

## ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛЮЧЕВЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Тарасова Г.Н.<sup>1</sup>, Андреева Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ СР РФ, Ростов-на-Дону (г. Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29), doctor-gastro@yandex.ru

<sup>2</sup>МБУЗ КДЦ «Здоровье», амбулаторно-поликлиническое отделение №2 Ростов-на-Дону (г. Ростов-на-Дону, 344022, ул. 21 линия, 8)

---

В статье даны современные представления о механизмах моторной дисфункции пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), определенной дисбалансом звеньев нервной регуляции органов ЖКТ и, как следствие, нарушением перистальтической активности. Базисной платформой механизмов развития гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) при ГЭРБ является парадигма взаимного влияния между преходящими расслаблениями нижнего пищеводного сфинктера (ПРПС) и последствиями деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. В статье показана роль ПРПС в формировании патологического ГЭР и представлен показатель морфологического маркера ГЭРБ – расширенный диаметр межклеточных пространств (РМКП) в эпителии из области нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Большое внимание уделено эффектам оксида азота (NO) и нитрооксидсинтетазы (NOS) в реализации и предполагаемой модели их участия в регуляции моторики ЖКТ. Показан протективный эффект NO при ГЭРБ, обеспечивающий улучшением микроциркуляции и блокирующим воздействием на секрецию провоспалительных цитокинов. Авторы представили зону практического интереса применения модуляторов NO при патологии пищевода.

---

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, оксид азота.

## GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: KEY COMPONENTS OF PATHOGENESIS AND PROSPECTS FOR TREATMENT

Tarasova G.N.<sup>1</sup>, Andreyanova N.A.<sup>2</sup>

*IGBOU VPO "Rostov State Medical University" MV Development of Russia, Rostov-on-Don (Rostov-on-Don, 344022, trans. Nakhichevan, 29), doctor-gastro@yandex.ru*

*2MBUZ CDC "Health", outpatient department № 2, Rostov-on-Don (Rostov-on-Don, 344022, st. Line 21, 8)*

---

The article presents modern concepts of the mechanisms of esophageal motor dysfunction in gastroesophageal reflux disease (GERD), which is determined by an imbalance of parts of the nervous regulation of the digestive tract and, consequently, a violation of peristaltic activity. The basis of the mechanisms of development gastroesophageal reflux (GER) at GERD is a paradigm of mutual influence between the transient relaxation of the lower esophageal sphincter (TRLES) and the consequences of destructurezation esophago-gastric connection. The article shows the role of TRLES in the formation of pathological GER and presented morphological marker of GERD - extended diameter of the intercellular spaces (EDICS) in the epithelium of the area of the lower esophageal sphincter (LES). Much attention is paid to the effects of nitric oxide (NO) and nitro oxide synthetase (NOS) in the implementation and the alleged model of their involvement in the regulation of gastrointestinal motility. Protective effect of NO in GERD which provides by improving microcirculation and a blocking effect on the secretion of proinflammatory cytokines is shown. The authors presented zone of the practical interest of NO- modulators in esophagus' pathology.

---

Key words: gastroesophageal reflux disease, transient lower esophageal sphincter relaxation, nitric oxide.

ГЭРБ продолжает оставаться одной из наиболее острых проблем современной гастроэнтерологии. Определяется это, прежде всего, тем, что имеет место широкая распространенность и тенденция к дальнейшему росту заболеваемости, развитие таких

серьезных осложнений, как пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода, а также продолжительностью консервативной терапии и, в ряде случаев, необходимостью хирургического варианта лечения. В 1998 г. ГЭРБ была отнесена к основным популяционно-значимым заболеваниям, в наибольшей степени ухудшающим качество жизни (КЖ) человека. Так, согласно данным Wahlqvist P. (2001), КЖ у больных с ГЭРБ снижено до 80 % [15]. При этом, только изжога уменьшает работоспособность на 23 %, производственную продуктивность на 30 %, приводит к отсутствию на рабочем месте до 2,5 часов в неделю, что сопровождается экономическими проблемами и переводит ГЭРБ в медико-социальную плоскость. Наиболее злободневными вопросами ГЭРБ по-прежнему остаются: полноценная эпидемиологическая картина, уточнение этиологии и, в первую очередь, мультисистемности проявлений заболевания, механизмов преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС) пищевода, ранняя диагностика ПБ, прогнозирование рецидивов заболевания [2].

Известно, что в основе патогенеза ГЭРБ лежит нарушение двигательной функции пищевода и желудка, а также защитных механизмов, таких, как антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагеального соединения и НПС, эзофагеальный клиренс, нормальная резистентность слизистой оболочки (СО) пищевода, своевременное удаление желудочного содержимого, контроль кислотообразующей функции желудка.

Именно нарушения моторной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в патогенезе ГЭРБ являются определяющим фактором, который создает условия для контакта агрессивного содержимого желудка со СО пищевода, возникновением морфологических изменений и клинических проявлений болезни. Немаловажную роль играют дисбаланс звеньев нервной регуляции органов ЖКТ и, как следствие, нарушение перистальтической активности. На сегодняшний день имеется доказательная база в отношении расширенного взгляда на механизмы моторной дисфункции пищевода при ГЭРБ: у подавляющего большинства больных эпизоды рефлюкса возникают преимущественно в процессе, так называемых, преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). Установлено, что во время ПРНПС антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает на 10–12 сек., хотя длительность ПРНПС составляет до 30 сек., и возникают последние вне связи с актом глотания. По данным Dent J. (2008), и у здоровых лиц, и у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), а также у больных с умеренными градациями рефлюкс-эзофагита (РЭ), которые в совокупности составляют большинство больных с ГЭРБ, ПРНПС могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85 % случаев [6].

Следовательно, ПРНПС могут рассматриваться как триггерный механизм гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). При этом изучение функции НПС у больных с ГЭРБ остается чрезвычайно сложной задачей по причине низкого базального давления НПС. Тем не менее, в последнее время появилась возможность исследовать феномен ПРНПС в экспериментальных условиях. Так, установлено, что тонус НПС является только одной из составляющих антирефлюксного барьера и его изменение – один из компонентов ПРНПС. Интенсивное сокращение продольных мышц пищевода также является компонентом ПРНПС, характеризующимся значимым смещением, до 5 см, НПС вверх. Определенную роль, по мнению Dent J. (2008), может играть расслабление слоя циркулярных мышц дистальной части пищевода [6]. Интересные данные получены при анализе результатов чувствительных методов верификации рефлюкса. Так, Sifrim D et al. (2001) установлено, что 90 % эпизодов ПРНПС у здоровых лиц сопровождаются признаками ГЭР и в пищевод поступает только газ [13]. В то время как у пациентов с ГЭРБ ГЭР регистрируется в 87 % случаев ПРНПС и рефлюксы чаще кислые или слабокислые. По ранним данным Hirsch D.R. et al. (1998) и Minashi K. et al. (2000), к ПРНПС имеют отношение оксид азота (NO) и холецистокинин [7,10]. В обзоре, представленном Kessing B.F. et al. (2011), с использованием базы данных PubMed и посвященном клиническому значению ПРНПС, указаны несколько факторов, влияющих на ПРНПС: положение тела, пища, образ жизни, некоторые медиаторы [8]. Авторы приходят к выводу, что дальнейшее изучение механизмов (медиаторов), ответственных за индукцию или модуляцию ПРНПС, является основанием для развития новых терапевтических целей. Более того, именно этот раздел терапии ГЭРБ может быть востребован в случаях неудовлетворительного ответа на терапию ИПП. К сожалению, у немногочисленных фармакологических агентов, которые блокируют (моделируют) ПРНПС, имеются значимые побочные эффекты, ограничивающие их широкое использование. При анализе механизмов развития ГЭР при ГЭРБ следует иметь в виду, что базисной платформой является парадигма взаимного влияния между ПРНПС и последствиями деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. При этом процессы, приводящие к деструктуризации, окончательно не расшифрованы, но очевидно, что они определены несостоятельностью структур соединительной ткани. Так, Asling B et al. (2009) сообщили о связи развития ГЭРБ на фоне ГПОД с геном коллагена III  $\alpha$  I типа [3]. Наиболее важное последствие деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения связано с объемами жидкого содержимого, содержащегося в период ПРНПС.

Дальнейшее изучение тонких механизмов влияния повышения внутрибрюшного давления на формирование ГЭР – наиболее перспективное направление исследований ГЭРБ.

Большой интерес в последние годы отмечен к потенциалу защитной роли слюны в пищевode. В дополнение к известным характеристикам, таким, как объем и способность к нейтрализации, активно изучаются факторы роста (ФР) и, в первую очередь, эпидермальный ФР (ЭФР). Установлено, что для ФР, а ЭФР изучен наиболее детально, характерны цитопротективные свойства, реализующиеся в различных сегментах ЖКТ. В этой связи активно обсуждается гипотеза о том, что дефицит одного или ряда ФР способствует развитию ГЭРБ или даже ПБ. Однако, клинические исследования дали противоречивые результаты, что еще раз, по мнению Kongara K.R. et al. (1999), подчеркивает многофакторную природу болезни и трудности методологии исследований [9].

Морфологические эквиваленты ГЭРБ разработаны значительно хуже и на сегодняшний день не показана корреляция между морфологическими феноменами, выявляемыми на макроскопическом уровне, при гистологическом исследовании эзофагобиоптата и электронно-микроскопическом исследовании. Логично, что это, с одной стороны, отражает сегодняшний уровень понимания проблемы, а с другой, роль патолога в ее решении. В этом аспекте показательным является исследование Cui R. et al. (2011), в котором авторы предприняли попытку представить чувствительный и специфичный морфологический маркер ГЭРБ [4]. В качестве последнего позиционируется известный показатель – расширенный диаметр межклеточных пространств (РМКП) в эпителии из области НПС (чувствительность 93,3 %, специфичность 100 %). После восстановления РМКП кислота или пепсин не могут проникнуть в эпителий пищевода и стимулировать нервные окончания, соответственно, симптомы ГЭРБ исчезают. Следует заметить, что специфичность РМКП у больных ГЭРБ остается под вопросом, так как последние отмечаются и у 30 % бессимптомных здоровых лиц и у больных с другими заболеваниями пищевода. При этом расширение межклеточных пространств происходит параллельно со снижением транэпителиального сопротивления, падением разности потенциалов и увеличением проницаемости СО пищевода. Эти изменения возникают под влиянием компонентов рефлюксата, хотя точный механизм повреждения межклеточных пространств, по мнению van Malenstein H. et al. (2008), остается неясным и, возможно, является многофакторным [14]. Тем не менее, в ряде исследований, в частности Хие Y. et al. (2008), было отмечено, что РМКП пищеводного эпителия при РЭ могут быть восстановлены после короткого курса (4 недели) терапии омепразолом [17]. И авторы

считают, что существующая связь между симптомами ГЭРБ и восстановлением РМКП позволяет рассматривать последние как показатель эффективности лечения заболевания.

Исследованиям роли NO в регуляции моторики ЖКТ посвящено больше публикаций, чем другим функциям [1]. Впервые важная роль NO в расслаблении НПС была установлена экспериментально в 1991 году, а позже и в образцах эзофагобиоптатов человека. В ранних исследованиях, посвященных роли NO в реализации функций НПС, например, Yamato S. et al. (1992), представлены убедительные данные об его участии в физиологическом расслаблении сфинктера [18]. Дальнейшие экспериментальные и клинические работы показали, что NO является главным ингибиторным медиатором, определяющим расслабление сфинктера Одди, анального сфинктера, желудочно-кишечной трубки в целом [2]. Таким образом, многочисленные исследования позволяют представить следующую модель участия NO в регуляции моторики ЖКТ. Стимуляция нейрональной активности сопровождается повышением активности NOS и выделением NO, который проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу с последующим увеличением содержания гуанозинмонофосфата и расслаблением мышц [1]. Помимо этого естественным регулятором перистальтики ЖКТ служат бактериальная флора кишки: компоненты мембран клетки – липополисахариды – обладают способностью активировать NOS. В отношении пищевода обнаружено, что введение донора NO молсидамина уменьшает базальное давление в НПС. И хотя эти данные получены на здоровых добровольцах, перспективность подобного подхода к терапии при нарушениях моторики пищевода очевидна. У больных с диффузным спазмом пищевода был продемонстрирован позитивный эффект при введении больших доз нитроглицерина, восстанавливающий нормальные перистальтические сокращения пищевода, применение NO субстрата L-аргинина в этих случаях оказалось неэффективным [1]. Авторы подчеркивают возможность применения нитратов у данной категории больных, полагая, что одним из патогенетических механизмов развития заболевания является нарушение синтеза и (или) деградация эндогенного NO. Интересные данные получены у разных видов экспериментальных животных. Так, у крыс расслабление НПС не опосредованно NO, хотя в СО пищевода и эндотелии подслизистых вен при экспериментальной портальной гипертензии наблюдается резкое увеличение как cNOS, так и iNOS и РНК. В отличие от крысы, у морской свинки в НПС 53 % энтеральных ингибиторных мотонейронов NOS-иммунореактивны, а нисходящие ингибиторные мотонейроны в 86 % содержат NOS, что свидетельствует о высокой NO-иннервации сфинктера. При этом следует подчеркнуть трудности анализа конкретных механизмов действия NO ввиду сложных

взаимоотношений NO и множества других регуляторных систем. Вызывает практический интерес попытка ряда авторов, в частности, Dor-Wojnarowska A. et al. (2011), рассматривать концентрацию NO в выдыхаемом воздухе как диагностический маркер ГЭРБ [5]. Подобная оценка широко используется в практике пульмонолога у пациентов с бронхиальной астмой. Но установлено, что патология ЖКТ не изменяет концентрацию NO в выдыхаемом воздухе. По мнению Pawlik M. et al. (2011), NO демонстрирует при ГЭР протективный эффект, посредством улучшения микроциркуляции и блокирующего действия на секрецию провоспалительных цитокинов [12]. Ранее аналогичные эффекты были продемонстрированы в отношении гастропротекции, поскольку именно NO опосредует гастропротективные эффекты гастрина, морфина. Одним из важнейших механизмов действия этих препаратов является улучшение кровоснабжения желудка через релизинг NO.

Практические выводы, следующие из исследований, посвященных роли NO в реализации функций ЖКТ, касаются использования терапевтического потенциала модуляторов NO [1]. Следует подчеркнуть, что будущее применения препаратов, влияющих на содержание NO, представляется многообещающим. При этом основные проблемы терапевтического использования данного направления связаны с разнообразием функций NO и вероятностью развития побочных эффектов. Перспективны агенты, способные освободить NO или пероксинитрит, в качестве средств профилактирующих развитие повреждения тканей, вызванных NO. В этой нише, особенно в случаях, когда повреждение связано с шоком или с применением НПВП, могут быть использованы препараты с пролонгированным высвобождением NO в небольших количествах. Особенно это актуально для группы фармагентов НПВП: комбинация НПВП и NO может рассматриваться как средство существенного сокращения желудочно-кишечной токсичности этой группы лекарственных препаратов, но без уменьшения их эффективности. Так, в экспериментальной работе Pawlik M. et al. (2011) было показано, что комбинация NO-АСК обладает протективным эффектом посредством улучшения микроциркуляции СО пищевода и тормозящего влияния на экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов [12]. По мнению Muscara M.N., Walance J.L. (1999), наиболее сильными фармакологическими инструментами являются ингибиторы с селективностью для одной из изоформ NOS [11]. Будущее для фармацевтической «эксплуатации» (образное выражение Whittle B.J., 2005) NO-модуляторов будет определено геномной или молекулярной особенностями процессов в NO-системе [15]. Кроме этого, идеальным препаратом из этой группы окажется тот, который, обладая

способностью ограничивать гиперпродукцию или компенсировать недостаток NO в организме, не затрагивает существенные регуляторные и защитные функции NO.

Таким образом, исследование роли NO в регуляции функций ЖКТ представляет перспективное направление, способное обеспечить прогресс в практической гастроэнтерологии [1].

### **Список литературы**

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – 2-е изд. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 376 с.
2. Трухманов А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 42 с.
3. Asling B., Jirholt J., Hammond P., Knutsson M. et al. Collagen type III alpha I is a gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. – 2009 Aug; 58 (8): P. 1063-1069.
4. Cui R., Zhou L., Lin S., Xue Y. et al. The feasibility of light microscopic measurements of intercellular spaces in squamous epithelium in the lower-esophagus of GERD patients // *Dis. Esophagus*. – 2011 Jan; 24(1): P. 1-5.
5. Dor-Wojnarowska A., Liebhart J., Grabowski M., Czaplа L. et al. Exhaled nitric oxide in patients with esophagitis *Pneumonol. //Alergol. Pol.* – 2011; 79, 4: P. 272-277.
6. Dent J., Kahrilas P. J., Vakil N., Van Zanten S. V. et al. Clinical trial design in adult reflux disease: a methodological workshop // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008; 28:107–126.
7. Hirsch D. P., Holloway R. H., Tytgat G. N., Boeckxstaens G. E. Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis // *Gastroenterology*. – 1998; 115: P. 1374–1380.
8. Kessing B. F., Conchillo J. M., Bredenoord A. J., Smout A. J., Masclee A. A. Review article: the clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011 Mar; 33 (6): P. 650-661.
9. Kongara K., Varilek G., Soffer E.E. Salivary growth factors and cytokines are not deficient in patients with gastroesophageal reflux disease or Barrett's esophagus // *Dig.Dis. Sci.* – 2001 Mar; 46 (3): P. 606-609.
10. Minashi K., Kusano M. Esophageal peristalsis, lower esophageal function, and the methods of their evaluation // *Nihon. Rinsho*. – 2000 Sep; 58 (9): P.1827-1831.
11. Muscará M. N., Wallace J. L. Nitric Oxide. V. therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors // *Am. J. Physiol.* – 1999 Jun; 276 (6 Pt 1): G1313-6.

12. Pawlik M., Pajdo R., Kwiecien S., Ptak-Belowska A. et al. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines // J. Physiol. Pharmacol. – 2011 Feb; 62 (1): P.75-86.
13. Sifrim D., Lefebvre R. Role of nitric oxide during swallow-induced esophageal shortening in cats // Dig. Dis. Sci. – 2001;46: P. 822–830.
14. Van Malenstein H., Farre R., Sifrim D: Esophageal dilated intercellular spaces and nonerosive reflux disease //Am. J. Gastroenterol. – 2008;103: P.1021–1028.
15. Wahlqvist P., Karlsson M., Johnson D., Carlsson J. et al. Relationship between symptom load of gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: P. 960–970.
16. Whittle B. J. Nitric oxide-modulating agents for gastrointestinal disorders // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2005 Nov; 14 (11): P.1347-1358.
17. Xue Y., Zhou L., Lin S. Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment // Chinese Medical Journal. – 2008. – Vol. 121, No. 14: P.1297-1301.
18. Yamato S., Saha J. K., Goyal R. K. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing // Life Sci. – 1992; 50 (17): P. 1263-1272.

**Рецензенты:**

Погорелова Т. Н., д. б. н., профессор, заведующая отделом медико-биологических проблем ФГБУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону.

Яковлев А. А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ СР РФ, г. Ростов-на-Дону.