Covering Eradication for All Patients Infected with *Helicobacter pylori* in Japan. *Digestion.* 2016;93(1):24–31. doi: 10.1159/000441741.
8. Takeshima F, Hashiguchi K, Onitsuka Y, Tanigawa K, Minami H, Matsushima K, Akazawa Y, Shiozawa K, Yamaguchi N, Taura N, Ohnita K, Ichikawa T, Isomoto H, Nakao K. Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors and the Effects of Switching to 20 mg Esomeprazole on Reflux Symptoms and Quality of Life. *Med Sci Monit.* 2015 Dec 31;21:4111–21
9. Ware J. E. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // *Medical Care.* 1992. Vol. 30. P. 473–483.
10. Yoshiyasu Kono, Ryuta Takenaka, Yoshiro Kawahara, Hiroyuki Okada, Keisuke Hori, Seiji Kawano, Yasushi Yamasaki, Koji Takemoto, Takayoshi Miyake, Shigeatsu Fujiki, and Kazuhide Yamamoto. Chromoendoscopy of gastric adenoma using an acetic acid indigocarmine mixture. *World J Gastroenterol.* May 7, 2014; 20(17): 5092–5097.

К статье

Повышенная функциональная активность апудоцитов пищевода и желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе у пожилых (стр. 67–70)

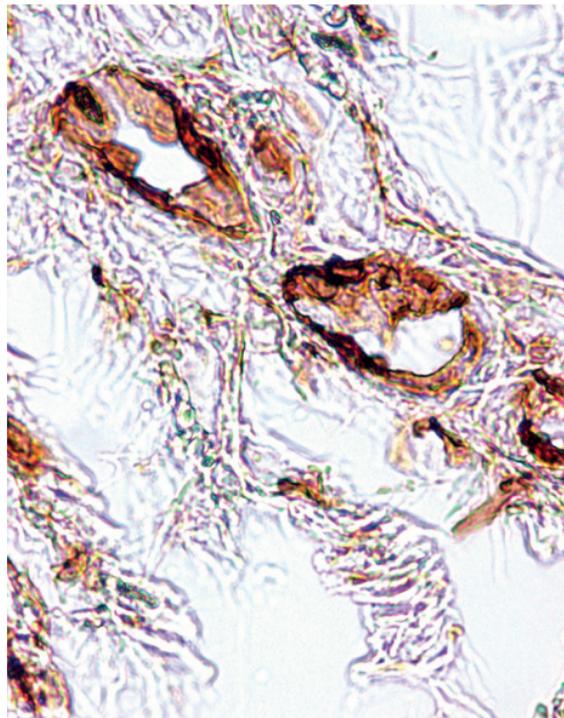
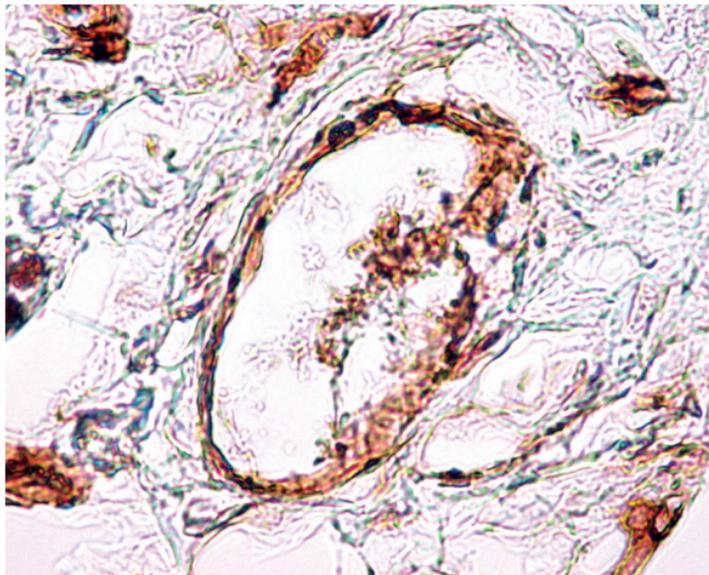


Рисунок 1.

Пищевод. Эрозивный эзофагит. Много «зияющих» сосудов с высокой эндотелин-иммунореактивностью в стенках. Иммуногистохимический метод x 400.

Рисунок 2.

Пищевод. Катаральный эзофагит. Повышение количества NO-иммунореактивных клеток в железах слизистой оболочки. Иммуногистохимический метод. x400.