

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Макушина Анастасия Алексеевна

**Оценка клинического течения неэрозивной рефлюксной болезни и изучение
показателей тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода до и
после комбинированной терапии**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Трухманов Александр Сергеевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Неэрозивная рефлюксная болезнь: современные представления о заболевании.....	14
1.2 Слизисто-эпителиальный барьер пищевода у больного неэрозивной рефлюксной болезнью	18
1.2.1 Слизисто-эпителиальный барьер пищевода: строение, функции и методы оценки	18
1.2.2 Роль нарушения слизисто-эпителиального барьера в патогенезе неэрозивной рефлюксной болезни	23
1.2.3 Коррекция проницаемости слизисто-эпителиального барьера пищевода как потенциальный подход к повышению эффективности терапии неэрозивной рефлюксной болезни	28
1.3 Функциональные заболевания пищевода: функциональная изжога и гиперчувствительный пищевод	32
1.3.1 Общие представления о функциональных заболеваниях пищевода	32
1.3.2 Роль резистентности слизистой оболочки пищевода в течении функциональных заболеваний пищевода	35
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Дизайн исследования	37
2.2 Методы исследования.....	38
2.2.1 Клиническое обследование пациентов	38
2.2.2 Оценка выраженности жалоб согласно стандартизированным опросникам.....	39
2.2.3 Инструментальные методы обследования.....	40
2.2.4 Морфологическое исследование биоптатов.....	42
2.2.5 Иммуногистохимическое исследование	43
2.2.6 Статистическая обработка данных.....	43

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВОДА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕЭРОЗИВНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ	45
3.1 Исходные показатели включенных в исследование пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.....	45
3.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью	45
3.1.2 Выраженность жалоб у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью....	47
3.1.3 Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью	51
3.1.4 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.....	54
3.1.5 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью: экспрессия белков плотных контактов.....	58
3.2 Динамика показателей на фоне лечения.....	60
3.2.1 Выраженность жалоб у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне лечения.....	60
3.2.2 Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне лечения	67
3.2.3 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне лечения	71
3.2.4 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью: экспрессия белков плотных контактов на фоне лечения.....	76

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВОДА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ	79
4.1 Исходные показатели включенных в исследование пациентов с функциональными заболеваниями пищевода	79
4.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов с функциональными заболеваниями пищевода	79
4.1.2 Выраженность жалоб у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода	80
4.1.3 Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода	83
4.1.4 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода	86
4.1.5 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода: экспрессия белков плотных контактов	88
4.2 Динамика показателей на фоне лечения.....	91
4.2.1 Выраженность жалоб у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения.....	91
4.2.2 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения.....	93
4.2.3 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода: экспрессия белков плотных контактов на фоне лечения.....	97
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ОПРОСНИК ИНТЕНСИВНОСТИ СИМПТОМОВ ПО ШКАЛЕ ЛАЙКЕРТА.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлена как высокой заболеваемостью и распространенностью, значительным снижением качества жизни пациентов и повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, так и ростом рефрактерных к проводимой антисекреторной терапии случаев заболевания [1–4].

По последним оценкам общемировая распространенность ГЭРБ составляет около 13,3% [5]. Согласно данным литературы, в структуре заболеваемости ГЭРБ около 70% случаев приходится на неэрозивную форму заболевания [6]. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) – фенотип ГЭРБ, характеризующийся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий слизистой оболочки (СО) пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии на момент исследования [1].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) представляют собой золотой стандарт терапии НЭРБ, тем не менее современные исследования демонстрируют, что до 40% пациентов не достигают желаемого клинического улучшения даже на фоне регулярного приема данной группы препаратов. Также значительная часть пациентов отмечает быстрый рецидив симптомов после окончания курса лечения [4,7].

Стоит отметить, что значительное влияние симптомов ГЭРБ на качество жизни и работоспособность пациентов представляет собой важную медико-социальную проблему, что подчеркивает актуальность изучения дополнительных подходов к терапии, нацеленных на основные патогенетические механизмы для достижения и поддержания длительной ремиссии заболевания [8,9].

Существенную роль в патогенезе заболевания играет нарушение барьерной функции СО пищевода. Одной из ключевых причин служит дисфункция белков

плотных контактов, что приводит к снижению межклеточного сопротивления и повышению проницаемости эпителия [10]. К основным белкам межклеточной адгезии относятся клаудины (– 1, – 4) и окклюдин, главная цитопротективная роль которых заключается в предотвращении диффузии ионов водорода (H⁺) и иных агрессивных внутрипросветных субстанций в СО пищевода[11].

Перспективным направлением в терапии НЭРБ, включая его рефрактерные формы, является изучение способов повышения тканевой резистентности и цитопротекции. Такой подход, направленный на восстановление барьерной функции СО пищевода, может стать важным дополнением к стандартной кислотосупрессивной терапии.

Таким образом, представляется актуальным изучение эффекта комбинированной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии на клиническое течение заболевания и показатели тканевого сопротивления СО у пациентов с НЭРБ.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы внимание учёных направлено на более глубокое изучение патогенеза ГЭРБ, в частности её неэрозивной формы. Особый интерес представляет изучение механизмов резистентности СО пищевода путём оценки как функциональных характеристик органа, так и структурных изменений слизисто – эпителиального барьера. Понимание роли эпителиальной резистентности в развитии НЭРБ открывает перспективы для её коррекции с помощью эпителиопротективной терапии, что может повысить эффективность лечения и предотвратить развитие осложнений. Однако большинство существующих работ посвящено изучению отдельных аспектов; комплексный анализ, включающий оценку клинического течения НЭРБ, функциональных показателей пищевода и структурных изменений его СО (в том числе на молекулярном уровне – с оценкой экспрессии белков плотных контактов), до настоящего времени не проводился.

Цель и задачи исследования

Повышение эффективности лечения больных НЭРБ методом внедрения нового подхода к терапии, направленного на достижение полного клинического ответа и повышение показателей тканевой резистентности СО пищевода.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клиническую картину, функциональное состояние пищевода, а также морфологические и иммуногистохимические особенности слизисто-эпителиального барьера у пациентов с НЭРБ.

2. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на клиническое течение НЭРБ.

3. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на функциональное состояние пищевода у пациентов с НЭРБ.

4. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с НЭРБ.

5. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на повышение тканевой резистентности СО пищевода путем воздействия на экспрессию белков плотных контактов (окклюдина, клаудина – 1, клаудина – 4).

6. Исследовать безопасность и эффективность включения в схему терапии пациентов с НЭРБ препарата, влияющего на проницаемость слизисто-эпителиального барьера пищевода.

7. Охарактеризовать клиническую картину, функциональное состояние пищевода, а также морфологические и иммуногистохимические особенности слизисто-эпителиального барьера у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода.

8. Оценить влияние монотерапии антисекреторным препаратом на клиническую картину и состояние слизисто-эпителиального барьера пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода.

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведена комплексная оценка клинических проявлений, функционального состояния пищевода и структурных изменений слизистой оболочки, включая гистологические признаки рефлюкс-эзофагита, а также уровень экспрессии белков плотных контактов (окклюдина, клаудина – 1, клаудина – 4), отражающих состояние слизисто-эпителиального барьера у пациентов с НЭРБ.

Выполнена сравнительная оценка эффективности применения стандартной антисекреторной терапии и терапии с включением в схему лечения препарата, обладающего способностью к восстановлению целостности слизисто-эпителиального барьера пищевода у пациентов с НЭРБ.

Установлено, что включение в схему терапии препарата, восстанавливающего проницаемость слизисто-эпителиального барьера, приводит к достоверному снижению интенсивности клинических симптомов, улучшению функциональных показателей пищевода, уменьшению выраженности воспаления в СО и повышению ее резистентности.

Впервые проведено комплексное исследование, включающее детальную характеристику клинических проявлений, параметров функционального состояния пищевода и маркеров слизисто-эпителиального барьера у пациентов с функциональной изжогой (ФИ) и гиперчувствительным пищеводом (ГП).

Проведена оценка влияния антисекреторной терапии на клиническое течение и показатели тканевой резистентности у пациентов с ФИ и ГП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в комплексной оценке клинических проявлений, функционального состояния пищевода, структурных изменений СО при неэрозивном рефлюкс-эзофагите, а также в изучении слизисто-эпителиального барьера пищевода. Результаты исследования расширяют представления о патогенезе НЭРБ, демонстрируя наличие нарушения проницаемости на эпителиальном уровне слизисто-эпителиального барьера пищевода. Доказано, что включение в терапию НЭРБ препарата, повышающего резистентность слизистой оболочки пищевода, патогенетически обосновано и достоверно увеличивает эффективность лечения.

Проведенное исследование углубляет понимание патогенеза функциональных заболеваний, демонстрируя отсутствие нарушений проницаемости слизисто-эпителиального барьера пищевода, минимальные гистологические изменения, сохранение нормальных функциональных показателей пищевода при выраженной клинической симптоматике. Эти данные подтверждают тезис об отсутствии структурных повреждений и патологического влияния рефлюктата у пациентов с ФИ и ГП, а также указывают на ведущую роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе функциональных расстройств пищевода.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушение слизисто-эпителиального барьера пищевода и снижение резистентности его слизистой оболочки представляют собой один из основных патогенетических механизмов развития неэрозивной рефлюксной болезни.

2. Включение в стандартную схему лечения больных неэрозивной рефлюксной болезни эпителиопротективного препарата, повышающего тканевую резистентность, патогенетически обосновано и приводит к уменьшению выраженности жалоб, достижению адекватной кислотосупрессии, уменьшению воспаления в слизистой оболочке и восстановлению слизисто-эпителиального барьера пищевода.

3. У пациентов с функциональными заболеваниями пищевода (гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой) сохраняется структурно-функциональная целостность слизисто-эпителиального барьера, что подтверждается нормальной экспрессией белков плотных контактов (клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина) и нормальными значениями среднего ночного базального импеданса. Таким образом, снижение тканевой резистентности, по-видимому, не является ведущим звеном в патогенезе данных состояний.

4. Пациентам с гиперчувствительным пищеводом может быть рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы в качестве первой линии терапии для купирования клинических проявлений заболевания.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология; формуле специальности: внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов; области исследований согласно пунктам 6, 7, 8.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена репрезентативным объемом выборки, достаточной продолжительностью наблюдения, применением современных стандартизированных методов диагностики, а также использованием актуальных статистических подходов. Практические рекомендации обоснованы и отражают причинно-следственные связи, выявленные в ходе анализа. Основные положения исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в лечении пациентов отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин, заведующая отделением – Е.Ю. Юрьева).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) 21.05.2025 года.

Личный вклад автора

Автор лично проанализировал современные отечественные и зарубежные публикации, посвященные изучаемой проблеме, и опубликовал серию научных работ по теме исследования. Ведущая роль в разработке дизайна исследования, формировании методологической базы, а также в организации набора пациентов и проведении их динамического клинического наблюдения принадлежит автору. На всех этапах работы автор самостоятельно выполнял создание и анализ электронной базы данных, включающей клинические, функциональные, лабораторные и инструментальные показатели; статистическую обработку результатов, интерпретацию полученных данных в контексте поставленных задач.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования, 1 публикация в сборниках материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, характеристики пациентов и методов исследования, собственные результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Библиографический указатель включает 155 источников (38 – отечественных, 117 – зарубежных). Работа иллюстрирована 22 рисунками, 22 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Неэрозивная рефлюксная болезнь: современные представления о заболевании

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [9].

К основным клиническим проявлениям ГЭРБ относятся жалобы на изжогу, в том числе в ночное время, регургитацию, отрыжку, реже – дисфагию, одиофагию, некардиальную боль в грудной клетке. Отдельную категорию составляют внепищеводные проявления ГЭРБ: легочный синдром (рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма, хронический бронхит), хронический ларингит, эрозии твердых тканей зубов [9,12].

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) – одно из самых распространенных внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), с которым также часто сталкиваются врачи-оториноларингологи. ЛФР – это воспалительное заболевание гортани и глотки, возникающее из-за патологического заброса содержимого желудка. Среди типичных жалоб пациентов – осиплость голоса, ощущение комка или инородного тела в горле, потребность в откашливании, дисфагия, кашель, боль в горле, а также избыточное образование слизи в глотке и повышенное выделение мокроты [13,14].

На сегодняшний день ГЭРБ выходит на первое место в структуре гастроэнтерологических заболеваний. По данным различных источников общемировая распространенность заболевания составляет 13,3 % [5], достигая в некоторых странах 33% [15], и эти цифры ежегодно растут [16,17]. Так, в 2022 году было опубликовано крупное международное эпидемиологическое исследование [17], посвященное изучению распространенности ГЭРБ в период с 1990 года по

2019 год, в котором были проанализированы данные из 204 стран. Согласно полученным результатам, распространенность заболевания за два десятилетия выросла на 77,53% – с 441,57 млн в 1990 году до 783,95 млн в 2019 году. По данным метаанализа, опубликованного в 2024 году и включившего в себя 6 крупных исследований с участием в общей сложности 34 192 пациентов, распространенность ГЭРБ на территории Российской Федерации составляет около 25,6 % [18].

Стоит подчеркнуть, что большинство случаев ГЭРБ, около 70%, приходится на неэрозивную форму заболевания [6,19]. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) – субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов в отсутствии эрозий слизистой оболочки (СО) пищевода, выявляемых при проведении эндоскопического исследования, на фоне отмены антисекреторной терапии [1,20]. Для объективного подтверждения диагноза и исключения функциональных расстройств применяется суточная рН-импедансометрия пищевода. Критерием, подтверждающим НЭРБ, является наличие патологического % времени с $\text{pH} < 4$ ($> 6\%$), положительной или отрицательной вероятностью ассоциации симптомов (ВАС) с ГЭР [21]. В круг дифференциального диагноза входят функциональные заболевания пищевода – гиперчувствительный пищевод (ГП) и функциональная изжога (ФИ), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, синдром руминации, инфекционный эзофагит [22,23].

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза рефлюксной болезни прежде всего лежит нарушение двигательной функции пищевода и ПЖП [1,24], что приводит к патологическому ГЭР. Воздействие агрессивного рефлюктата, состав которого может быть, как желудочным, так и смешанным, и включать дуоденальное содержимое (желчные кислоты, пепсин), приводит к нарушению эпителиального барьера СО пищевода [25,26], активации афферентных ноцицептивных рецепторов [27–32] и развитию воспаления [33–35].

В последние годы активно изучается роль висцеральной гиперчувствительности (ВГ) в течении заболевания. ВГ представляет собой

повышенную чувствительность в ответ на нормальные физиологические или патологические стимулы вследствие снижения висцерального болевого порога.

Ряд исследований посвящен роли распределения нервных волокон у пациентов с различными фенотипами ГЭРБ [36]. Показано, что СО пищевода в проксимальном и дистальном отделах у пациентов с НЭРБ имеет более поверхностное расположение афферентных нервных окончаний по сравнению со здоровыми лицами, пациентами с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) или пищеводом Баррета (ПБ).

Существует три основных вида кислоточувствительных рецепторов в СО пищевода: ванилоидные рецепторы первого типа (TRPV1), активируемые протеазами рецепторы 2 типа (PAR2), кислото-чувствительные ионные каналы (ASIC) [34]. Воздействие кислоты усиливает как экспрессию, так и активацию данных рецепторов в эпителиоцитах. В исследовании M.P.L. Guarino и соавт. [37] было продемонстрировано, что при исследовании биоптатов СО, взятых у пациентов с НЭРБ отмечалось более выраженное увеличение экспрессии TRPV1, по сравнению с контрольной группой. Также было показано, что активация PAR2 у пациентов с ГЭРБ сопровождалась увеличением экспрессии воспалительных медиаторов и повышением проницаемости СО пищевода вследствие перераспределения белков плотных контактов [30].

Таким образом, первичное нарушение моторики приводит к патологическому воздействию рефлюктата на СО пищевода. Это вызывает расширение межклеточных промежутков и снижение экспрессии белков плотных контактов, что в совокупности повышает проницаемость эпителиального барьера. Возросшая проницаемость, в свою очередь, облегчает проникновение агрессивных компонентов рефлюктата в более глубокие слои. В результате развивается и поддерживается хроническое воспаление, а также происходит сенсбилизация ноцицепторов, что клинически проявляется симптомами даже при отсутствии макроскопических повреждений [26,34,38–42].

Кроме того, активация кислоточувствительных рецепторов способствует высвобождению нейропептидов, таких как кальцитонин-ген родственный пептид

(CGRP), запуская нейрогенное воспаление и висцеральную гипералгезию [27–32,34]. Прогрессирующее воспаление сопровождается интерстициальным отеком, обусловленным экстравазацией сосудистой жидкости, что усугубляет структурные изменения и дополнительно повреждает слизисто-эпителиальный барьер пищевода, еще сильнее нарушая барьерную функцию, и создает условия для повторного воздействия агрессивных компонентов рефлюктата на эпителиоциты и нервные окончания, формируя замкнутый патогенетический цикл с персистирующим повреждением тканей и хронизацией жалоб [31,43,44].

По мнению ряда исследователей, именно иммунологический и воспалительный ответ СО пищевода является одним из ключевых факторов развития НЭРБ [33,34,45,46]. В соответствии с данной концепцией, патогенез индуцированного рефлюксом воспалительного процесса в основном является цитокин-опосредованным, а не прямым следствием воздействия рефлюктата. Высвобождение медиаторов воспаления, таких как IL-8, IL-1 β , периферический простагландин E2 и TNF- α напрямую активирует или усиливает сенсibilизацию периферических афферентных нервов, что приводит к возникновению симптомов [29,47].

В ряде клинических исследований выявлена связь между уровнем провоспалительных цитокинов и степенью воспаления СО пищевода у пациентов с ГЭРБ. Показано, что высокие уровни экспрессии IL-8 коррелируют с наличием внутриэпителиальных нейтрофилов и тяжестью заболевания у пациентов с ЭРБ и НЭРБ [48,49]. Помимо IL-8, в биоптатах пациентов были обнаружены и другие провоспалительные цитокины, которые могут способствовать развитию и поддержанию рефлюкс-эзофагита, включая IL-1 β , IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), IL-33, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , простагландин E2 [43,46,48,50]. В исследовании R.F. Souza и соавт. [33] продемонстрировано, что кратковременное воздействие кислых растворов солей желчных кислот на эпителиоциты пищевода не приводило к гибели клеток, а стимулировало их к секретированию IL-8 и IL-1 β , что, в свою очередь, вызывало миграцию лимфоцитов и нейтрофилов, и поддерживало процесс воспаления.

Изложенное выше подчеркивает многофакторность патогенеза НЭРБ, в основе которого лежит комплекс взаимосвязанных процессов: исходное нарушение моторной функции пищевода и ПЖП, воздействие агрессивных компонентов рефлюктата, повреждение слизисто-эпителиального барьера со снижением резистентности слизистой оболочки пищевода, развитие иммуновоспалительного ответа и, вероятно, первичная гиперчувствительность ноцицептивных нервных окончаний [51]. Именно многофакторность патогенеза объясняет недостаточную эффективность стандартной кислотосупрессивной терапии ИПП у данной группы пациентов, поскольку эти препараты воздействуют лишь на одно звено заболевания.

Таким образом, актуальность проблемы НЭРБ на сегодняшний день обусловлена ее высокой распространенностью, ростом рефрактерных к стандартной кислотосупрессивной терапии случаев заболевания и потенциальными побочными эффектами длительного применения ИПП [52,53], снижением качества жизни пациентов [8,54,55], связью заболевания с повышенным риском развития ПБ и аденокарциномы пищевода [56,57], что подчеркивает необходимость разработки нового терапевтического подхода, воздействующего одновременно на несколько звеньев патогенеза для достижения и поддержания длительной клинической ремиссии, а также предотвращения развития осложнений заболевания.

1.2 Слизисто-эпителиальный барьер пищевода у больного неэрозивной рефлюксной болезнью

1.2.1 Слизисто-эпителиальный барьер пищевода: строение, функции и методы оценки

Слизисто-эпителиальный барьер пищевода служит основным защитным механизмом от повреждающего воздействия рефлюктата, препятствуя его проникновению в более глубокие слои эпителия, развитию и поддержанию

хронического воспаления, активации ноцицепторов [58,59]. Именно целостность слизисто-эпителиального барьера определяет резистентность, т.е. устойчивость СО пищевода к патологическому ГЭР [60], что, безусловно, подчеркивает необходимость глубинного понимания структуры и функций эпителиального барьера.

Существует три уровня защиты СО пищевода – предэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный [59,61]. Первым, предэпителиальным, уровнем защиты является слой слизи, который служит буфером между содержимым просвета пищевода и эпителием, нейтрализуя повреждающее воздействие рефлюктата. Его основными компонентами являются муцины, немучиновые протеины, бикарбонаты и небикарбонатные буферы, простагландин E2, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа. Часть из них секретруется слюнными железами и попадает в пищевод в составе слюны, другая часть синтезируется и выделяется непосредственно подслизистыми железами пищевода. Основную роль в формировании предэпителиального уровня защиты играют муцины – высокомолекулярные гликопротеины, которые имеют гелеобразную консистенцию и определяют вязкость и свойства слизи [59,61].

Второй, эпителиальный, уровень защиты представлен непосредственно многослойным плоским неороговевающим эпителием, который состоит из трех слоев: поверхностного, шиповатого, базального (герминативного) (Рисунок 1). Поверхностный слой образован плоскими клетками, форма которых обусловлена мономерным внутриклеточным белком, который связывается с клеточным цитоскелетом и уплотняет его в процессе миграции клеток из шиповатого слоя в поверхностный слой [62]. Герминативный слой, состоящий из нескольких рядов клеток, содержит незрелые элементы с крупными ядрами и малым объемом цитоплазмы. Именно эти клетки, являясь единственными в пищеводном эпителии, способны к делению, обеспечивая обновление тканей. После митоза дочерние клетки постепенно перемещаются к поверхностным слоям. В ходе миграции их ядра уменьшаются, а сами клетки дифференцируются, достигая зрелого состояния в поверхностном слое [60].

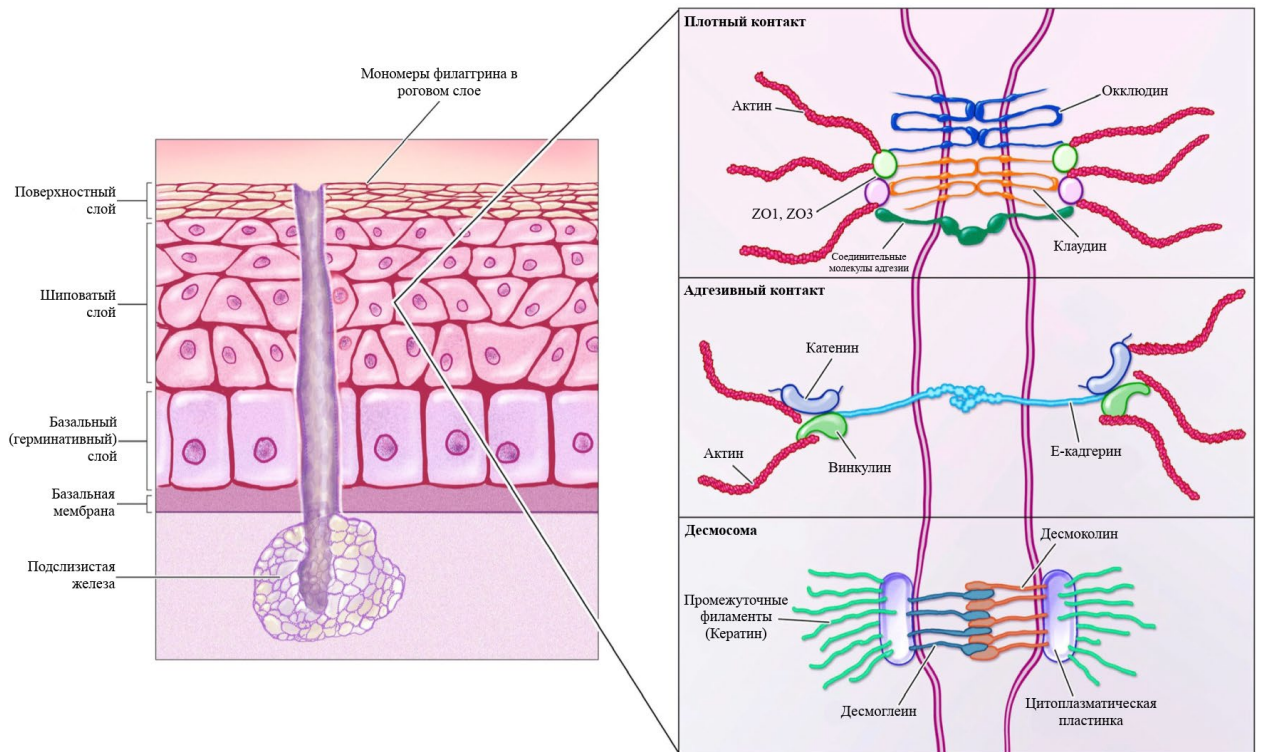


Рисунок 1 – Строение эпителиального уровня слизисто-эпителиального барьера пищевода [60]

Структурная целостность эпителиального слоя регулирует парацеллюлярный транспорт, который представляет собой движение молекул через межклеточные пространства и плотные контакты, именно «разгерметизация» межклеточных соединений эпителия пищевода приводит к проникновению повреждающих молекул рефлюктата в более глубокие слои [60].

Целостность межклеточных соединений обусловлена функционированием апикального соединительного комплекса, обеспечивающего прочное соединение эпителиоцитов в супрабазальном (шиповатом и поверхностном) слое. Данный комплекс включает в себя три основных компонента: плотные контакты, адгезивные соединения, десмосомы [62]. Ключевым элементом эпителиального барьера являются плотные контакты апикальной части цитоплазматической мембраны, которые активно регулируют транспорт веществ по межклеточным пространствам, обеспечивая прочную механическую связь клеток и осуществляя контроль над проницаемостью СО пищевода.

Комплекс плотных контактов состоит из множества трансмембранных белков, которые пронизывают клеточные мембраны и связываются с внутриклеточным цитоскелетом. К ключевым белкам плотных контактов в эпителии пищевода относятся клаудины, окклюдин, белки периферических мембран (zonula occludens – ZO) и молекулы адгезии JAM (junctional adhesion molecules) [60]. Следующий компонент апикального соединительного комплекса – адгезивные соединения, которые обеспечивают эффективность процессов межклеточной адгезии, регуляции актинового цитоскелета и передачи внутриклеточных сигналов. Адгезивные соединения состоят из трансмембранного белка E-кадгерина (epithelial-cadherin) и внутриклеточных компонентов: p120-катенина (p120-catenin), винкулина (vinculin), α -катенин (α -catenin), β -катенина (β – catenin) [63].

Наиболее базальной структурой, участвующей в клеточной адгезии, является десмосома, которая обеспечивает механическую поддержку комплексу адгезивных контактов. Благодаря своей роли в поддержании межклеточной адгезии, как адгезивные контакты, так и десмосомы косвенно влияют на парацеллюлярный транспорт [60]. Третий, постэпителиальный, уровень защиты обеспечивается кровоснабжением слизистой оболочки [61].

Оценку функциональной целостности слизисто-эпителиального барьера пищевода можно проводить в условиях *in vitro* и *in vivo*. Основой для *in vitro*-исследований служит камера Уссинга. Эта методика предполагает размещение эпителиальной ткани в апертуре, разделяющей две камеры («апикальную» и «базальную»), заполненных раствором. Перенос ионов через ткань создает разность потенциалов, которая измеряется электродами по обе стороны камеры и регистрируется как трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭЭС). Для оценки трансмембранного потока могут использоваться красители и молекулы (например, флуоресцеин) [64,65]. ТЭЭС определяется наличием плотных контактов и прилеганием базолатеральных областей плазматических мембран соседних эпителиоцитов.

Показано, что экспрессия большинства изоформ клаудина (преимущественно клаудина – 1, клаудина – 3, клаудина – 4) и окклюдина приводит к увеличению ТЭЭС [66,67]. Методика с использованием камеры Уссинга, несмотря на свою практическую ценность, сопряжена с техническими ограничениями, а ее применение в рутинной клинической практике для оценки резистентности СО пищевода, в том числе в динамике на фоне терапии, затруднительно.

Изучение барьерной функции слизистой в условиях *in vivo* проводится при помощи измерения импеданса СО, который коррелирует с ТЭЭС. Метод основан на законе Ома ($V = IR$): при фиксированном напряжении (V) между двумя контактами, соприкасающимися со слизистой, сила тока (I) увеличивается при снижении импеданса ткани (R). Это отражает повышенную проницаемость для ионов и воды при повреждении барьера [60,68].

В настоящее время, наиболее доступным и информативным методом оценки импеданса СО пищевода является измерение среднего ночного базального импеданса (СНБИ) при проведении суточной рН-импедансометрии пищевода [21]. СНБИ – параметр, отражающий средний уровень базального импеданса СО пищевода, используется в качестве критерия дополнительной оценки степени поражения СО у больных с различными формами ГЭРБ [21]. СНБИ рассчитывается как усредненный показатель по трем различным 10 минутным промежуткам в ночной период, в отсутствие глотков и эпизодов ГЭР [69].

Показано, что у пациентов с подтвержденной ГЭРБ (на основании патологического % времени с $pH < 4$ [21]) показатель СНБИ находился ниже 1500 Ом. При этом медиана СНБИ как у здоровых лиц, так и у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода, превышала 2500 Ом [21,70]. В настоящее время, согласно рекомендациям, нормальные значения СНБИ установлены на уровне выше 2500 Ом [21].

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование позволяют оценить структурную целостность эпителиального барьера пищевода. Морфологическое и морфометрическое исследование оценивают наличие и степень воспалительного процесса в СО пищевода, потенциально

ассоциированного с повышенной эпителиальной проницаемостью, а также ширину межклеточных промежутков. В 2009 году были опубликованы материалы международного консенсуса, посвященного стандартам применения гистологических маркеров при оценке микроскопических повреждений СО пищевода пациентов с ГЭРБ, в 2011 году они были дополнены международной независимой группой врачей-патологов [71,72].

Согласно положениям данного документа, к основным гистологическим признакам воспаления СО пищевода относятся: лейкоцитарная, эозинофильная, мононуклеарная инфильтрация; расширение межклеточных пространств; спонгиоз; базально-клеточная гиперплазия; удлинение сосудисто-стромальных сосочков; гиперемия сосудов собственной пластинки СО; атрофия и фиброз подслизистого слоя [71,72].

ИГХ исследование позволяет оценить экспрессию белков плотных контактов (окклюдина, клаудина – 1, клаудина – 3, клаудина – 4, E-кадгерина, ZO), формирующих основу межклеточных соединений в СО пищевода.

1.2.2 Роль нарушения слизисто-эпителиального барьера в патогенезе неэрозивной рефлюксной болезни

Снижение резистентности СО пищевода играет одну из ключевых ролей в развитии НЭРБ. Целостность СО является основным фактором, предотвращающим повреждающее воздействие рефлюктата, препятствуя его проникновению в глубокие слои эпителия, развитию воспаления и активации ноцицепторов.

На молекулярном уровне нарушение барьерной функции ассоциировано с изменениями в структуре и функции апикального соединительного комплекса, в первую очередь – белков плотных контактов. Многочисленные исследования демонстрируют снижение экспрессии ключевых белков (клаудинов, окклюдина, ZO-1) при ГЭРБ (Таблица 1).

Таблица 1 – Изменения экспрессии белков плотных контактов при ГЭРБ

Авторы	Метод исследования	Результат
Asaoka D. и соавт. [73]	Иммунофлуоресценция, вестерн-блоттинг	CLDN-3 ↓
Okuyama M. и соавт [74]	Иммунофлуоресценция, вестерн-блоттинг	ZO-1 ↓
Oshima T. и соавт.[75]	Иммунофлуоресценция, вестерн-блоттинг	CLDN-4, CLDN-1 ↓
Norita K. и соавт. [25]	ИГХ	Окклюдин ↓
Tan J.C. и соавт. [76]	Вестерн-блоттинг ИГХ	ZO-1, окклюдин CLDN -1 ↓
Björkman E. и соавт. [26]	Вестерн-блоттинг ИГХ	CLDN-1, CLDN-3 CLDN-4 ↓
Meloni M. и соавт. [77]	Иммунофлуоресценция	CLDN-4 ↓

Для таблицы приняты следующие обозначения: ↓ – снижение уровня, ↑ – повышение уровня, = – уровень сопоставим с уровнем контрольных образцов.

Снижение экспрессии белков плотных контактов закономерно приводит к уменьшению ТЭЭС, что отражает нарушение функциональной целостности СО [66,67]. В исследовании К. Norita и соавт. [25] было продемонстрировано снижение ТЭЭС на фоне воздействия слабокислых рефлюксов у пациентов с НЭРБ, рефрактерных к терапии ИПП. Этот процесс сопровождался статистически значимым увеличением экспрессии мРНК IL-8 и IL-1 β и снижением уровней мРНК окклюдина по сравнению со здоровыми лицами [78]. Авторы предположили, что повышенная экспрессия IL-1 β и IL-8 может быть связана с инфильтрацией CD3+ лимфоцитов в СО пищевода. Вероятно, воспалительный процесс подавлял экспрессию окклюдина – ключевого компонента плотных контактов, чувствительного к окислительному стрессу, индуцированному соляной кислотой [79], что, в свою очередь, способствовало снижению ТЭЭС [25].

Важно отметить, что все исследования (суточная рН-импедансометрия, гистологический и иммуногистохимический анализ) выполнялись на фоне приема ИПП. Данное наблюдение указывает на персистенцию воспаления,

индуцированного патологическим ГЭР, даже даже в условиях кислотосупрессии и воздействия слабокислых рефлюксов.

В другой работе, проведенной с использованием методики камеры Уссинга, было исследовано влияние соляной кислоты и желчных кислот на барьерную функцию эпителия пищевода, а также на экспрессию белков плотных контактов у здоровых людей и пациентов с ГЭРБ. Показано, что у пациентов с ГЭРБ отмечается более низкое ТЭЭС и значительное снижение экспрессии клаудина – 1, клаудина – 3, клаудина – 4 и E-кадгерина по сравнению со здоровыми лицами [26]. Изменения в структуре белков адгезии также играют значительную роль в нарушении барьерной функции СО. Согласно данным В. Jovov и соавт. [80], воздействие соляной кислоты на СО пищевода приводит к активации дезинтегрина и металлопротеиназы (эндопептидаз, которые после активации разрушают компоненты внеклеточного матрикса) с последующим расщеплением E-кадгерина. Снижение экспрессии E-кадгерина у пациентов с ГЭРБ, было ассоциировано с выраженным снижением ТЭЭС и повышенной эпителиальной проницаемостью [78].

В фундаментальной работе Т.А. Демур [81], посвященной особенностям предопухолевых маркеров у пациентов с ГЭРБ на этапах от рефлюкс-эзофагита до аденокарциномы пищевода, были оценены изменения плотных контактов на основании экспрессии клаудинов (семейства 1, 2, 3, 4, 5, 7) на разных стадиях морфогенеза. Было проведено сравнение ИГХ особенностей при диагностике кишечной метаплазии, интраэпителиальной неоплазии и аденокарциномы пищевода на фоне ПБ и составлена гипотетическая схема канцерогенеза.

Согласно полученным результатам, опухолевая прогрессия от стадии цилиндроклеточной метаплазии до стадий интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени и развития аденокарциномы пищевода сопровождалась потерей плотных контактов, что проявлялось уменьшением вплоть до полного исчезновения экспрессии клаудинов семейств 1, 2, 3, 4, 5, 7 в апикальной мембране и усилением их накопления в цитоплазме эпителиоцитов. Полученные данные подчеркивают важную роль белков плотных контактов в патогенезе ГЭРБ [81].

Таким образом, нарушение барьерной функции при НЭРБ в первую очередь имеет молекулярную природу. Это ставит под сомнение роль расширения межклеточных пространств в качестве ключевого механизма. Долгое время расширение межклеточных пространств считалось основным морфологическим индикатором нарушения проницаемости, однако ряд исследований продемонстрировали низкую чувствительность и специфичность этого критерия [82].

В нескольких работах было показано, что у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода, такими как ФИ и ГП, а также у здоровых лиц (до 30%), могут встречаться расширенные межклеточные контакты в отсутствие рефлюксной болезни [40,83–86]. В исследовании R. Farre и соавт. [39] продемонстрировано, что индуцированное перфузией соляной кислоты расширение межклеточных промежутков у здоровых лиц не вызывало симптомов, характерных для ГЭРБ. Более того, согласно данным литературы, распространенность расширенных МП у пациентов с НЭРБ может составлять от 68,2 до 83% [78, 87–89].

В работе V. Gorgoly и соавт. [82] показано, что у пациентов с НЭРБ, ФИ, ГП и здоровых лиц не выявлено достоверной разницы в ширине межклеточных промежутков, тогда как в группе пациентов с ЭРБ отмечалось выраженное расширение межклеточных промежутков. Дополнительно авторы провели корреляционный анализ между шириной межклеточных пространств, уровнем экспозиции кислоты и базальным импедансом – показателем, отражающим резистентность СО пищевода. Предполагалось, что нарушение целостности СО пищевода вследствие расширения межклеточных промежутков приводит к повышению эпителиальной проницаемости для повреждающего действия рефлюктата и снижению сопротивляемости СО пищевода. Согласно полученным результатам, между уровнем экспозиции кислоты и базальным импедансом имелась сильная отрицательная корреляционная связь, в то время как между уровнем экспозиции кислоты и средним значением ширины межклеточных промежутков была обнаружена лишь слабая корреляционная связь [78].

Эти данные соотносились с результатами предыдущих исследований, в частности работой С. Хие и соавт. [90], которые не обнаружили значимой связи между средним значением ширины межклеточных промежутков и длительностью экспозиции кислоты. Аналогичные выводы были сделаны в работах R. Caviglia и соавт. [41] и W.Y. Li и соавт. [91], где также наблюдалась слабая корреляция между указанными показателями. Таким образом, расширение межклеточных пространств в патогенезе развития рефлюксной болезни, вероятно, играет меньшую роль, чем предполагалось ранее [78]. Основываясь на результатах большого числа исследований, можно сделать вывод о том, что оценка лишь одного данного показателя не позволяет оценить истинное состояние слизисто-эпителиального барьера и резистентность СО пищевода, а также прогнозировать течение ГЭРБ.

Гистологические изменения у пациентов с НЭРБ выражены в меньшей степени, чем у пациентов с эрозивной формой заболевания [33,34,45,48,49]. Морфологический анализ позволяет выявить признаки неспецифического воспаления в СО пищевода, которое характеризуется инфильтрацией ткани лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, увеличением числа и удлинением сосудисто-стромальных сосочков, гиперемией сосудов собственной пластинки СО, атрофией многослойного плоского неороговевающего эпителия, фиброзом подслизистого слоя, базально-клеточной гиперплазией, а также гиперсекрецией субэпителиальных кардиальных и эзофагеальных желез [1,72].

В крупном систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке гистологической картины СО пищевода использованием стандартной световой микроскопии у пациентов с подтвержденной НЭРБ (по данным суточной рН-метрии и эндоскопии), продемонстрировано, что биоптаты, взятые на расстоянии < 3 см от НПС, имеют высокую чувствительность в диагностике НЭРБ, особенно при оценке таких параметров, как эозинофилия и расширенные межклеточные пространства [44].

1.2.3 Коррекция проницаемости слизисто-эпителиального барьера пищевода как потенциальный подход к повышению эффективности терапии неэрозивной рефлюксной болезни

Согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека)» [9], пациентам с ГЭРБ в качестве основной терапии показано назначение ИПП. Вспомогательная фармакотерапия для повышения эффективности лечения включает в себя: блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, антациды и альгинаты, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту, ребамипид.

ИПП представляют собой золотой стандарт лечения ГЭРБ, однако, по результатам ряда исследований, на сегодняшний день около половины пациентов не испытывают полного клинического улучшения на фоне приема стандартной терапии ИПП, многие пациенты отмечают быстрый рецидив симптомов после окончания лечения [54,55,78].

В 2010 году был опубликован систематический обзор, включивший в себя 18 клинических исследований, охватывающих популяцию из 21 736 пациентов с клиническими симптомами ГЭРБ, у которых отмечалось отсутствие ответа или неполный ответ на стандартную терапию ИПП в виде сохранения жалоб на изжогу и/или регургитацию. Согласно полученным данным, около половины пациентов не отмечали полного облегчения симптомов на фоне стандартной терапии ИПП [3, 78].

В исследовании, проведенном P. Vytzer и соавт. [92], были проанализированы результаты четырех клинических исследований, в которых участвовали более 5000 пациентов с ГЭРБ, в том числе 2645 пациентов с НЭРБ. Оценивалось клиническое течение болезни при стандартной терапии ИПП в течение 4 недель. Согласно полученным данным, у 20% пациентов с НЭРБ терапия обеспечила лишь

частичный клинический эффект, а у 2,4% больных не было зафиксировано никаких признаков улучшения состояния [78].

Длительный прием ИПП (в течение года и более), ассоциирован с рядом побочных эффектов, таких как: гипергастринемия, нарушение состава микробиоты желудка, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, повышенный риск развития *Clostridioides difficile* – ассоциированной болезни, гипокальциемия, гипомагниемия, остеопороз, дефицит витамина В₁₂, [1,93–95].

Недостаточная эффективность терапии ИПП особенно характерна для пациентов со слабокислым и слабощелочным рефлюксом, а также при атипичных и внепищеводных проявлениях ГЭРБ [9,55,96–98]. Согласно исследованиям, лишь у половины пациентов с ГЭРБ наблюдается преимущественно кислый ГЭР, в то время как у 39,7% он является кислым с примесью желчи, а у 10,3% – преимущественно желчным [1,99].

Одним из факторов риска развития рефрактерной ГЭРБ служит генетический полиморфизм цитохрома CYP2C19, который оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП [100,101]. Показано что у «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболитаторов отмечается менее выраженный антисекреторный эффект и, как следствие, сниженная клиническая эффективность [78, 101].

Данные выводы подчеркивают необходимость разработки новых лечебных подходов, направленных не только на повышение эффективности терапии, но и на достижение стабильной ремиссии НЭРБ без необходимости постоянной поддерживающей терапии. Одним из перспективных вариантов является назначение комбинированной терапии ИПП и препаратами, оказывающими положительное воздействие на слизисто-эпителиальный барьер пищевода [102]. Данный подход позволяет комплексно воздействовать на несколько ключевых звеньев патогенеза НЭРБ. Одним из наиболее изученных препаратов с доказанным действием, способствующим восстановлению эпителиальной проницаемости и повышению сопротивляемости СО пищевода является ребамипид [9].

Ребамипид представляет собой активное производное альфа-аминокислоты 2(1H)-хинолинона. Обладающий эпителиопротективным действием Ребамипид активно используется в клинической практике для лечения и профилактики повреждений слизистой желудка, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и инфицированием *Helicobacter pylori* [103–105]. Помимо этого, препарат рекомендован для назначения в составе комбинированной терапии ГЭРБ, с целью повышения эффективности купирования симптомов и сокращения частоты рецидивов [9].

Основные механизмы противовоспалительного действия ребамипида включают в себя нейтрализацию свободных радикалов, подавление активных форм кислорода и нейтрализацию перекисного окисления липидов, ингибирование активации нейтрофилов, а также подавление продукции цитокинов и ФНО- α [106–111]. К цитопротективным эффектам препарата относятся стимуляция синтеза простагландинов E2 и I2 через индукцию экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), повышение секреции муцинов в СО пищевода, снижение эпителиальной проницаемости за счет повышения экспрессии белков плотных контактов [38,78,109,112].

Так, в работе T.G. Gweon и соавт. [38] изучалось влияние ребамипида на экспрессию белков плотных контактов в СО пищевода на животной модели с экспериментально индуцированной ГЭРБ. Исследователи сравнили эффект комбинированной терапии ИПП и ребамипидом, с монотерапией ИПП. В группе, получавшей комбинированную терапию, отмечалась значительно более высокая экспрессия клаудина – 3 и клаудина – 4 по сравнению с группой, получавшей только монотерапию ИПП [78].

Другое исследование было посвящено роли ребамипида в терапии пациентов с рецидивирующим течением ГЭРБ. Показано, что у пациентов с ГЭРБ на фоне комбинированной терапии, включавшей ИПП и ребамипид, отмечалось выраженное снижение продукции мРНК IL-8. В течение 12 месяцев после окончания курса приема препаратов у пациентов получавших комбинированную

терапию в 2,5 раза реже возникал рецидив симптомов по сравнению с группой, принимавшей только ИПП в качестве монотерапии [111, 113].

В исследовании S.M. Yoon и соавт. [114] были включены 139 пациентов с ГЭРБ, в том числе 50 пациентов с НЭРБ. В течение 8 недель они получали либо комбинированную терапию ИПП и ребамипидом, либо ИПП и плацебо. Согласно полученным результатам, через 8 недель лечения у пациентов с НЭРБ, получавших комплексную терапию с ребамипидом, наблюдалось статистически значимое снижение количества лимфоцитов, а также уменьшение размеров межклеточных пространств в эпителии пищевода по сравнению с группой плацебо [111].

Таким образом, ребамипид демонстрирует комплексное действие на слизистую оболочку пищевода, оказывая позитивный эффект на все три уровня ее защиты: предэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный. Данный механизм способствует восстановлению структурной и функциональной целостности слизисто-эпителиального барьера, что является ключевым элементом патогенетической терапии неэрозивной рефлюксной болезни.

Стоит отметить, что даже высокие концентрации ребамипида не оказывают значительного влияния на пути метаболизма лекарственных средств, опосредованные подтипами цитохрома P450 [108,115]. В клинической практике максимальная концентрация (C_{max}) ребамипида в плазме крови человека после однократного перорального приема 100 мг составляет около 0,6 мкМ, что указывает на минимальное участие препарата в метаболических взаимодействиях [108,115]. В отличие от ИПП и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, ребамипид не влияет на секрецию соляной кислоты в желудке, что снижает его потенциальное воздействие на всасывание и биодоступность других препаратов при совместном применении [108,116].

На Рисунке 2 представлена схема, демонстрирующая механизм действия ребамипида.

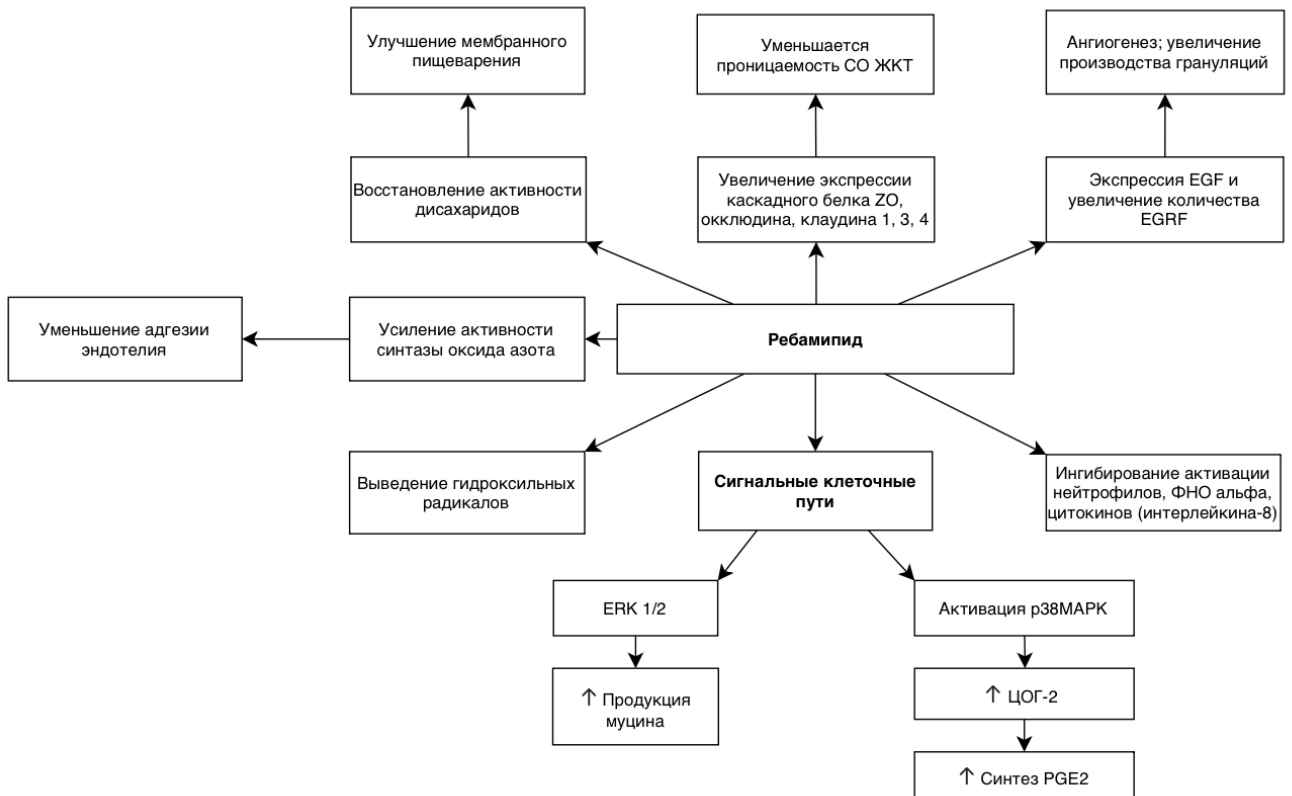


Рисунок 2 – Механизмы действия ревамипида

1.3 Функциональные заболевания пищевода: функциональная изжога и гиперчувствительный пищевод

1.3.1 Общие представления о функциональных заболеваниях пищевода

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, функциональные расстройства пищевода объединяют группу патологий, для которых характерны типичные пищеводные симптомы, не связанные с механической обструкцией (стриктуры, опухоли, эозинофильный эзофагит), выраженными моторными нарушениями (ахалазия, обструкция пищеводно-желудочного перехода, отсутствие перистальтики, дистальный эзофагоспазм) ГЭРБ [22]. К функциональным заболеваниям пищевода относятся: функциональная загрудинная боль пищеводного происхождения, ФИ, ГП, функциональная дисфагия, ком в пищеводе [22,117].

ФИ и ГП занимают центральное место в дифференциальной диагностике с НЭРБ, оставаясь ключевым объектом изучения и анализа для клиницистов [118]. Суточная рН-импедансометрия пищевода является золотым стандартом диагностики кислотозависимых заболеваний пищевода и позволяет дифференцировать ФИ, ГП и НЭРБ [9,22,117].

Диагноз ФИ устанавливается при наличии пищеводных жалоб (изжога, боль за грудиной), рефрактерных к стандартной терапии ИПП, при условии исключения у него ГЭРБ, что подтверждается отрицательной вероятностью ассоциации симптома (ВАС) как с патологическим, так и с физиологическим ГЭР, и нормальным показателем % времени с $\text{pH} < 4$ по данным рН-импедансометрии. ГП характеризуется положительной ВАС с физиологическим рефлюксом при нормальном % времени с $\text{pH} < 4$ [22,117].

В настоящее время из-за диагностических сложностей и высокой экономической затратности исследований трудно определить точную распространенность функциональных заболеваний пищевода. Тем не менее, ФИ и ГП, вероятно, служат основными причинами гипердиагностики рефрактерного течения НЭРБ, устойчивого к стандартной терапии [119,120].

В работе М. Ribolsi и соавт. [2] было продемонстрировано, что истинная рефрактерность у пациентов с типичными симптомами рефлюксной болезни, встречается реже, чем предполагалось ранее. После тщательного сбора анамнеза и коррекции дозы ИПП у 80% пациентов с предварительным диагнозом «рефрактерная НЭРБ» наблюдалось полное исчезновение симптомов. 20% пациентам, не ответившим на терапию, были проведены суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода. Согласно полученным результатам, истинная НЭРБ составила 32% (лишь треть группы рефрактерных к ИПП пациентов), у 42% и 26% пациентов был установлен диагноз ГП и ФИ соответственно [78].

Е. Savarino и соавт. [121] исследовали 329 пациентов с нормальной эндоскопической картиной, которым была проведена суточная рН-

импедансометрия на фоне отмены ИПП. Согласно полученным результатам, у 40% пациентов был установлен диагноз НЭРБ, у 24% – ФИ, у 36% – ГП [78].

Согласно современным представлениям [118,119], патогенез функциональных заболеваний пищевода, вероятнее всего, ассоциирован с повышенной чувствительностью СО пищевода, которая обусловлена следующими факторами:

1. Нарушение целостности СО пищевода – расширение межклеточных пространств.
2. Повышенная реактивность рецепторов – снижение порога активации TRPV1-рецепторов, отвечающих за реакцию организма на вредоносные раздражители, включая капсаицин, высокие температуры и кислые среды в кислотно-чувствительных ионных каналах СО пищевода.
3. Модификация в восприятии болевых сигналов на уровне ЦНС – вследствие дисфункции нейронной связи между локальными провоцирующими факторами и центральной нервной системой, ответственной за интерпретацию пищеводных симптомов.

Основные стратегии лечения включают пробное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), назначение H₂-блокаторов и курсовую терапию нейромодуляторами [119,122–125]. Среди немедикаментозных методов рекомендуются такие методы, как иглорефлексотерапия, когнитивно-поведенческая терапия и гипнотерапия [120]. У пациентов с ГП проведение антирефлюксного хирургического лечения может рассматриваться как опция, однако, несмотря на положительные результаты в отдельных исследованиях, оно не является методом первого выбора для данной группы пациентов [122,126]. Пациентам с ФИ проведение антирефлюксного хирургического вмешательства не рекомендовано ввиду отсутствия клинического эффекта [120].

1.3.2 Роль резистентности слизистой оболочки пищевода в течении функциональных заболеваний пищевода

Роль резистентности СО пищевода в патогенезе ФИ и ГП неоднозначна. На сегодняшний день существует небольшое количество исследований, посвященных данной теме, а их результаты противоречивы. Так, в работе Р. W. Weijenberg и соавт. [127] проводилось сравнение чувствительности пищевода и целостности его СО у пациентов с ФИ и НЭРБ. Для оценки чувствительности применялся тест с перфузией соляной кислоты (HCl). Целостность СО исследовали *in vivo* с помощью импедансной спектроскопии, а ТЭЭС измерялась *ex vivo* на биоптатах в камере Уссинга.

Согласно полученным данным, латентный период до возникновения изжоги был статистически значимо больше у пациентов с ФИ (в среднем 12 мин), чем у пациентов с НЭРБ (3 мин), при этом интенсивность симптомов после его возникновения в обеих группах была сопоставимой. Резистентность слизистой оболочки, оцененная как *in vivo*, так и *ex vivo*, также не имела достоверных различий между группами. Исследователи установили, что, несмотря на повышенную проницаемость слизистой оболочки пищевода как при НЭРБ, так и при ФИ, ее чувствительность не коррелировала с резистентностью. Это позволяет предположить, что в основе изжоги при ФИ лежат иные патогенетические механизмы (например, центральная сенситизация), не связанные напрямую с барьерной функцией слизистой.

Напротив, в исследовании М. Frazzoni и соавт. [128] были выявлены достоверные различия в СНБИ у пациентов с НЭРБ, ГП и ФИ. Так, значения СНБИ были патологически снижены при ГП (2274 Ом) и НЭРБ (1378 Ом), тогда как у пациентов с ФИ данный показатель оставался в пределах нормы (3445 Ом). Полученные данные позволяют предположить, что при ГП, как и при НЭРБ наблюдается нарушение целостности СО пищевода, тогда как при ФИ оно отсутствует.

Как уже было сказано ранее, микроскопический эзофагит, включая расширенные межклеточные пространства, может встречаться у пациентов с функциональными заболеваниями. Однако распространенность этого гистопатологического признака варьирует среди разных подгрупп данной популяции.

В работе E. Savarino и соавт. [129] проведен сравнительный анализ частоты гистологических изменений у пациентов с НЭРБ, ГП, ФИ и здоровых лиц. Было установлено, что распространенность микроскопического эзофагита составила 77% в группе НЭРБ, 65% – в группе ГП, 13% – при ФИ и 15% – в контрольной группе. При этом частота микроскопического эзофагита, а также распространенность таких признаков, как расширение межклеточных пространств, базально-клеточная гиперплазия и удлинение сосочков, достоверно не отличались между пациентами с ФИ и здоровыми лицами, но были значимо ниже, чем в группах НЭРБ и ГП.

По мнению авторов, ключевым механизмом возникновения симптомов у пациентов с НЭРБ и ГП является нарушение целостности СО, которое облегчает проникновение компонентов рефлюктата к хемочувствительным рецепторам и приводит к их активации. В то же время, отсутствие признаков микроскопического эзофагита у пациентов с ФИ свидетельствует о минимальной роли гистологических изменений слизистой оболочки в генезе их симптоматики. Примечательно, что, несмотря на это, интенсивность клинических проявлений может варьировать, и у пациентов с ФИ симптомы иногда выражены ярче, чем у пациентов с ГП, НЭРБ и даже ЭРБ [127].

Таким образом, роль резистентности СО пищевода в формировании симптомов и определении течения заболевания у пациентов с ГП и ФИ остается недостаточно ясной. Стоит подчеркнуть, что возможности терапии ограничены, поскольку большинство пациентов с функциональными заболеваниями пищевода не отвечают на кислотосупрессивную терапию, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения патогенеза данных нозологических форм и разработки новых лечебных подходов.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет) № 03-23 от 16.02.2023.

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко (директор клиники – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Всего в исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, которые были разделены на 2 группы: с НЭРБ и с функциональными заболеваниями пищевода. Включение пациентов проводилось только после получения информированного добровольного согласия.

В группу НЭРБ были включены 39 пациентов, у которых диагноз был верифицирован в полном соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [1]. Для изучения патогенеза функциональной патологии дополнительно были включены 21 пациент с верифицированными диагнозами: 8 пациентов с ГП и 13 – с ФИ. Диагнозы в этой группе были подтверждены с помощью суточной рН-импедансометрии пищевода.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет, сохраненная способность заполнять опросники и оценивать свое состояние по шкалам, наличие актуальных жалоб.

Критерии, не позволяющие включить пациентов в исследование: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; терминальная стадия почечной и/или печеночной недостаточности; любые заболевания или

состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения или делают невозможным проведение процедур в рамках настоящего клинического исследования; нейромышечные заболевания пищевода; хирургическое лечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе; беременность; кормление грудью; возраст младше 18 лет [130].

Критериями исключения пациентов из исследования после его начала: добровольное подписание пациентом отказа на участие в исследовании; беременность; возникновение серьезного нежелательного явления, связь которого с приемом исследуемого препарата классифицирована как определенная, вероятная или возможная; необходимость в дополнительном лечении, которое может повлиять на исследуемые параметры эффективности; нарушения протокола, которые, по мнению исследователя, являются значимыми для результатов клинического исследования [111].

Пациенты с НЭРБ методом простой рандомизации были распределены на две группы. Основная группа (n=22) в течение 4 недель получала комбинацию омепразола (20 мг/сут) и ребамипида (300 мг/сут). Группа сравнения (n=17) в течение того же периода получала монотерапию омепразолом (20 мг/сут). Всем пациентам с функциональными заболеваниями пищевода (ГП и ФИ) была назначена монотерапия омепразолом (20 мг/сут) на 4 недели.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование пациентов

У всех больных в обязательном порядке до начала и после окончания лечения проводились:

- оценка объективного статуса;
- оценка выраженности жалоб с использованием опросника по шкале Лайкерта (интенсивность изжоги, регургитации, отрыжки, боли за грудиной, эпизодов кашля, слизообразования в глотке);

- клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатит В, гепатит С);
- электрокардиограмма в 12-ти отведениях;
- ЭГДС с четырехквadrантным взятием биопсии из нижнего отдела пищевода (на 3 см выше кардиоэзофагеального перехода);
- морфологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, морфометрия для оценки ширины межклеточных пространств;
- ИГХ исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода с оценкой экспрессии белков межклеточной адгезии слизистой оболочки пищевода: клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина;

Пациентам были выполнены:

- суточная рН-импедансометрия пищевода (в том числе импедансометрия слизистой);
- манометрия пищевода высокого разрешения.

2.2.2 Оценка выраженности жалоб согласно стандартизированным опросникам

Для объективной оценки динамики симптомов все 60 пациентов заполняли стандартизированный опросник до начала терапии и после ее завершения. Выраженность симптомов (изжоги, регургитации, отрыжки, загрудинной боли, эпизодов кашля и образования слизи в глотке) количественно оценивалась по шкале Лайкерта. Пациенту предлагалось оценить частоту и тяжесть каждого из симптомов с применением оценки интенсивности симптомов с градацией от 0 до 4 баллов, где 0 – симптом отсутствует, 1 балл – симптом слабо выраженный, 2 балла – симптом умеренно выраженный, 3 балла – симптом значительно выраженный, 4 балла – симптом постоянный, влияет на ежедневную активность.

2.2.3 Инструментальные методы обследования

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась врачами отделения лечебно-диагностической эндоскопии УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет) (заведующий отделением к.м.н. П.В. Павлов) – к.м.н. А.П. Кирюхиным, Феоктистовой К.В., Салаховой А.А. – с применением гастроскопа Pentax EG 29-i10 (Япония). В процессе эндоскопического исследования оценивались состояние СО пищевода. Всем пациентам была выполнена прицельная четырехквadrантная биопсия (по передней, задней, правой и левой стенкам пищевода) с забором материала для гистологического исследования из СО дистального отдела пищевода на 3 см выше кардиоэзофагеального перехода.

Суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения (МВР) проводились врачами лаборатории исследования двигательной функции желудочно-кишечного тракта и рН-импедансометрии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет) – к.м.н. Стороновой О.А., к.м.н. Параскевовой А.В. с применением импедансоацидомонитора «Гастроскан-ИАМ» НПП "Исток-Система", Россия. Манометрия пищевода высокого разрешения выполнялась на приборе Solar GI MMS (Medical Measurement System), The Netherlands [131].

Суточная рН-импедансометрия пищевода была проведена с оценкой следующих показателей: % времени с рН<4, число ГЭР, индекс DeMeester, характер рефлюктата (кислый, слабокислый, слабощелочной), структура ГЭР (жидкие, смешанные, газовые), количество высоких рефлюксов (17 см над краем НПС), СНБИ.

Согласно Лионскому консенсусу [132], общее время с рН < 4,0 единиц в пищеводе менее 4% расценивалось как норма, 4–6% – сомнительно в установлении диагноза ГЭРБ, более 6% характерно для ГЭРБ. По данным суточной рН-

импедансометрии количество ГЭР менее 40 расценивалось как физиологическое, 40-80 эпизодов ГЭР – неубедительно для установления диагноза ГЭРБ, а более 80 эпизодов рефлюксов является патологическим и характерным для ГЭРБ [9].

СНБИ – параметр, отражающий средний уровень базального импеданса СО пищевода, используется в качестве критерия дополнительной оценки целостности СО. Его измерение проводилось в трех 10-минутных интервалах (примерно в 1:00, 2:00 и 3:00), исключая эпизоды глотков, ГЭР и падений pH [133]. Нормальные значения приняты за $>2500 \Omega$ [21].

МВР выполнена с оценкой следующих показателей: интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), латентный период дистального сегмента (ЛПДС), давление НПС, преходящие расслабления НПС (ПРНПС); оценивался тип пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) [111].

ИСДС представляет собой показатель, характеризующий изменение давления, которое создается дистальным сегментом пищевода за одну секунду на участке длиной в один сантиметр. Данный параметр оценивает эффективность перистальтической активности грудного отдела пищевода, позволяя выявить нарушения его двигательной функции. При анализе значений ИСДС проводится дифференциальная диагностика между неэффективной и нормальной перистальтикой пищевода [134]. В норме ИСДС составляет 450–8000 мм рт. ст.×с×см. К неэффективной перистальтике относятся случаи, когда значение ИСДС становится меньше 100 мм рт. ст.×с×см (непроведенная перистальтика) или находится в диапазоне от 100 до 450 мм рт. ст.×с×см (ослабленная перистальтика) [111,135].

В соответствии с манометрическими критериями выделяют три типа ПЖП: I тип соответствует норме, II тип – соответствует пограничному с нормой состоянию, III тип соответствует грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [134].

2.2.4 Морфологическое исследование биоптатов

Морфологическое исследование биоптатов СО пищевода проводилось доцентом Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) к.м.н. Пономаревым А.Б.

Все образцы биоптатов, полученные при ЭГДС, размещались в 10% растворе нейтрального формалина и заливались в парафин. С каждого блока готовились серийные парафиновые срезы (не менее 22 серийных срезов), толщиной 4 – 5 микрон. Для фиксации срезов использовали предметные стекла с нанесённым адгезивным покрытием. Для оценки наличия гистологических признаков рефлюкс-эзофагита проводилось морфологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, для оценки ширины межклеточных пространств была выполнена морфометрия.

Степень микроскопического поражения оценивали в соответствии со стандартами «The Esohisto project» – руководства по применению гистологических маркеров для оценки повреждений слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, опубликованного в 2009 г. и дополненного в 2011 г. международной группой патологов [71,72].

Исследование гистологических признаков рефлюкс-эзофагита включало в себя оценку выраженности гиперплазии базального слоя эпителия (<15%, 15-30%, >30%); ширины межклеточных промежутков (признак отсутствует, невыраженное расширение – ширина <1 лимфоцита, выраженное расширение – ширина \geq 1 лимфоцита); спонгиоза (признак отсутствует, признак умеренно выражен, признак сильно выражен); лейкоцитарной (признак отсутствует, 1-2 клетки, > 2 клеток), эозинофильной (признак отсутствует, 1-2 клетки, > 2 клеток) и мононуклеарной (0-9 клеток, 10-30 клеток, >30 клеток) инфильтрации; удлинения сосудисто-стромальных сосочков (<50%, 50-75%, >75%); гиперемии сосудов собственной пластинки СО (признак отсутствует, признак умеренно выражен, признак сильно выражен); атрофии (признак отсутствует, признак умеренно выражен, признак

сильно выражен) и фиброза подслизистого слоя (признак отсутствует, признак умеренно выражен, признак сильно выражен).

2.2.5 Иммуногистохимическое исследование

ИГХ исследование биоптатов СО пищевода проводилось на базе Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

ИГХ реакции проводились на депарафинированных срезах толщиной 4-5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES – слоем. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к клаудину – 1, клаудину – 4 и окклюдину (Servicebio Technology, Ltd. Бельгия). Для визуализации места связывания антитела с антигеном использовали пероксидазу хрена, в присутствии субстрата – перекиси водорода – и колориметрического реактива с 3,3-диаминобензидином. Результаты ИГХ-исследования оценивались по общепринятой методике в баллах полуколичественным методом, в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции проводилась по 6-ти балльной системе: 2 балла – до 20% окрашенных клеток; 4 балла – от 20% до 40% окрашенных клеток; 6 баллов – более 40% окрашенных клеток [81]. Экспрессия белков плотных контактов оценивалась по мембранному окрашиванию.

2.2.6 Статистическая обработка данных

С помощью программы MS Excel проводилось ведение базы данных пациентов. Анализ полученных результатов и оценку статистической значимости проводили в среде R (версия 4.5.0) [R Core Team (2025). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>] с использованием встроенных функций расчета

критериев χ^2 Пирсона и Фишера для таблиц сопряженности произвольной размерности $R \times C$ и непараметрических тестов Краскела-Уоллиса, U-критерия Манна-Уитни и теста Вилкоксона для зависимых (парных) данных. Результаты тестов считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для построения диаграмм использовали графические пакеты ggplot2 (Wickham, 2016) и ggstatsplot (Patil, 2021).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 3. Обследованные пациенты были разделены методом простой рандомизации на 2 группы в зависимости от назначенной терапии.

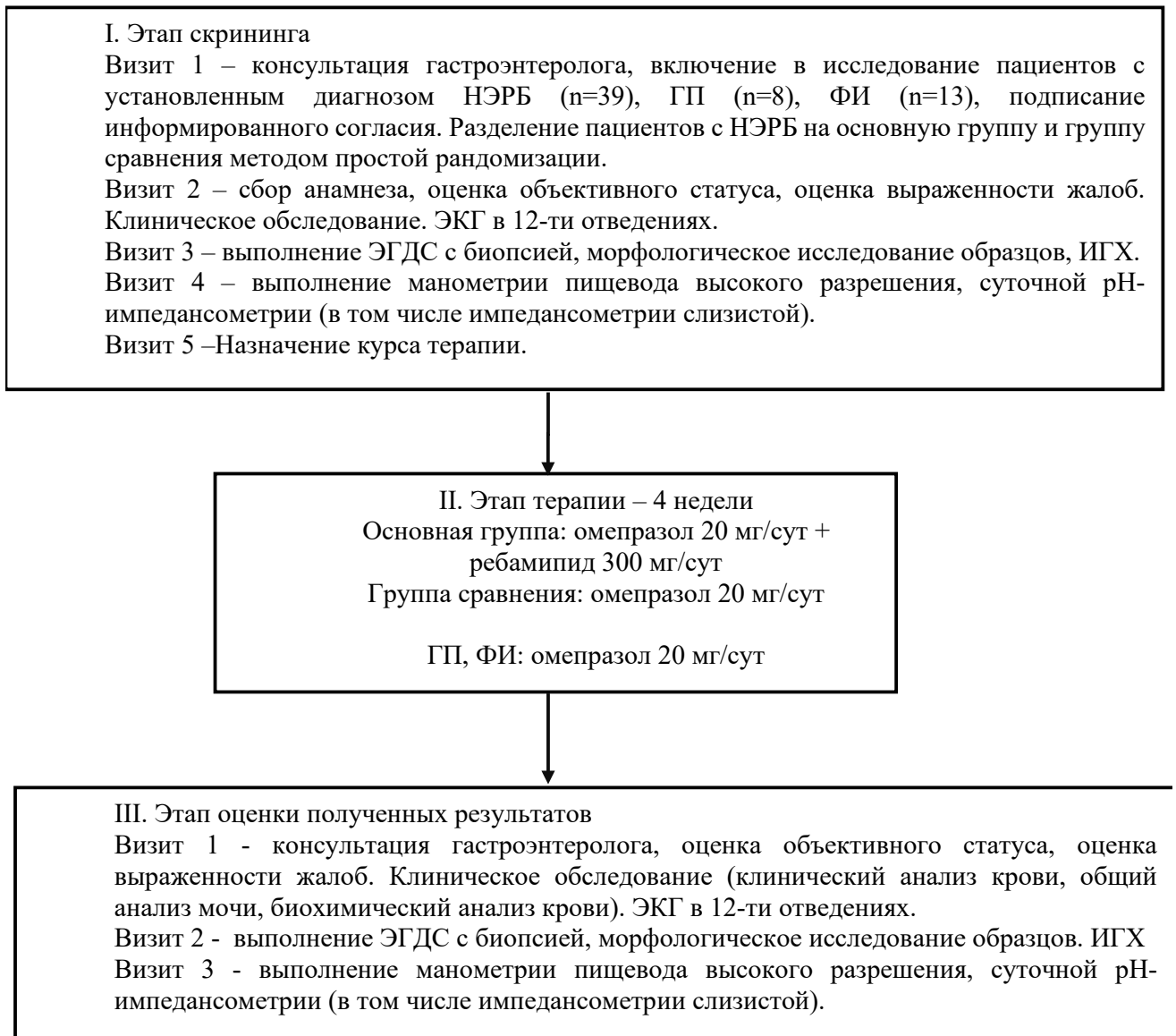


Рисунок 3 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВОДА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕЭРОЗИВНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ

3.1 Исходные показатели включенных в исследование пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

3.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

В исследование было включено 39 пациентов с диагнозом «неэрозивная рефлюксная болезнь».

Среди обследованных 39 пациентов женщины составили 31% (n=12), мужчины – 69% (n=27). Средний возраст пациентов – $40,2 \pm 12,5$ года. Средняя продолжительность заболевания составила $61,5 \pm 59,1$ месяца. Среди участников 8% были курильщиками, 41% имел избыточную массу тела. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) равнялся $24,7 \pm 3,54$.

Деление пациентов на группы проводилось в зависимости от назначаемой терапии: основная группа получала ИПП в сочетании с ребамипидом, группа сравнения – только ИПП.

В основной группе соотношение мужчин и женщин составило 73% и 27% соответственно. Средний возраст пациентов – $38,8 \pm 14,2$ года, средняя продолжительность заболевания – $49,6 \pm 35,9$ месяца. Средний показатель ИМТ составил $24,5 \pm 3,56$ кг/м². Избыточную массу тела имели 50% пациентов. Положительный клинический ответ на терапию ИПП в анамнезе наблюдался у 36% пациентов, в то время как у 19% терапия ИПП не приводила к полному купированию симптомов.

В группе сравнения соотношение мужчин и женщин составило 65% и 35% соответственно. Средний возраст пациентов – $42,1 \pm 9,98$ года, средняя продолжительность заболевания – $76,9 \pm 78,5$ месяца. Средний показатель ИМТ составил $25,0 \pm 3,62$ кг/м². Избыточная масса тела или ожирение отмечались у 35% пациентов. Полное купирование симптомов на фоне приема ИПП в анамнезе отмечали 41% пациентов; при этом 53% лиц ранее не получали терапию ИПП.

Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами по возрасту, полу, ИМТ, статусу курения, длительности симптомов и ответу на ранее проведенную терапию ИПП. Также не было обнаружено достоверных различий по продолжительности заболевания между основной группой и группой сравнения. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики пациентов с НЭРБ

Показатель	Вся выборка (n=39)	Группы пациентов		p-value*
		Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	
Возраст, лет среднее±SD, [мин; макс]	40,2±12,5 [19; 75]	38,8±14,2 [19; 75]	42,1±9,98 [22; 60]	0,12
Пол, отношение ж/м, %	31/69	27/73	35/65	0,73
ИМТ, (кг/м ²), среднее±SD	24,7±3,54	24,5±3,56	25±3,62	0,87
Группа ИМТ, n (%):				0,73
Ожирение	2 (5)	1 (5)	1 (6)	
Избыточная масса тела	16 (41)	11 (50)	5 (29)	
Норма	21 (54)	10 (45)	11 (65)	
Курение, n (%)	3 (8)	1 (5)	2 (12)	0,57
Ответ на терапию ИПП, n (%):				0,55
полный	15 (38)	8 (36)	7 (41)	
частичный	2 (5)	1 (5)	1 (6)	
отсутствует	3 (8)	3 (14)	0	
не проводилась	19 (49)	10 (45)	9 (53)	
Длительность симптомов, (мес)	61,5±59,1	49,6±35,9	76,9±78,5	0,74
Примечание: * для количественных показателей тест Манна-Уитни, для категориальных – тест Фишера, различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

3.1.2 Выраженность жалоб у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

На момент включения в исследование, в соответствии с критериями включения, все пациенты предъявляли жалобы, характерные для ГЭРБ. Для оценки наличия и выраженности жалоб всем пациентам было проведено тестирование с использованием опросника по шкале Лайкерта (интенсивность изжоги, регургитации, отрыжки, боли за грудиной, эпизодов кашля, слизееобразования в глотке) с градацией от 0 до 4 баллов, где 0 – симптом отсутствует, 1 балл – симптом слабо выраженный, 2 балла – симптом умеренно выраженный, 3 балла – симптом значительно выраженный, 4 балла – симптом постоянный, влияет на ежедневную активность.

Данные об исходной выраженности симптомов в обеих группах приведены в Таблице 3 и на Рисунках 4–6. Достоверных межгрупповых различий по изучаемым показателям на момент начала терапии выявлено не было.

Таблица 3 – Выраженность симптомов согласно опроснику по шкале Лайкерта у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value*
Изжога	Вся выборка	39	2,82	3	0	4	±1,02	0,4
	Основная	22	2,82	3	1	4	±1,05	
	Сравнения	17	2,82	3	0	4	±1,01	
Регургитация	Вся выборка	39	0,62	0	0	4	±1,16	0,9
	Основная	22	0,59	0	0	4	±1,22	
	Сравнения	17	0,65	0	0	3	±1,11	
Отрыжка	Вся выборка	39	1,26	1	0	4	±1,31	0,4
	Основная	22	1,59	2	0	4	±1,33	
	Сравнения	17	0,82	0	0	4	±1,19	

Продолжение Таблицы 3

Боль за грудиной	Вся выборка	39	0,03	0	0	1	$\pm 0,16$	<i>1</i>
	Основная	22	0,05	0	0	1	$\pm 0,21$	
	Сравнения	17	0	0	0	0	0	
Эпизоды кашля	Вся выборка	39	0,59	0	0	3	$\pm 1,09$	<i>0,6</i>
	Основная	22	0,55	0	0	3	$\pm 1,01$	
	Сравнения	17	0,65	0	0	3	$\pm 1,22$	
Слизеобразо вание в глотке	Вся выборка	39	0,41	0	0	4	$\pm 1,07$	<i>0,7</i>
	Основная	22	0,27	0	0	4	$\pm 0,94$	
	Сравнения	17	0,59	0	0	4	$\pm 1,23$	
Примечание: * тест Фишера, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)								

Наиболее распространенным симптомом была изжога. В общей когорте пациентов с НЭРБ средняя выраженность изжоги составила $2,82 \pm 1,02$ балла, при этом 66% (n=26) пациентов оценили ее интенсивность как постоянную или значительную. В основной группе постоянную или значительную изжогу отмечали 64% (n=14) пациентов, а средняя выраженность симптома составила $2,82 \pm 1,05$ балла. Средняя выраженность изжоги в группе сравнения была оценена в $2,82 \pm 1,01$ балла. При этом доля респондентов, указавших на высокую интенсивность симптома, достигла 70,5% (n=12).

Среди всех пациентов с НЭРБ у 74% (n=29) жалобы на регургитацию отсутствовали. Степень выраженности симптома распределилась следующим образом: 13% пациентов (n=5) оценили его как постоянный или значительный (3% и 10% соответственно), еще у 13% (n=5) симптом имел слабую или умеренную интенсивность. Средний балл выраженности регургитации в общей когорте составил $0,62 \pm 1,16$. В основной группе жалобы на регургитацию отсутствовали у 77% пациентов, тогда как 13,5% оценивали ее как постоянный или значительный симптом. Средний балл в этой группе был равен $0,59 \pm 1,22$. В группе сравнения у 70% пациентов регургитация отсутствовала, а 12% оценивали ее как значительный симптом. Средний балл выраженности симптома составил $0,65 \pm 1,11$.

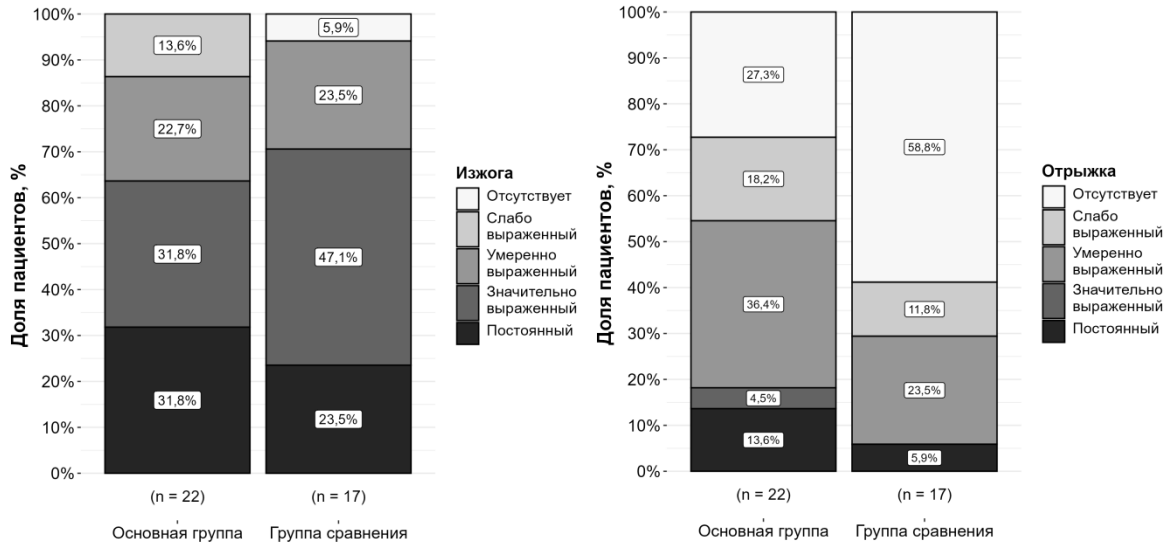


Рисунок 4 – Доля пациентов (%) с НЭРБ с жалобами на изжогу и отрыжку

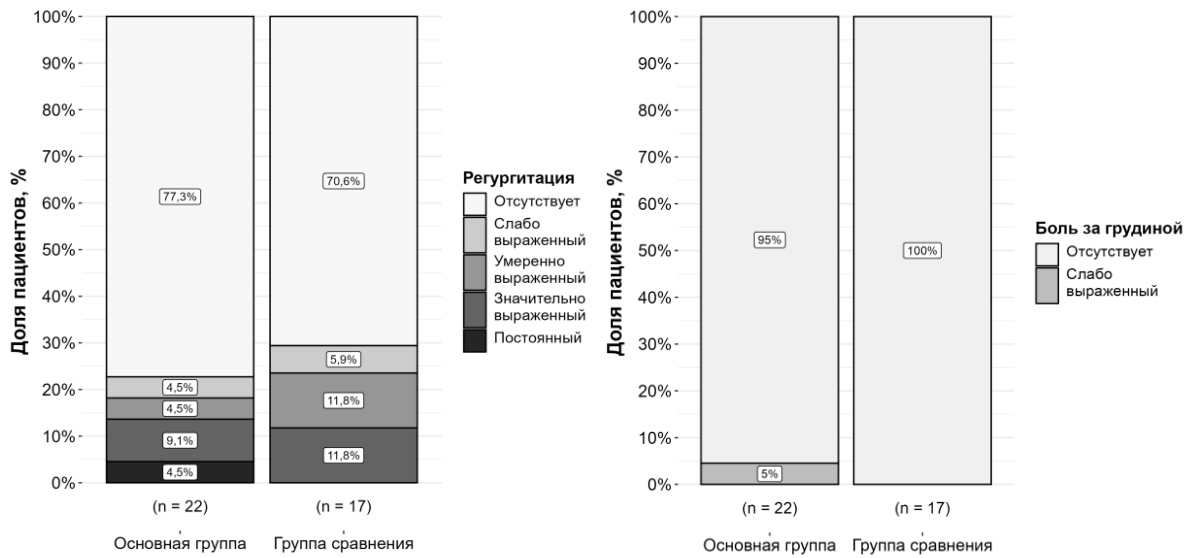


Рисунок 5 – Доля пациентов (%) с НЭРБ с жалобами на регургитацию и боль за грудиной

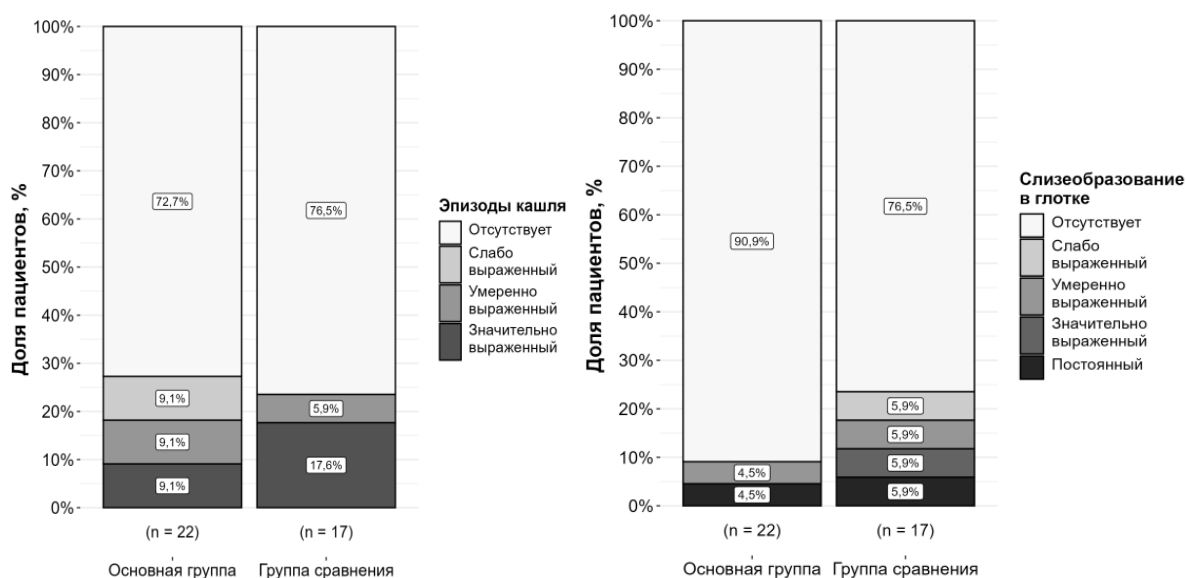


Рисунок 6 – Доля пациентов (%) с НЭРБ с жалобами на эпизоды кашля и слизиобразование в глотке

В когорте пациентов с НЭРБ постоянная отрыжка беспокоила 4 пациентов (10%). Средняя интенсивность симптома составила $1,26 \pm 1,31$ балла, что соответствует диапазону от слабой до умеренной степени выраженности. В основной группе исходный уровень интенсивности отрыжки достигал $1,59 \pm 1,33$ балла, при этом 19% пациентов оценивали симптом как постоянный или значительно выраженный. В группе сравнения средний балл был ниже и составил $0,82 \pm 1,19$ балла; лишь 6% пациентов в этой группе отмечали отрыжку как постоянную.

Боль за грудиной отсутствовала у большинства пациентов. Ее исходная выраженность среди всех пациентов с НЭРБ была минимальной – $0,03 \pm 0,16$ балла. В основной группе этот показатель составил $0,05 \pm 0,21$ балла, а в группе сравнения регистрировался как 0 баллов.

Из внепищеводных проявлений НЭРБ в общей когорте значительно выраженный или умеренный кашель отмечали 21% (n=8) пациентов, тогда как у 74% (n=29) жалобы на кашель отсутствовали. Средняя интенсивность симптома составила $0,59 \pm 1,09$ балла.

В основной группе на кашель значительной или умеренной интенсивности жаловались 18% пациентов, а средний балл достигал $0,55 \pm 1,01$. В группе

сравнения аналогичные жалобы предъявляли 24% пациентов при среднем балле $0,65 \pm 1,22$.

Что касается ощущения скопления слизи в глотке, то в общей когорте его средняя интенсивность составила $0,41 \pm 1,07$ балла. В основной группе этот симптом отсутствовал у 91% пациентов (средний балл – $0,27 \pm 0,94$), в группе сравнения – у 76% (средний балл – $0,59 \pm 1,23$).

3.1.3 Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

При анализе показателей суточной рН-импедансометрии статистически значимых различий между группами выявлено не было. Результаты представлены в Таблице 4.

Среди всех пациентов с НЭРБ % времени с $\text{pH} < 4$ составил $7,21 \pm 7,66$ %, индекс DeMeester (норма $<14,72$) – $18,89 \pm 10,8$. По данным импедансометрии было зафиксировано в среднем $107 \pm 43,5$ эпизодов ГЭР. Количество кислых рефлюксов составило $54,16 \pm 24,13$, слабокислых – $43,1 \pm 30,51$, слабощелочных – $6,55 \pm 14,2$. Высокие рефлюксы (17 см над краем НПС) регистрировались в среднем $27,26 \pm 22,3$ раза. Значение СНБИ (норма $>2500 \Omega$) составило $2,33 \pm 1,55$, что отражает нарушение целостности СО в исследуемой когорте.

В основной группе % времени с $\text{pH} < 4$ составил $8,62 \pm 9,63$ %, а индекс DeMeester (норма $<14,72$) – $20,1 \pm 10,7$. По данным импедансометрии зарегистрировано $97,7 \pm 40,1$ эпизодов ГЭР, преимущественно кислого ($51,4 \pm 24,7$) и слабокислого ($39,4 \pm 35,2$) характера. Количество слабощелочных ГЭР было минимальным – $4,29 \pm 8,68$. Высокие рефлюксы (17 см над краем НПС) регистрировались в среднем $29,6 \pm 22$ раз, а значение СНБИ составило $2,63 \pm 1,7$.

В группе сравнения % времени с $\text{pH} < 4$ был $5,51 \pm 3,95$ %, индекс DeMeester – $17,7 \pm 11,2$. По данным рН-импедансометрии зарегистрировано $118 \pm 46,2$ эпизодов ГЭР, с преобладанием кислых ($57,5 \pm 23,9$) и слабокислых ($47,6 \pm 24,1$) рефлюксов. Слабощелочные ГЭР встречались чаще, чем в основной группе – $9,29$

$\pm 19,0$. Количество слабощелочных ГЭР ($9,29 \pm 19,0$) и высоких рефлюксов ($24,4 \pm 23,2$) было выше, чем в основной группе, тогда как значение СНБИ было ниже – $1,99 \pm 1,34$.

Таблица 4 – Показатели суточной рН-импедансометрии пищевода у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	P-value*
Время с рН < 4, (%)	Вся выборка	31	7,21	5,29	0,05	43	$\pm 7,66$	0,2
	Основная	17	8,62	5,86	0,05	43	$\pm 9,63$	
	Сравнения	14	5,51	4,37	1,31	14,34	$\pm 3,95$	
Количество ГЭР длительностью > 5 мин	Вся выборка	31	2,68	2	0	8	$\pm 2,6$	0,5
	Основная	17	3	3	0	8	$\pm 2,5$	
	Сравнения	14	2,29	1	0	8	$\pm 2,76$	
Индекс DeMeester	Вся выборка	28	18,89	17,4	0,88	39,78	$\pm 10,8$	0,408
	Основная	14	20,09	19,53	0,88	35,32	$\pm 10,67$	
	Сравнения	14	17,69	13,32	4,24	39,78	$\pm 11,19$	
Количество ГЭР (рН-импеданс)	Вся выборка	31	107	100	28	235	$\pm 43,5$	0,2
	Основная	17	97,71	94	28	189	$\pm 40,13$	
	Сравнения	14	118,3	106	63	235	$\pm 46,19$	
Количество слабокислых рефлюксов	Вся выборка	31	43,1	35	6	144	$\pm 30,51$	0,1
	Основная	17	39,35	28	6	144	$\pm 35,22$	
	Сравнения	14	47,64	40	7	80	$\pm 24,1$	
Количество кислых рефлюксов	Вся выборка	31	54,16	55	8	98	$\pm 24,13$	0,4
	Основная	17	51,41	54	8	93	$\pm 24,68$	
	Сравнения	14	57,5	59,5	23	98	$\pm 23,93$	
Количество слабощелочных рефлюксов	Вся выборка	31	6,55	1	0	57	$\pm 14,24$	1
	Основная	17	4,29	1	0	36	$\pm 8,68$	
	Сравнения	14	9,29	1,5	0	57	$\pm 18,98$	
Количество жидких рефлюксов	Вся выборка	31	78,16	68	24	215	$\pm 41,43$	0,2
	Основная	17	69,59	68	24	151	$\pm 36,29$	
	Сравнения	14	88,57	78	28	215	$\pm 46,11$	
Количество смешанных рефлюксов	Вся выборка	31	23,65	20	0	66	$\pm 17,33$	0,5
	Основная	17	21,82	20	1	56	$\pm 17,3$	
	Сравнения	14	25,86	20,5	0	66	$\pm 17,76$	
Жидкие + Смешанные рефлюксы	Вся выборка	31	100,9	94	27	235	$\pm 43,55$	0,06
	Основная	17	89,88	85	27	189	$\pm 40,52$	
	Сравнения	14	114,4	106	63	235	$\pm 44,73$	
Газовые рефлюксы	Вся выборка	31	3,23	0	0	43	$\pm 8,41$	0,8
	Основная	17	2,65	0	0	15	$\pm 5,12$	
	Сравнения	14	3,93	0	0	43	$\pm 11,4$	
Количество высоких рефлюксов (17 см над краем НПС)	Вся выборка	31	27,26	23	0	76	$\pm 22,3$	0,5
	Основная	17	29,59	31	0	66	$\pm 21,99$	
	Сравнения	14	24,43	18,5	0	76	$\pm 23,16$	

Продолжение Таблицы 4

СНБИ (Ω)	Вся выборка	30	2,33	1,98	0,57	6,86	$\pm 1,55$	0,2
	Основная	16	2,63	2,2	0,6	6,86	$\pm 1,7$	
	Сравнения	14	1,99	1,78	0,57	5,62	$\pm 1,34$	
Примечание: * тест Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)								

Таким образом, несмотря на более выраженное кислотное воздействие в основной группе (индекс DeMeester = 20,1 против 17,7; % времени с $pH < 4 = 8,62\%$ против 5,51%), группа сравнения продемонстрировала более низкие значения СНБИ (1,99 против 2,63). Это может быть следствием большего количества некислых рефлюксов (слабокислые: 47,6 против 39,4; слабощелочные: 9,29 против 4,29), оказывающих дополнительное повреждающее воздействие на СО пищевода [136].

При анализе показателей МВР у пациентов с НЭРБ давление покоя НПС в общей когорте составило $18,8 \pm 7,67$ мм рт. ст. В группе сравнения было зафиксировано статистически значимое снижение этого показателя до $16,1 \pm 7,55$ мм рт. ст. по сравнению с основной группой ($21,4 \pm 7,1$ мм рт. ст.; $p = 0,029$). При этом все полученные значения находились в пределах принятой нормы (10–35 мм рт. ст.) [137].

Среднее значение ИСДС во всей когорте пациентов с НЭРБ составило 646 ± 629 мм рт. ст.×с×см. В основной группе этот показатель был равен 755 ± 770 мм рт. ст.×с×см, в группе сравнения – 530 ± 430 мм рт. ст.×с×см., что соответствовало нормальным значениям. ПРНПС были зарегистрированы только у одного пациента в группе сравнения.

При оценке типа ПЖП у большинства пациентов в обеих группах была нормальная анатомия (I тип). ПЖП II типа был выявлен у 1 пациента в основной группе и у 3 пациентов в группе сравнения; ПЖП III типа (соответствует ГПОД) был диагностирован у одного пациента в группе сравнения. Неэффективная перистальтика отмечалась у 48% пациентов с НЭРБ.

Все результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Показатели МВР у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

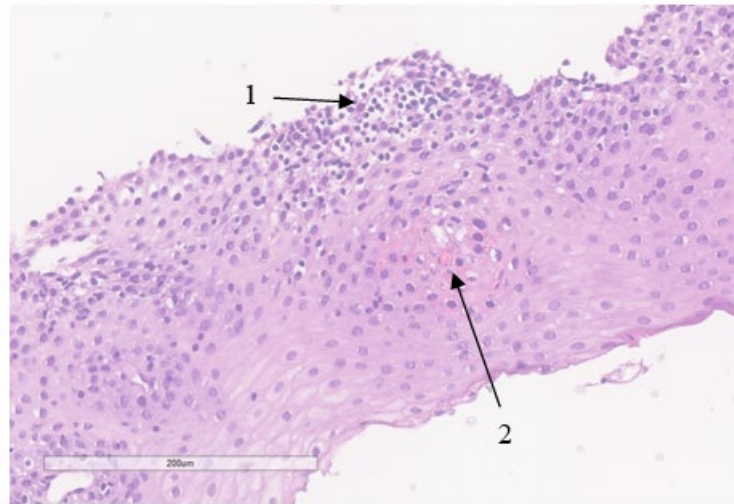
Показатель	Вся выборка (n=39)	Группы пациентов		p-value*
		Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	
Давление НПС, (мм рт. ст.), среднее±SD	(n=31) 18,8±7,67	(n=16) 21,4±7,1	(n=15) 16,1±7,55	0,03*
ЛПДС, (сек.), среднее±SD	(n=30) 6,8±0,9	(n=16) 6,71±0,69	(n=14) 6,9±1,11	0,65
ПРНПС (%)	(n=29)	(n=15)	(n=14)	0,48
Да	1 (3)	0	1 (8)	
Нет	28 (97)	15 (100)	13 (93)	
ИСДС, (мм рт. ст.×с×см)	(n=31) 646±629	(n=16) 755±770	(n=15) 530±430	0,68
Тип ПЖП (%)	(n=31)	(n=16)	(n=15)	0,2
I тип	26 (84)	15 (94)	11 (73)	
II тип	4 (13)	1 (6)	3 (20)	
III тип	1 (3)	0	1 (7)	
Манометрический диагноз (%)	(n=31)	(n=16)	(n=15)	0,72
Нормальная перистальтика	16 (52)	9 (56)	7 (47)	
Неэффективная перистальтика	15 (48)	7 (44)	8 (53)	

Примечание: * для количественных показателей тест Манна-Уитни, для категориальных – тест Фишера, различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

3.1.4 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

Исходно в общей когорте пациентов с НЭРБ у большинства (74%) наблюдались слабое расширение межклеточных промежутков и спонгиоз умеренной степени выраженности. Кроме того, у подавляющего числа пациентов отсутствовали признаки лейкоцитарной, эозинофильной и мононуклеарной инфильтрации. Наиболее выраженными гистологическими маркерами воспаления были удлинение стромально-сосудистых сосочков и гиперемия сосудов собственной пластинки СО: у 27 пациентов удлинение сосочков достигало 50% исходной длины эпителия; у 77% (n=30) пациентов гиперемия сосудов оценивалась

как умеренная или выраженная. Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациента с НЭРБ до лечения представлена на Рисунке 7.



1 – лимфоцитарный, мононуклеарный воспалительный инфильтрат; 2 – полнокровные капилляры сосочков собственной пластинки с экстравазацией эритроцитов

Рисунок 7 – Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациента с НЭРБ до лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

В основной группе пациентов у большинства (73%, n=16) наблюдался умеренно выраженный спонгиоз. У 18% (n=4) данный признак отсутствовал, а у 9% (n=2) был выявлен выраженный спонгиоз. В группе сравнения распределение было схожим: у 76% (n=13) пациентов отмечался умеренно выраженный спонгиоз, у 18% (n=3) – выраженный, и у 6% (n=1) данный гистологический признак отсутствовал. Статистически значимых различий между группами по степени выраженности спонгиоза выявлено не было (Таблица 6).

Таблица 6 – Гистологические маркеры у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

Показатель	Вся выборка (n=39)	Группы пациентов		p-value*
		Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	
Спонгиоз: n (%) признак отсутствует признак умеренно выражен признак сильно выражен	5 (13) 29 (74) 5 (13)	4 (18) 16 (73) 2 (9)	1 (6) 13 (76) 3 (18)	0,4
Ширина межклеточных промежутков: n (%) признак отсутствует невыраженное расширение (ширина <1 лимфоцита) выраженное расширение (ширина ≥1 лимфоцита)	5 (13) 29 (74) 5 (13)	4 (18) 16 (73) 2 (9)	1 (6) 13 (76) 3 (18)	0,4
Эозинофильная инфильтрация: n (%) признак отсутствует 1-2 клетки > 2 клеток	30 (77) 5 (13) 4 (10)	15 (68) 3 (14) 4 (18)	15 (88) 2 (12) 0	0,2
Лейкоцитарная инфильтрация: n (%) признак отсутствует 1-2 клетки > 2 клеток	19 (49) 17 (43) 3 (8)	10 (45) 9 (41) 3 (14)	9 (53) 8 (47) 0	0,4
Мононуклеарная инфильтрация: n (%) 0-9 клеток 10-30 клеток >30 клеток	36 (92) 3 (8) 0	20 (91) 2 (9) 0	16 (94) 1 (6) 0	1
Базально-клеточная гиперплазия: n (%) < 15% 15-30% >30%	38 (97) 1 (3) 0	22 (100) 0 0	16 (94) 1 (6) 0	0,4
Удлинение сосудисто-стромальных сосочков: n (%) < 50% 50-75% >75%	11 (28) 27 (69) 1 (3)	6 (27) 16 (73) 0	5 (29) 11 (65) 1 (6)	0,7

Продолжение Таблицы 6

Гиперемия сосудов собственной пластинки СО: n (%)				
признак отсутствует	9 (23)	5 (23)	4 (24)	0,7
признак умеренно выражен	21 (54)	13 (59)	8 (47)	
признак сильно выражен	9 (23)	4 (18)	5 (29)	
Примечание: * тест Фишера, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

При оценке ширины межклеточных промежутков выраженное расширение наблюдалось у 2 (9%) пациентов основной группы и у 3 (18%) пациентов группы контроля. У большинства пациентов в обеих группах выявлено незначительное расширение межклеточных промежутков.

Анализ эозинофильной инфильтрации показал, что в большинстве случаев она отсутствовала в обеих группах. Наличие 1-2 клеток в поле зрения отмечалось у 3 (14%) пациентов основной группы и у 2 (12%) пациентов группы сравнения. У 4 (18%) пациентов основной группы определялось более 2 клеток в поле зрения.

При оценке лейкоцитарной инфильтрации в обеих группах наиболее часто наблюдалось либо ее отсутствие, либо содержание 1-2 лимфоцитов в поле зрения. Более 2 клеток в поле зрения было выявлено только у 3 пациентов основной группы.

Мононуклеарная инфильтрация в большинстве случаев была незначительной (0-9 клеток в поле зрения) в обеих группах. У 2 пациентов основной группы и у 1 пациента группы контроля выявлено 10-30 мононуклеаров в поле зрения. Выраженная мононуклеарная инфильтрация (>30 клеток) не регистрировалась ни в одной из групп.

Статистически значимых различий между группами по всем оцениваемым гистологическим параметрам выявлено не было.

3.1.5 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью: экспрессия белков плотных контактов

Для оценки состояния эпителиального уровня слизисто-эпителиального барьера пищевода была проведена оценка экспрессии белков плотных контактов (окклюдина, клаудина -1 и клаудина -4) в СО методом иммуногистохимического окрашивания.

Анализ экспрессии клаудина -1 показал, что в 65% (n=24) исследованных образцов слизистой оболочки пациентов с НЭРБ мембранное окрашивание этого белка полностью отсутствовало. Слабая экспрессия (1–40% эпителиальных клеток) была зарегистрирована в 16% случаев (n=6), а интенсивное окрашивание (>40% клеток) наблюдалось лишь в 19% биоптатов (n=7). Средний балл экспрессии клаудина-1 составил $1,62 \pm 2,44$, что может указывать на значительное снижение его уровня в исследуемой группе.

Анализ экспрессии клаудина-4 выявил сходную картину: у 63% пациентов (22 из 35) мембранная экспрессия белка отсутствовала. Слабое окрашивание (1–40% клеток) было выявлено у 6% пациентов (n=2), тогда как высокая экспрессия (>40%) наблюдалась у 31% (n=11). Средний балл экспрессии клаудина-4 составил $2,06 \pm 2,81$.

Наиболее выраженное снижение экспрессии отмечено для окклюдина: у 74% пациентов (28 из 38) белок в СО пищевода не экспрессировался. Слабое окрашивание наблюдалось у 16% (n=6), а интенсивное – только у 10% (n=4). Средний балл экспрессии окклюдина ($1,05 \pm 2,01$) оказался минимальным среди всех исследуемых маркеров.

Статистически значимых различий в экспрессии белков плотных контактов между основной группой и группой сравнения выявлено не выявлено. Детальное распределение показателей экспрессии в обеих группах представлены на Рисунке 8 и в Таблице 7.

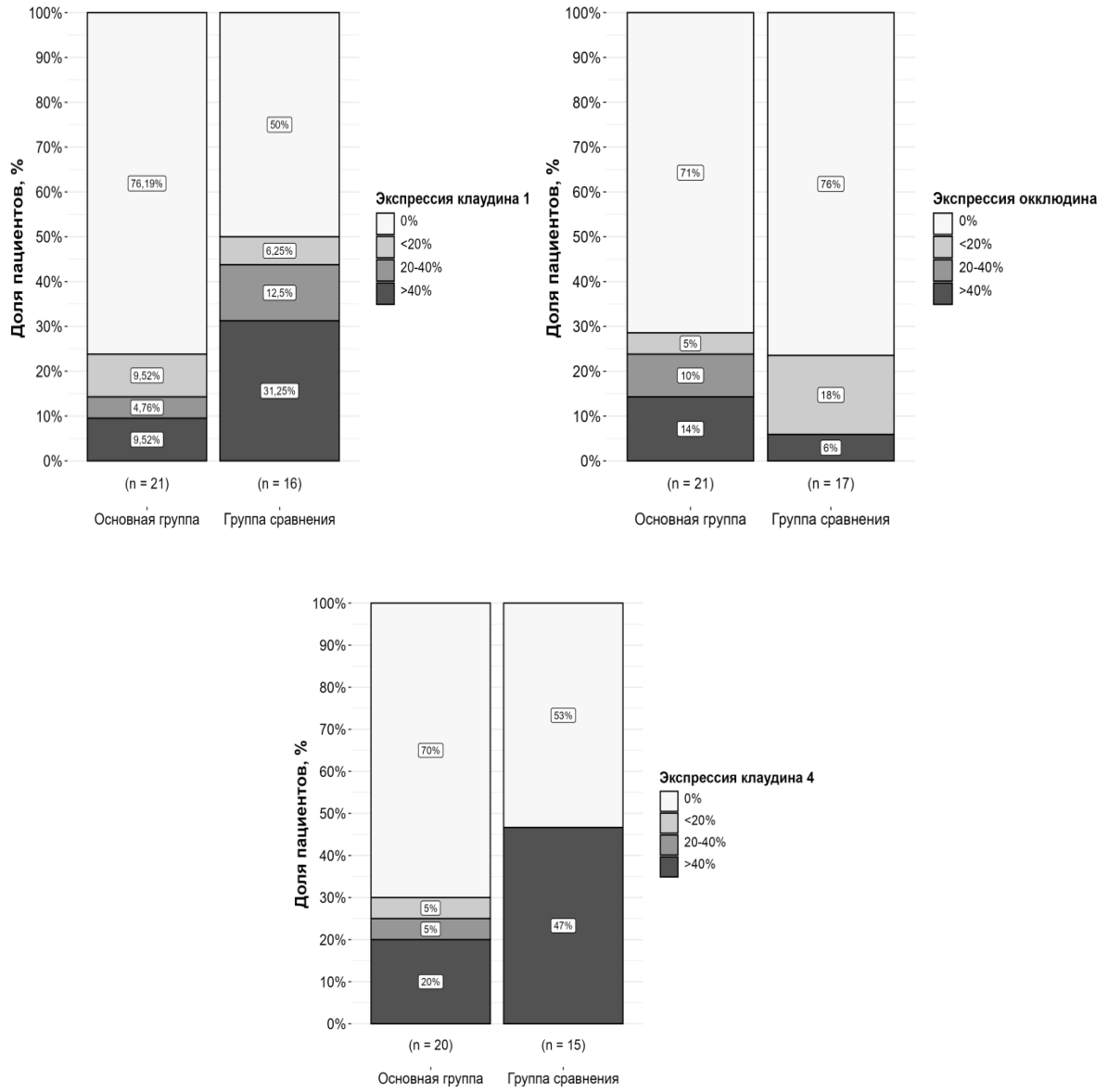


Рисунок 8 – Содержание клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина в слизистой оболочке пищевода у пациентов с НЭРБ

Таблица 7 – Экспрессия белков плотных контактов у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

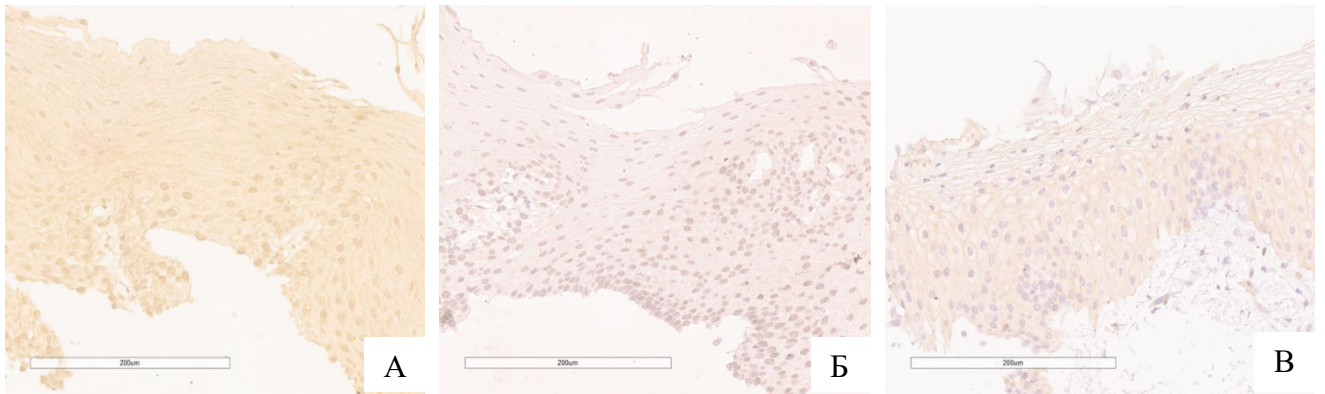
Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value*
Экспрессия клаудина-1	Вся выборка	37	1,62	0	0	6	2,44	0,07
	Основная	21	0,95	0	0	6	1,96	
	Сравнения	16	2,5	1	0	6	2,78	
Экспрессия клаудина-4	Вся выборка	35	2,06	0	0	6	2,81	0,22
	Основная	20	1,5	0	0	6	2,5	
	Сравнения	15	2,8	0	0	6	3,1	

Продолжение Таблицы 7

Экспрессия окклюдина	Вся выборка	38	1,05	0	0	6	2,01	0,58
	Основная	21	1,33	0	0	6	2,31	
	Сравнения	17	0,71	0	0	6	1,57	
Примечание: * тест Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)								

На Рисунке 9 показаны результаты иммуногистохимического исследования СО пищевода у пациента с НЭРБ до лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном снижении экспрессии белков плотных контактов у пациентов с НЭРБ.



А – экспрессия окклюдина: мембранное окрашивание полностью отсутствует
 Б – экспрессия клаудина-1: мембранное окрашивание полностью отсутствует
 В – экспрессия клаудина – 4: мембранное окрашивание полностью отсутствует

Рисунок 9 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода у пациента с НЭРБ до лечения. Увеличение x200.

3.2 Динамика показателей на фоне лечения

3.2.1 Выраженность жалоб у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне лечения

Динамика клинической картины на фоне лечения была оценена путем применения опросника интенсивности симптомов по шкале Лайкерта до начала и

после окончания терапии. Данные представлены в Таблицах 8-9 и на Рисунках 10-12.

Таблица 8 – Выраженность симптомов согласно опроснику по шкале Лайкерта у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения на фоне лечения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	p-value*
Изжога			
До лечения	2,82±1,05	2,82±1,01	0,988
После лечения	1,18±0,96	1,47±0,94	0,335
Абсолютное изменение	-1,64±0,95	-1,35±0,93	0,387
Относительное изменение (%)	58,1	47,9	0,261
Величина эффекта	0,876	0,857	
p-value*	0,0001*	0,0009*	
Регургитация			
До лечения	0,59±1,22	0,65±1,11	0,739
После лечения	0,41±0,96	0,41±0,87	0,779
Абсолютное изменение	-0,18±0,5	-0,24±0,56	0,752
Относительное изменение (%)	30,8	36,4	0,746
Величина эффекта	0,369	0,420	
p-value*	0,174	0,174	
Отрыжка			
До лечения	1,59±1,33	0,82±1,19	0,056
После лечения	1,00±1,07	0,53±0,87	0,12
Абсолютное изменение	-0,59±0,73	-0,29±0,77	0,165
Относительное изменение (%)	37,1	35,7	1
Величина эффекта	0,668	0,339	
p-value*	0,0042*	0,168	
Боль за грудиной			
До лечения	0,05±0,21	0	0,394
После лечения	0	0	
Абсолютное изменение	-0,05±0,21	-	
Относительное изменение (%)	100	-	
Величина эффекта	0,213	-	
p-value*	1		
Эпизоды кашля			
До лечения	0,55±1,01	0,65±1,22	0,985
После лечения	0,27±0,77	0,47±0,94	0,446

Продолжение Таблицы 8

Абсолютное изменение	-0,27±0,55	-0,18±0,39	0,672
Относительное изменение	50	27,3	0,226
Величина эффекта	0,476	0,420	
p-value*	0,048*	0,149	
Слизеобразование в глотке			
До лечения	0,27±0,94	0,59±1,23	0,25
После лечения	0,18±0,85	0,35±0,86	0,23
Абсолютное изменение	-0,09±0,43	-0,24±0,56	0,216
Относительное изменение	33,3	40	1
Величина эффекта	0,213	0,420	
p-value*	1	0,174	

Примечание: Величина эффекта: <0,1 – слабый; 0,1-0,5 – средний; >0,5 – сильный. Сравнение межгрупповых различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение показателя в группах между визитами – с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок. *Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

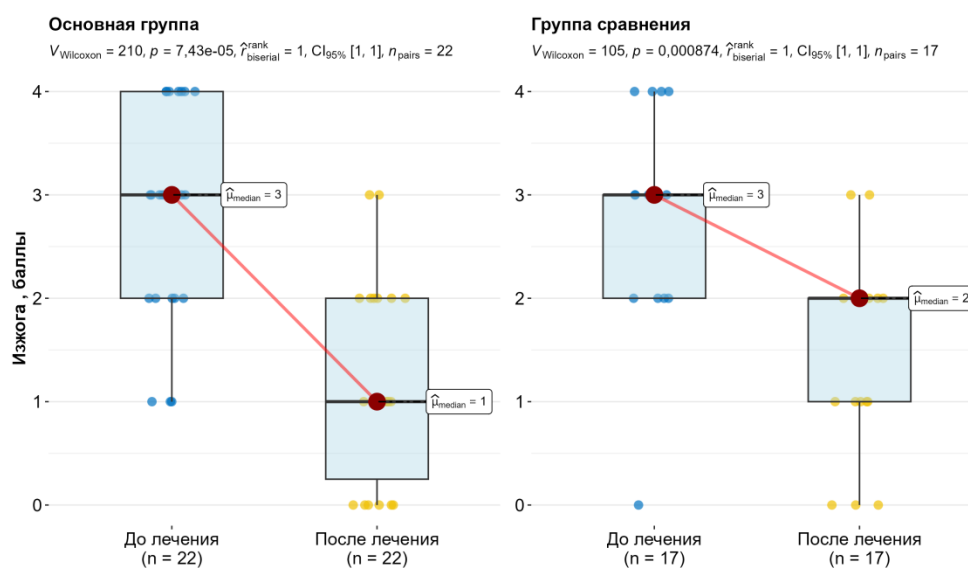


Рисунок 10 – Диаграмма изменения показателя «изжога» по данным опросника интенсивности симптомов по шкале Лайкерта до начала и после окончания терапии у пациентов с НЭРБ

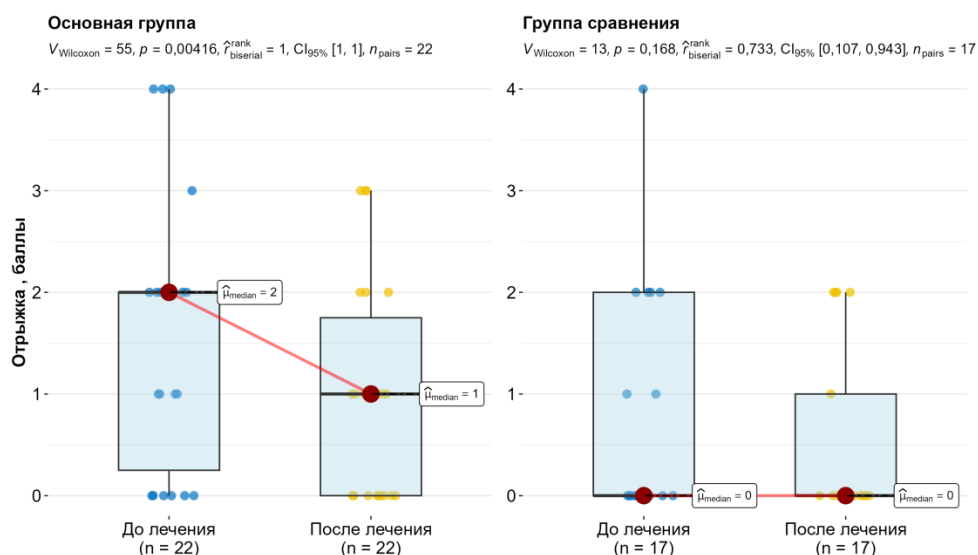


Рисунок 11 – Диаграмма изменения показателя «отрыжка» по данным опросника интенсивности симптомов по шкале Лайкерта до начала и после окончания терапии у пациентов с НЭРБ

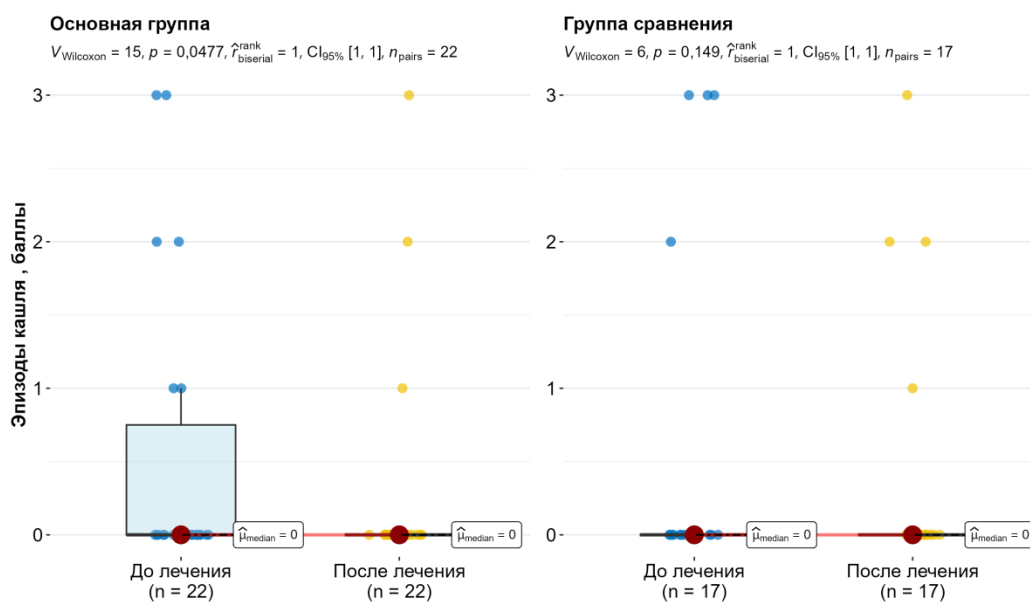


Рисунок 12 – Диаграмма изменения показателя «эпизоды кашля» по данным опросника интенсивности симптомов по шкале Лайкерта до начала и после окончания терапии у пациентов с НЭРБ

Таблица 9 – Распределение пациентов по группам в соответствии с тяжестью СИМПТОМОВ

Показатель	Группа	Значение показателя	Этап		Доля пациентов: 1) с улучшением 2) без изменений 3) с ухудшением
			До лечения	После лечения	
Изжога, n (%)	Основная группа (n=22)	постоянный	7 (32)	0	1) 20 (91%) 2) 2 (9%) 3) 0
		значительно выраженный	7 (32)	2 (9)	
		умеренно выраженный	5 (23)	6 (27,3)	
		слабо выраженный	3 (13)	8 (36,4)	
		отсутствует	0	6 (27,3)	
	Группа сравнения (n=17)	постоянный	4 (23,5)	0	1) 14 (92%) 2) 3 (8%) 3) 0
		значительно выраженный	8 (47)	2 (12)	
		умеренно выраженный	4 (23,5)	7 (41)	
		слабо выраженный	0	5 (29)	
		отсутствует	1 (6)	3 (18)	
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			0,427	0,852	
Регургитация, n (%)	Основная группа (n=22)	постоянный	1 (4,6)	0	1) 3 (14%) 2) 19 (86%) 3) 0
		значительно выраженный	2 (9,1)	2 (9,1)	
		умеренно выраженный	1 (4,6)	1 (4,6)	
		слабо выраженный	1 (4,6)	1 (4,6)	
		отсутствует	17 (77)	18 (82)	
	Группа сравнения (n=17)	постоянный	0	0	1) 3 (8%) 2) 14 (92%) 3) 0
		значительно выраженный	2 (12)	1 (6)	
		умеренно выраженный	2 (12)	1 (6)	
		слабо выраженный	1 (6)	2 (12)	
		отсутствует	12 (70)	13 (76)	
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			0,952	0,906	
Отрыжка, n (%)	Основная группа (n=22)	постоянный	3 (13,6)	0	1) 10 (45%) 2) 12 (55%) 3) 0
		значительно выраженный	1 (4,6)	3 (13,6)	
		умеренно выраженный	8 (36,4)	3 (13,6)	
		слабо выраженный	4 (18,2)	7 (32)	
		отсутствует	6 (27,2)	9 (40,8)	

Продолжение Таблицы 9

	Группа сравнения (n=17)	постоянный	1 (6)	0	1) 4 (23%) 2) 12 (71%) 3) 1 (6%)
		значительно выраженный	0	0	
		умеренно выраженный	4 (23)	4 (23)	
		слабо выраженный	2 (12)	1 (6)	
		отсутствует	10 (59)	12 (71)	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,382	0,062	
Боль за грудиной, n (%)	Основная группа (n=22)	умеренно выраженный	0	0	1) 1 (5%) 2) 21 (95%) 3) 0
		слабо выраженный	1 (5)	0	
		отсутствует	21 (95)	22 (100)	
	Группа сравнения (n=17)	умеренно выраженный	0	0	1) 0 2) 17 (100%) 3) 0
		слабо выраженный	0	0	
		отсутствует	17	17	
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		1	1		
Эпизоды кашля, n (%)	Основная группа (n=22)	значительно выраженный	2 (9)	1 (4,55)	1) 5 (23%) 2) 17 (77%) 3) 0
		умеренно выраженный	2 (9)	1 (4,55)	
		слабо выраженный	2 (9)	1 (4,55)	
		отсутствует	16 (73)	19 (86,35)	
	Группа сравнения (n=17)	значительно выраженный	3 (18)	1 (6)	1) 3 (8%) 2) 14 (92%) 3) 0
		умеренно выраженный	1 (6)	2 (12)	
		слабо выраженный	0	1 (6)	
		отсутствует	13 (76)	13 (76)	
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,666	0,889		
Слизеобразование в глотке, n (%)	Основная группа (n=22)	постоянный	1 (4,5)	1 (4,5)	1) 1 (5%) 2) 21 (95%) 3) 0
		значительно выраженный	0	0	
		умеренно выраженный	1 (4,5)	0	
		слабо выраженный	0	0	
		отсутствует	20 (91)	21 (95,5)	

Продолжение Таблицы 9

	Группа сравнения (n=17)	постоянный	1 (6)	0	1) 3 (8%) 2) 14 (92%) 3) 0
		значительно выраженный	1 (6)	1 (6)	
		умеренно выраженный	1 (6)	1 (6)	
		слабо выраженный	1 (6)	1 (6)	
		отсутствует	13 (76)	14 (82)	
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,699	0,211		
Примечание: Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

При оценке выраженности симптомов было установлено, что в группе комбинированной терапии (ИПП + ребамипид) средний балл интенсивности изжоги достоверно снизился с $2,82 \pm 1,05$ до $1,18 \pm 0,96$ после лечения ($p < 0,001$), что соответствует уменьшению на 58,1% от исходного уровня. Улучшение состояния наблюдалось у 91% пациентов: у большинства из них изжога после лечения либо полностью отсутствовала, либо была слабо выражена. Значительно выраженная изжога сохранилась лишь у 2 пациентов (9%), а случаев постоянной изжоги зарегистрировано не было.

В группе сравнения (монотерапия ИПП) средний балл интенсивности изжоги после лечения также снизился – до $1,47 \pm 0,94$ ($p < 0,001$), что на 47,9% меньше исходных показателей. Улучшение состояния было отмечено у 92% пациентов, при этом ни в одном случае не зафиксировано жалоб на постоянную изжогу.

Что касается регургитации, в основной группе средний балл по шкале Лайкерта после лечения составил $0,41 \pm 0,96$, однако это изменение не достигло статистической значимости (0,174) по сравнению с исходными данными. Аналогичная тенденция отмечена в группе сравнения: средний балл после лечения – $0,41 \pm 0,87$ (исходно – $0,65 \pm 1,11$; $p = 0,174$), что также не является статистически значимым улучшением.

В основной группе после лечения отмечалось достоверное снижение интенсивности отрыжки на 37,1% ($p = 0,004$). Средний балл уменьшился до $1,00 \pm 1,07$, что соответствует слабой степени выраженности симптома. Улучшение состояния было зафиксировано у 45% пациентов, при этом у большинства (73%)

симптом либо полностью отсутствовал, либо проявлялся минимально. В группе сравнения также наблюдалось снижение среднего балла интенсивности отрыжки до $0,53 \pm 0,87$, однако изменение не достигло статистической значимости ($p = 0,168$). Улучшение было отмечено лишь у 23% пациентов, тогда как у 71% пациентов, по данным опросника, значимой динамики в состоянии выявлено не было.

Анализ динамики загрудинной боли не проводился в связи с малым количеством пациентов, предъявлявших жалобы на этот симптом.

При оценке внепищеводных проявлений НЭРБ в группе комбинированной терапии зафиксировано достоверное снижение интенсивности кашля на 50% (средний балл снизился до $0,27 \pm 0,77$; $p = 0,048$). В группе монотерапии ИПП улучшения были статистически незначимы (средний балл составил $0,47 \pm 0,94$; $p = 0,149$). Что касается ощущения слизееобразования в глотке, то значимых изменений в обеих группах не выявлено. В основной группе средний составил $0,18 \pm 0,85$ (против $0,27 \pm 0,94$ до лечения), в группе сравнения – $0,35 \pm 0,86$ (против $0,59 \pm 1,23$ до лечения). Следует отметить, что большинство пациентов с НЭРБ изначально не сообщали о наличии данного симптома.

3.2.2 Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне лечения

В группе комбинированной терапии зафиксировано статистически значимое снижение абсолютного значения % времени с $pH < 4$. Среднее значение этого показателя после лечения составили $4,5 \pm 3,9\%$, что что демонстрирует почти двукратное уменьшение по сравнению с исходным уровнем ($8,62 \pm 9,63\%$; $p = 0,048$). Индекс DeMeester также снизился почти в два раза – до $12,6 \pm 9,6$ ($p = 0,039$). В группе монотерапии ИПП, значимой динамики % времени с $pH < 4$ и индекса DeMeester до и после лечения выявлено не было ($p = 0,465$ и $p = 0,765$ соответственно).

Обе группы продемонстрировали снижение общего числа ГЭР, однако эти изменения не достигли статистической значимости (основная группа: $p = 0,327$; группа сравнения: $p = 0,123$). Минимальное снижение количества кислых рефлюксов также не было статистически значимым как в основной группе ($p = 0,182$), так и в группе сравнения ($p = 1,0$). Межгрупповые различия по данному показателю были незначимы ($p = 0,542$). Анализ количества слабокислых и слабощелочных рефлюксов, а также числа высоких рефлюксов не выявил существенных изменений в обеих группах после лечения ($p > 0,05$).

При оценке СНБИ ни в одной из групп не получено значимых изменений ($p > 0,05$), однако была отмечена тенденция к его увеличению. При этом после лечения значения СНБИ в обеих группах достигли диапазона, соответствующего норме.

Подробные данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Показатели суточной рН-импедансометрии у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения на фоне лечения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	Различия между группами
Время с рН < 4, (%)	n=17/13	n=14/11	
До лечения	8,62±9,63	5,51±3,95	0,258
После лечения	4,5±3,9	5,35±4,25	0,649
p-value*	0,048*	0,465	
Количество ГЭР длительностью > 5 мин	n=17/13	n=14/11	
До лечения	3,0±2,5	2,29±2,76	0,542
После лечения	2,77±3,39	2,45±3,01	0,809
p-value*	0,675	0,4	
Индекс DeMeester	n=14/12	n=14/11	
До лечения	20,1±10,7	17,7±11,2	0,408
После лечения	12,6±9,6	18,1±15,1	0,487
p-value*	0,039*	0,765	
Количество ГЭР (рН- импеданс)	n=17/13	n=14/11	
До лечения	97,7±40,1	118±46,2	0,171
После лечения	90,5±23,2	97,1±27,5	0,664
p-value*	0,327	0,123	

Продолжение Таблицы 10

Количество слабокислых рефлюксов	n=17/13	n=14/11	
До лечения	39,4±35,2	47,6±24,1	0,108
После лечения	41,5±25,3	42,7±12,7	0,582
p-value*	0,724	0,929	
Количество кислых рефлюксов	n=17/13	n=14/11	
До лечения	51,4±24,7	57,5±23,9	0,45
После лечения	42,5±18,1	50,6±27,2	0,542
p-value*	0,182	1	
Количество слабощелочных рефлюксов	n=17/13	n=14/11	
До лечения	4,29±8,68	9,29±19,0	1
После лечения	6,15±13,8	3,27±4,56	0,76
p-value*	0,259	0,889	
Количество жидких рефлюксов	n=17/13	n=14/11	
До лечения	69,6±36,3	88,6±46,1	0,226
После лечения	73,9±24,5	75,3±34,3	0,908
p-value*	0,889	0,966	
Количество смешанных рефлюксов	n=17/13	n=14/11	
До лечения	21,8±17,3	25,9±17,8	0,512
После лечения	16,2±16,4	21,4±18,1	0,486
p-value*	0,41	0,055	
Жидкие + Смешанные рефлюксы	n=17/13	n=14/11	
До лечения	89,9±40,5	114±44,7	0,062
После лечения	90,1±23,5	96,6±27,9	0,602
p-value*	1	0,206	
Газовые рефлюксы	n=17/13	n=14/11	
До лечения	2,65±5,12	3,93±11,4	0,774
После лечения	0,46±1,66	0,45±1,04	0,545
p-value*	0,207	0,201	
Количество высоких рефлюксов (17 см над краем НПС)	n=17/13	n=14/11	
До лечения	29,6±22	24,4±23,2	0,512
После лечения	27,5±20,1	16±14,1	0,139
p-value*	0,35	0,306	

Продолжение Таблицы 10

СНБИ (Ω)	n=16/13	n=14/11	
До лечения	2,63±1,7	1,99±1,34	0,166
После лечения	2,81±1,82	2,6±2,03	0,91
p-value*	0,38	0,638	
Примечание: Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Анализ давления НПС показал, что, несмотря на сохранение статистически значимых межгрупповых различий как до (0,029), так и после лечения (0,022), внутригрупповые изменения в результате терапии не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). После лечения средние значения давления НПС составили $20,8 \pm 4,21$ мм рт. ст. в основной группе и $16,2 \pm 4,8$ мм рт. ст. в группе сравнения. Во всех случаях показатели оставались в пределах референсных значений. Данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Показатели МВР у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения на фоне лечения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	Различия между группами
Давление НПС (мм рт. ст.)	n=16/13	n=15/13	
До лечения	21,4±7,1	16,1±7,55	0,029*
После лечения	20,8±4,21	16,2±4,8	0,022*
Статистическая значимость, p	0,665	1	
Интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), (мм рт. ст.×с×см)	n=16/13	n=15/13	
До лечения	755±770	530±430	0,678
После лечения	726±607	432±299	0,264
Статистическая значимость, p	0,735	0,414	
Латентный период дистального сегмента (ЛПДС), (сек.)	n=16/13	n=14/13	
До лечения	6,71±0,69	6,9±1,11	0,646

Продолжение Таблицы 11

После лечения	6,72±0,52	7,22±1,06	0,237
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,649	0,126	
Примечание: Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Аналогичные результаты получены при оценке ИСДС и ЛПДС: ни в одной из групп не зафиксировано достоверных изменений после терапии ($p > 0,05$). В обеих группах средние значения ИСДС соответствовали нормальной двигательной активности на всех этапах исследования. При этом в основной группе после лечения отмечено увеличение доли пациентов с эффективной моторикой пищевода (Рисунок 13).

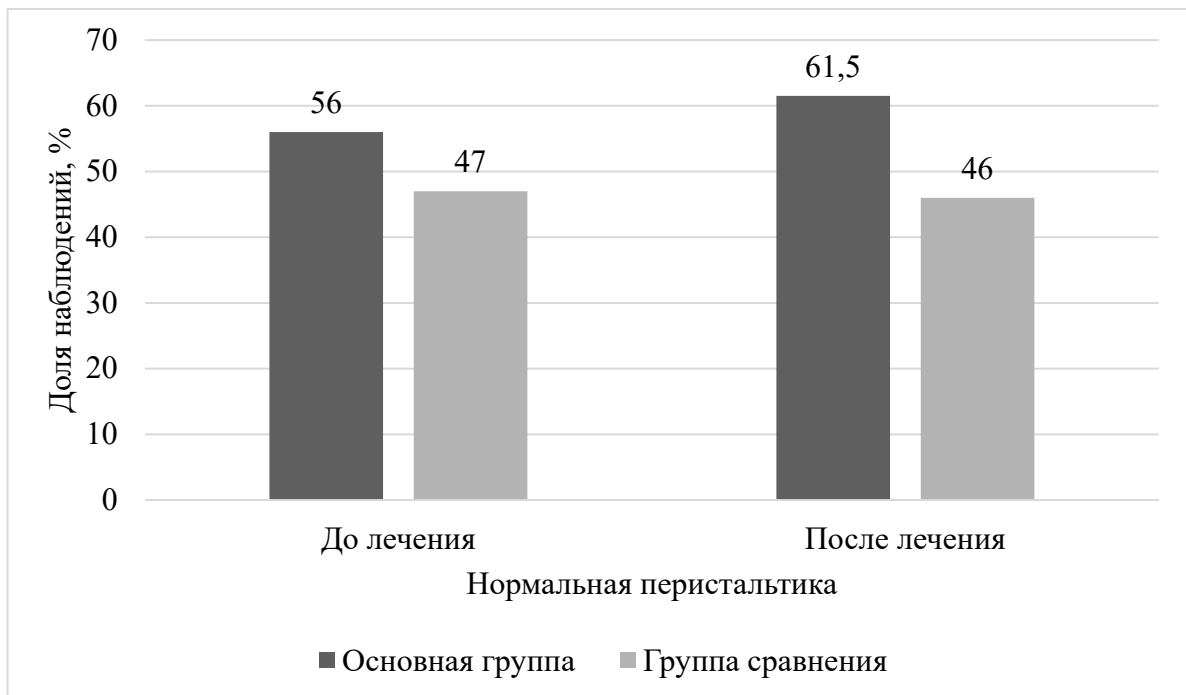


Рисунок 13 – Эффективность моторики пищевода на фоне лечения

3.2.3 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне лечения

В группе комбинированной терапии ИПП и ребамипидом отмечено значимое повышение доли пациентов без эозинофильной инфильтрации в слизистой

оболочке пищевода – с 68% до 91% ($p = 0,045$), что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии данной схемы лечения [131]. В группе монотерапии ИПП статистически значимой динамики по этому показателю не выявлено ($p = 0,844$).

При оценке структурных изменений слизистой оболочки (спонгиоз, расширение межклеточных промежутков) достоверных различий в обеих группах не зафиксировано ($p > 0,05$). Однако в группе комбинированной терапии полностью исчезли случаи выраженного расширения межклеточных промежутков (с 9% до 0%).

Анализ сосудистых изменений выявил различную динамику: в группе монотерапии ИПП зафиксировано достоверное уменьшение гиперемии сосудов ($p = 0,0015$), тогда как в основной группе аналогичная тенденция не достигла статистической значимости ($p = 0,154$). Удлинение сосудисто-стромальных сосочков $>75\%$ в группе сравнения снизилось с 6% до 0%, а в основной группе осталось без изменений.

Полные данные по гистологическим маркерам представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Гистологические маркеры у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения на фоне лечения

Показатель	Группа	Значение показателя	Этап		Доля пациентов: 1) с улучшением 2) без изменений 3) с ухудшением	p-value*
			До лечения	После лечения		
Спонгиоз, n (%)	Основная группа (n=22)	Признак отсутствует	4 (18)	5 (23)	1) 4 (18) 2) 17 (77) 3) 1 (5)	0,27
		Признак умеренно выражен	16 (73)	17 (77)		
		признак сильно выражен	2 (9)	0		
	Группа сравнения (n=17)	признак отсутствует	1 (6)	1 (6)	1) 3 (18) 2) 14 (82) 3) 0	0,16
		признак умеренно выражен	13 (76)	16 (94)		
		признак сильно выражен	3 (18)	0		
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			0,444	0,206		
Ширина межклеточных промежутков, n (%)	Основная группа (n=22)	Признак отсутствует	4 (18)	6 (27)	1) 5 (23) 2) 16 (72) 3) 1 (5)	0,17
		Невыраженное расширение (ширина <1 лимфоцита)	16 (73)	16 (73)		
		Выраженное расширение (ширина ≥1 лимфоцита)	2 (9)	0		
	Группа сравнения (n=17)	Признак отсутствует	1 (6)	1 (6)	1) 3 (18) 2) 14 (82) 3) 0	0,16
		Невыраженное расширение (ширина <1 лимфоцита)	13 (76)	16 (94)		
		Выраженное расширение (ширина ≥1 лимфоцита)	3 (18)	0		
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			0,444	0,113		
Эозинофильная инфильтрация, n (%)	Основная группа (n=22)	Признак отсутствует	15 (68)	20 (91)	1) 7 (32) 2) 14 (63) 3) 1 (5)	0,04*
		1-2 клетки	3 (14)	2 (9)		
		> 2 клеток	4 (18)	0		
	Группа сравнения (n=17)	Признак отсутствует	15 (88)	16 (94)	1) 2 (12) 2) 14 (82) 3) 1 (6)	0,84
		1-2 клетки	2 (12)	1 (6)		
		> 2 клеток	0	0		
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			0,18	1		
Лейкоцитарная инфильтрация, n (%)	Основная группа (n=22)	Признак отсутствует	10 (45)	11 (50)	1) 5 (23) 2) 14 (63) 3) 3 (14)	0,55
		1-2 клетки	9 (41)	9 (41)		
		> 2 клеток	3 (14)	2 (9)		

Продолжение Таблицы 12

	Группа сравнения (n=17)	Признак отсутствует	9 (53)	11 (65)	1) 3 (18)	0,59
		1-2 клетки	8 (47)	6 (35)	2) 13 (76)	
		> 2 клеток	0	0	3) 1 (6)	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,421	0,502		
Мононуклеарная инфильтрация, n (%)	Основная группа (n=22)	0-9 клеток	20 (91)	22 (100)	1) 2 (9)	0,48
		10-30 клеток	2 (9)	0	2) 20 (91)	
		>30 клеток	0	0	3) 0	
	Группа сравнения (n=17)	0-9 клеток	16 (94)	17 (100)	1) 1 (6)	1
		10-30 клеток	1 (6)	0	2) 16 (94)	
		>30 клеток	0	0	3) 0	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		1	1		
Базально-клеточная гиперплазия, n (%)	Основная группа (n=22)	< 15%	22	22	1) 0	-
		15-30%	0	0	2) 22	
		>30%	0	0	3) 0	
	Группа сравнения (n=17)	< 15%	16 (94)	17 (100)	1) 1 (6)	1
		15-30%	1 (6)	0	2) 16 (94)	
		>30%	0	0	3)	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,436	1		
Удлинение сосудисто- стромальных сосочков, n (%)	Основная группа (n=22)	< 50%	6 (27)	5 (23)	1) 2 (9)	0,9
		50-75%	16 (73)	17 (77)	2) 17 (77)	
		>75%	0	0	3) 3 (14)	
	Группа сравнения (n=17)	< 50%	5 (29)	7 (41)	1) 3 (18)	0,16
		50-75%	11 (65)	10 (59)	2) 14 (82)	
		>75%	1 (6)	0	3) 0	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,713	0,299		
Гиперемия сосудов собственной пластинки СО, n (%)	Основная группа (n=22)	Признак отсутствует	5 (23)	6 (27)	1) 6 (27)	0,15
		Признак умеренно выражен	13 (59)	15 (68)	2) 14 (64)	
		Признак сильно выражен	4 (18)	1 (5)	3) 2 (2)	
	Группа сравнения (n=17)	Признак отсутствует	4 (24)	9 (53)	1) 8 (47)	0,001*
		Признак умеренно выражен	8 (47)	7 (41)	2) 9 (53)	
		Признак сильно выражен	5 (29)	1 (6)	3) 0	

Продолжение Таблицы 12

	Статистическая значимость, тест Фишера, p	0,762	0,171		
Примечание: *Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

3.2.4 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью: экспрессия белков плотных контактов на фоне лечения

В группе комбинированной терапии отмечено статистически значимое увеличение экспрессии всех исследуемых белков плотных контактов – окклюдина, клаудина – 1 и клаудина – 4 ($p < 0,05$). В группе монотерапии ИПП также наблюдалась положительная динамика, однако достоверное увеличение подтверждено только для окклюдина ($p < 0,01$).

В основной группе средний показатель экспрессии клаудина-1 после лечения составил $3,05 \pm 2,65$, что в 2,2 раза превысило исходный уровень ($0,95 \pm 1,96$). Абсолютный прирост достиг $+2,1 \pm 2,64$ ($p < 0,01$). В группе сравнения показатель увеличился на 50% – с $2,50 \pm 2,65$ до $3,75 \pm 2,72$ (абсолютный прирост $+1,25 \pm 3,09$), однако эта динамика не достигла статистической значимости ($p = 0,115$).

Исходные значения экспрессии клаудина-4 в обеих группах были сопоставимы ($p = 0,216$). После лечения в основной группе зафиксирован достоверный рост экспрессии ($p = 0,013$), тогда как в группе сравнения изменения остались статистически незначимыми ($p = 0,089$).

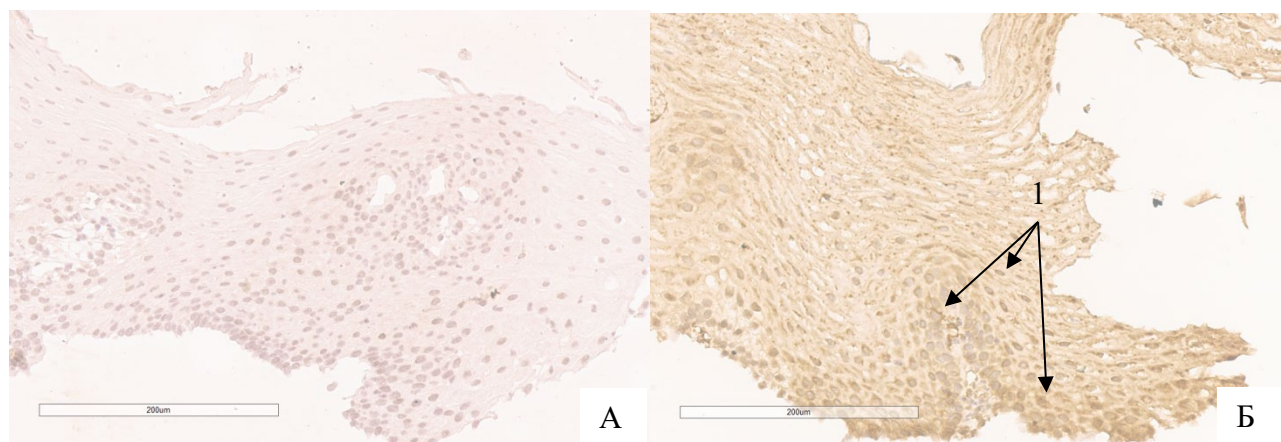
Экспрессия окклюдина увеличилась в обеих группах. В основной группе показатель возрос со $1,33 \pm 2,31$ до $3,33 \pm 2,92$ (абсолютный прирост $+2,0 \pm 2,5$; $p = 0,005$). В группе сравнения отмечено увеличение с $0,71 \pm 1,57$ до $2,59 \pm 2,72$ (абсолютный прирост $+1,88 \pm 2,69$; $p = 0,019$).

Данные представлены в Таблице 13. На Рисунках 14-16 показаны результаты иммуногистохимического исследования экспрессии белков плотных контактов в мембранах эпителиальных клеток у пациентов основной группы и группы сравнения на фоне проводимой терапии.

Таблица 13 – Экспрессия белков плотных контактов у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения на фоне лечения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	p-value*
Экспрессия клаудина 1	n=21	n=16	
До лечения	0,95±1,96	2,5±2,78	0,074
После лечения	3,05±2,65	3,75±2,72	0,402
Абсолютное изменение	2,1±2,64	1,25±3,09	0,552
Относительное изменение	220	50	0,2
Величина эффекта	0,645	0,450	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,0047*	0,115	
Экспрессия клаудина 4	n=20	n=15	
До лечения	1,5±2,5	2,8±3,1	0,216
После лечения	2,9±2,79	4,13±2,77	0,198
Абсолютное изменение	1,4±2,1	1,3±2,5	0,621
Относительное изменение	93,3	47,6	0,289
Величина эффекта	0,627	0,515	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,013*	0,089	
Экспрессия окклюдина	n=21	n=17	
До лечения	1,33±2,31	0,71±1,57	0,582
После лечения	3,33±2,92	2,59±2,72	0,348
Абсолютное изменение	2±2,5	1,88±2,69	0,861
Относительное изменение	150	267	0,837
Величина эффекта	0,682	0,587	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,005*	0,0187*	

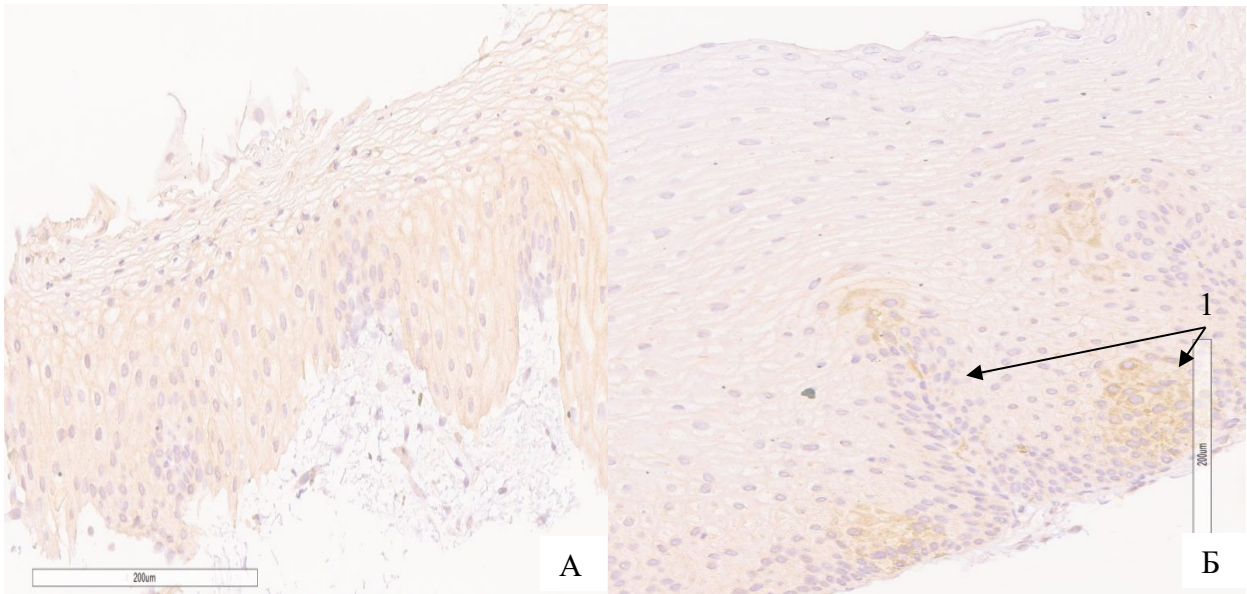
Примечание: Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)



А – до лечения: мембранное окрашивание полностью отсутствует.

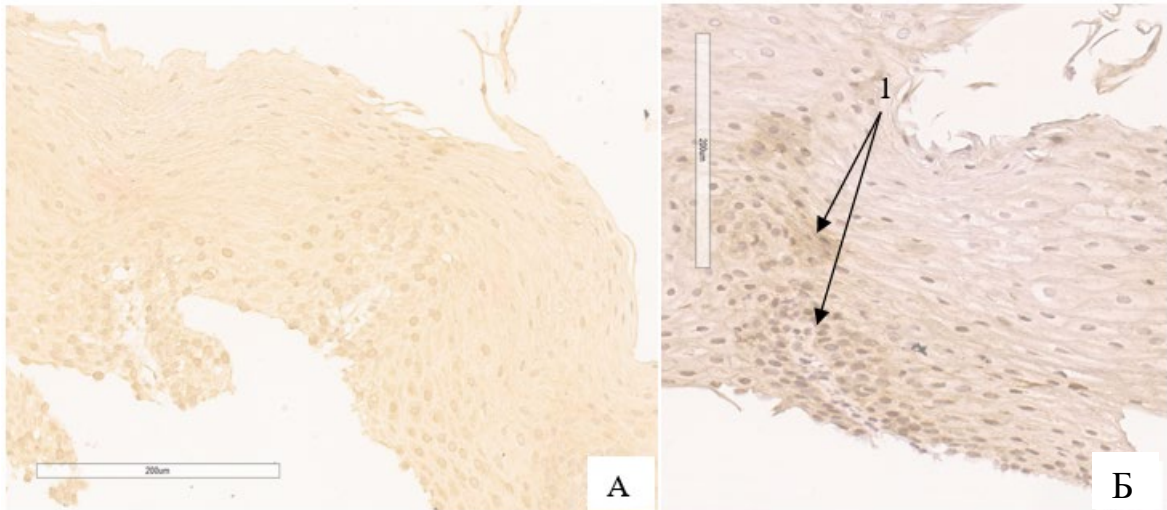
Б – после лечения: выраженная иммуногистохимическая реакция (1) с повышением экспрессии клаудина-1

Рисунок 14 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода у пациента из основной группы в динамике на фоне лечения: экспрессия клаудина – 1. Увеличение x200



А – до лечения: мембранное окрашивание полностью отсутствует.
 Б – после лечения: умеренная иммуногистохимическая реакция (1) с повышением экспрессии клаудина – 4

Рисунок 15 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода пациента из группы сравнения в динамике на фоне лечения: экспрессия клаудина – 4. Увеличение x200



А – до лечения: мембранное окрашивание полностью отсутствует.
 Б – после лечения: умеренная иммуногистохимическая реакция (1) с повышением экспрессии окклюдина

Рисунок 16 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода пациента из основной группы в динамике на фоне лечения: экспрессия окклюдина. Увеличение x200

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВОДА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Исходные показатели включенных в исследование пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

4.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

В исследование были включены 8 пациентов с установленным диагнозом «гиперчувствительный пищевод» и 13 пациентов с диагнозом «функциональная изжога», подтвержденными в соответствии с современными диагностическими критериями (Римские критерии IV) с использованием метода суточной рН-импедансометрии пищевода [22,117]. Всем участникам проводилась кислотосупрессивная терапия ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг/сут) на протяжении 4 недель в рамках протокола лечения.

В обследованной группе больных с ГП доля мужчин составила 25%, женщин – 75%. Средний возраст пациентов – $37,8 \pm 17,0$ лет, средняя продолжительность заболевания – $49,2 \pm 33,3$ месяца. Средний ИМТ равнялся $24,2 \pm 4,89$ кг/м²: у двух пациентов было диагностировано ожирение, у одного – избыточная масса тела. Согласно данным анамнеза, у трёх пациентов ранее наблюдался положительный клинический эффект на фоне приёма ингибиторов протонной помпы.

В группе пациентов с ФИ соотношение мужчин и женщин составило 38% и 62% соответственно. Средние значения ключевых параметров в группе были следующими: возраст – $38,2 \pm 11,4$ года, продолжительность болезни – $38,5 \pm 30,3$ месяца. Средний показатель ИМТ – $22,9 \pm 3,8$ кг/м². Избыточная масса тела

зафиксирована у двух пациентов, ожирение – у одного. Полное купирование симптомов на фоне приема ИПП в анамнезе отмечали 46,1% пациентов (n=6).

Характеристика обследованных подгрупп пациентов представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Клинико-демографические характеристики пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

Показатель	Группа пациентов (n=21)		p-value*
	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	
Возраст, лет среднее±SD, [мин; макс]	37,8±17,0 [20; 67]	38,2±11,4 [26; 65]	0,66
Пол, отношение ж/м, %	75/25	62/38	0,65
ИМТ, (кг/м ²), среднее±SD	24,2±4,89	22,9±3,8	0,77
Группа ИМТ, n (%):			
Ожирение	2 (25)	1 (7,7)	0,78
Избыточная масса тела	1 (12,5)	2 (15,4)	
Норма	5 (62,5)	10 (76,9)	
Курение, n (%)	1 (12,5)	0	0,38
Ответ на терапию ИПП, n (%):			
полный	3 (37,5)	6 (46,1)	0,63
частичный	2 (25)	2 (15,4)	
отсутствует	1 (12,5)	0	
не принимал	2 (25)	5 (38,5)	
Длительность симптомов (мес)	49,2±33,3	38,5±30,3	0,46
Примечание: * Для количественных показателей – тест Манна-Уитни, для категориальных – тест Фишера, различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

4.1.2 Выраженность жалоб у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

Наиболее распространенным симптомом у пациентов с ГП была изжога. Ее средняя интенсивность по шкале Лайкерта составила $3,12 \pm 1,13$ балла, при медиане 3,5 и размахе от 1 до 4 баллов, что указывает на значительную выраженность симптома у большинства пациентов. Отрыжка отмечалась у части пациентов: средняя интенсивность – $1,25 \pm 1,49$ балла, медиана 1 (размах 0–4). У половины пациентов этот симптом отсутствовал (медиана 1), но у одного пациента достигал максимальной выраженности (4 балла). Большинство пациентов не предъявляли

жалобы на регургитацию: медиана равна 0, среднее значение – $0,25 \pm 0,71$ балла (размах 0–2). Лишь у одного пациента наблюдалась слабая выраженность симптома (2 балла). Боль за грудиной и слизообразование в глотке не были зафиксированы ни у одного пациента. Эпизоды кашля имели минимальную распространенность: медиана 0, среднее – $0,38 \pm 1,06$ балла. Симптом отсутствовал у большинства больных, но у одного пациента его интенсивность достигала 3 баллов.

В группе пациентов с ФИ изжога была умеренно выражена: средняя интенсивность – $2,08 \pm 1,19$ балла. У половины пациентов интенсивность симптома не превышала 2 баллов, лишь у некоторых отмечалась выраженная изжога (максимум 4 балла). Отрыжка наблюдалась чаще: среднее значение – $1,54 \pm 1,05$ балла (медиана 2, размах 0–3). У половины пациентов ее интенсивность составляла 2 балла и выше. Регургитация регистрировалась с низкой частотой: средняя интенсивность – $0,69 \pm 1,18$ балла (медиана 0, размах 0–3). У большинства этот симптом отсутствовал, но у двух пациентов его интенсивность достигала 3 баллов. Боль за грудиной отмечалась редко: средняя интенсивность симптома – $0,23 \pm 0,6$ балла. Средняя интенсивность кашля составила $0,77 \pm 1,09$ балла (размах – 0–3). У 23% ($n = 3$) она достигала 3 баллов. Слизеобразование в глотке отмечалось у части пациентов с ФИ, среднее – $0,38 \pm 0,87$ балла (размах – 0–3). У 15% пациентов ($n = 2$) выраженность симптома была значительной (3 балла).

Данные об исходной выраженности симптомов в обеих группах приведены в Таблице 15 и на Рисунках 17–19.

Таблица 15 – Выраженность симптомов согласно опроснику по шкале Лайкерта у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода до лечения

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value*
Изжога	ГП	8	3,12	3,5	1	4	$\pm 1,13$	0,06
	ФИ	13	2,08	2	0	4	$\pm 1,19$	
Регургитация	ГП	8	0,25	0	0	2	$\pm 0,71$	0,35
	ФИ	13	0,69	0	0	3	$\pm 1,18$	
Отрыжка	ГП	8	1,25	1	0	4	$\pm 1,49$	0,5
	ФИ	13	1,54	2	0	3	$\pm 1,05$	
Боль за грудиной	ГП	8	0	0	0	0	0	0,28
	ФИ	13	0,23	0	0	2	$\pm 0,6$	

Продолжение Таблицы 15

Эпизоды кашля	ГП	8	0,38	0	0	3	$\pm 1,06$	0,31
	ФИ	13	0,77	0	0	3	$\pm 1,09$	
Слизеобразование в глотке	ГП	8	0	0	0	0	0	0,17
	ФИ	13	0,38	0	0	3	$\pm 0,87$	

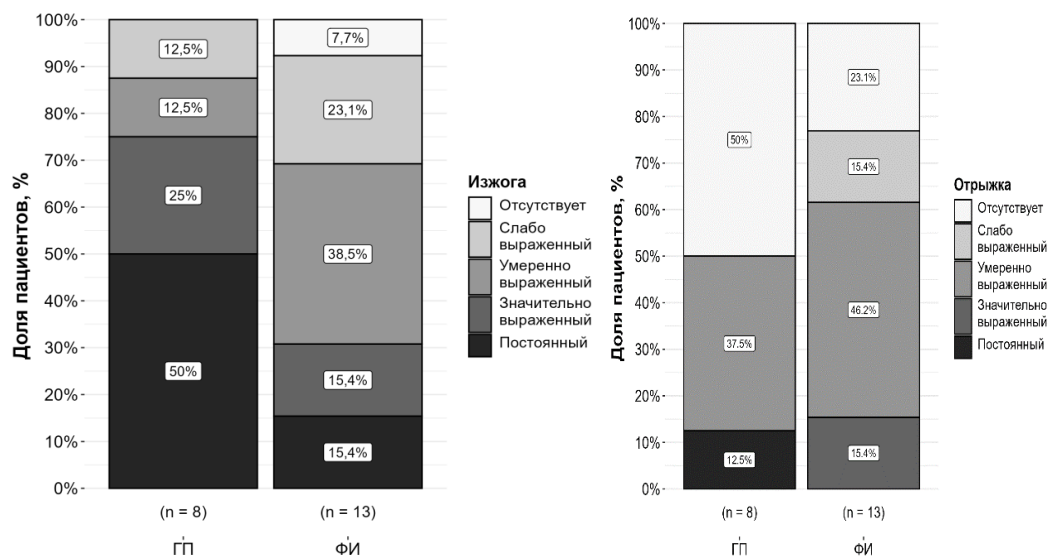


Рисунок 17 – Доля пациентов (%) с жалобами на изжогу и отрыжку у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

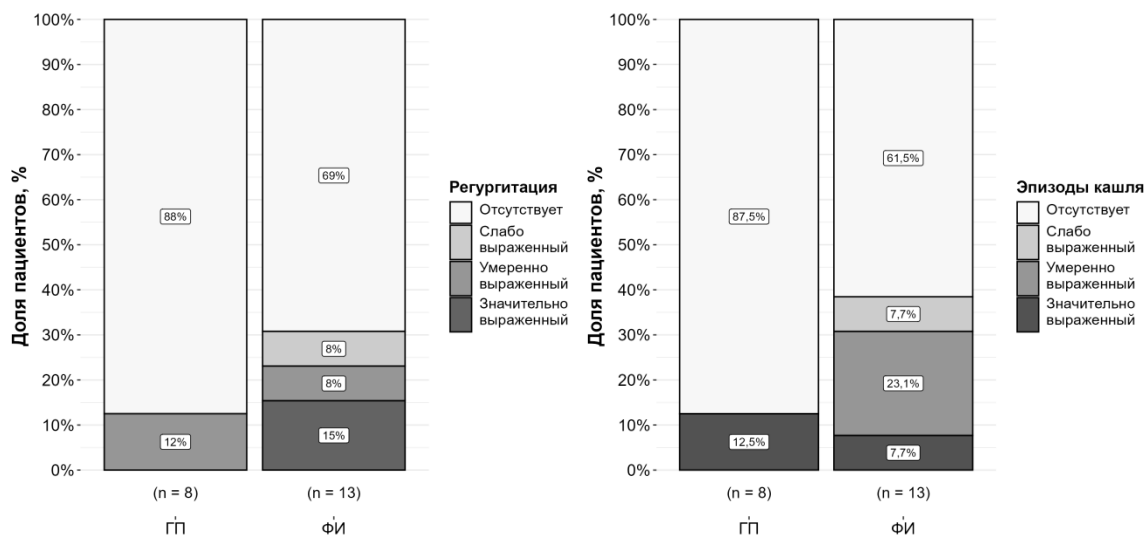


Рисунок 18 – Доля пациентов (%) с жалобами на регургитацию и эпизоды кашля у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

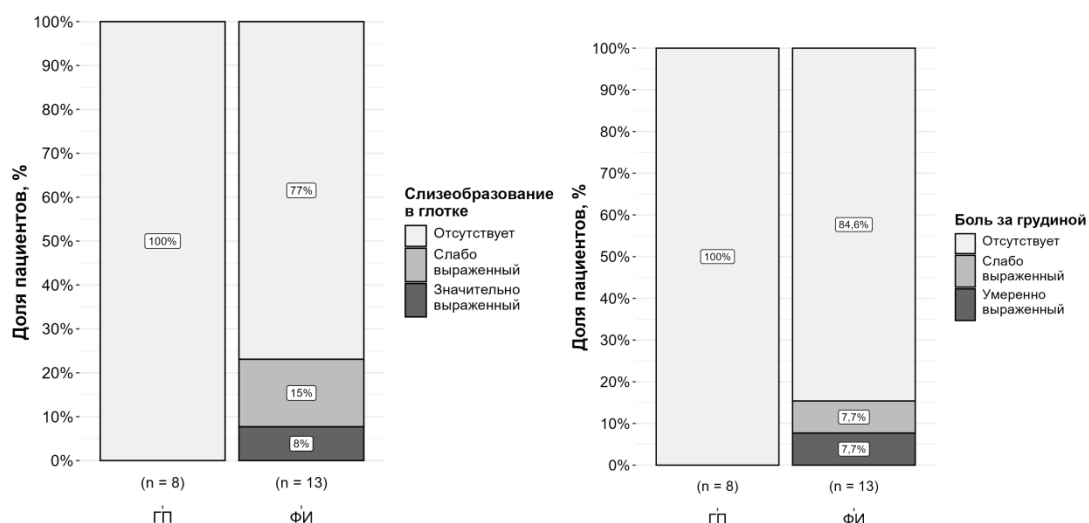


Рисунок 19 – Доля пациентов (%) с жалобами на слизеобразование в глотке и боль за грудиной у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

4.1.3 Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

При анализе показателей суточной рН-импедансометрии пищевода показано, что в группе пациентов с ГП % времени с $\text{pH} < 4$ составил $1,67 \pm 1,53$ %, индекс DeMeester (норма $<14,72$) – $5,39 \pm 4,13$, что подтверждает отсутствие патологического кислотного рефлюкса. По данным импедансометрии зафиксировано в среднем $65,8 \pm 13,6$ эпизодов ГЭР. Количество слабокислых рефлюксов преобладало ($40,1 \pm 17,5$), над количеством кислых рефлюксов ($21 \pm 10,9$). Количество слабощелочных рефлюксов в среднем составило $2,25 \pm 2,05$. Высокие ГЭР (17 см над краем НПС) регистрировались в среднем $13,2 \pm 13,5$ раз. Значение СНБИ (норма $>2500 \Omega$) составило $3,58 \pm 1,88$, что отражает нормальную целостность СО в когорте пациентов с ГП.

При анализе показателей суточной рН-импедансометрии пищевода у пациентов с ФИ % времени с $\text{pH} < 4$ в среднем составил $1,44 \pm 1,04$ %, индекс DeMeester (норма $<14,72$) – $5,3 \pm 3,58$, что также подтверждает отсутствие патологического кислотного рефлюкса. По данным импедансометрии зафиксировано в среднем $55,5 \pm 18,7$ эпизодов ГЭР. Слабокислые рефлюксы преобладали ($33,6 \pm 15,6$), но их количество было меньше, чем в группе ГП. Кислые

и слабощелочные рефлюксы (соответственно, $16,7 \pm 10,2$ и $3,83 \pm 5,08$) встречались реже. Высокие ГЭР (17 см над краем НПС) регистрировались в среднем $10,2 \pm 12,3$ раз. Значение СНБИ (норма $>2500 \Omega$) составило $5,15 \pm 1,32$.

Все параметры суточной рН-импедансометрии пациентов с ГП и ФИ представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Показатели суточной рН-импедансометрии пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода до лечения

Показатель (среднее \pm SD)	Группа пациентов (n=21)		p-value*
	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	
Время с рН < 4, (%)	(n=8) 1,67 \pm 1,53	(n=12) 1,44 \pm 1,04	0,88
Количество ГЭР длительностью > 5 мин	(n=8) 0,38 \pm 0,74	(n=12) 0,42 \pm 0,67	,81
Индекс DeMeester	(n=8) 5,39 \pm 4,13	(n=11) 5,3 \pm 3,58	0,84
Количество ГЭР (рН-импеданс)	(n=8) 65,8 \pm 13,6	(n=12) 55,5 \pm 18,7	0,14
Количество слабокислых рефлюксов	(n=8) 40,1 \pm 17,5	(n=12) 33,6 \pm 15,6	0,37
Количество кислых рефлюксов	(n=8) 21 \pm 10,9	(n=12) 16,7 \pm 10,2	0,39
Количество слабощелочных рефлюксов	(n=8) 2,25 \pm 2,05	(n=12) 3,83 \pm 5,08	0,66
Количество жидких рефлюксов	(n=8) 44,5 \pm 13,2	(n=12) 34,7 \pm 16,8	0,12
Количество смешанных рефлюксов	(n=8) 18,9 \pm 12,7	(n=12) 19,4 \pm 15,2	0,76
Жидкие + Смешанные рефлюксы	(n=8) 63,4 \pm 15,7	(n=12) 54,1 \pm 18,8	0,18
Газовые рефлюксы	(n=8) 2,38 \pm 5,55	(n=12) 1,42 \pm 4,91	0,18
Количество высоких рефлюксов (17 см над краем НПС)	(n=8) 13,2 \pm 13,5	(n=12) 10,2 \pm 12,3	0,58
СНБИ (Ω)	(n=8) 3,58 \pm 1,88	(n=12) 5,15 \pm 1,34	0,06

Примечание: * тест Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе показателей МВР пациентов с ГП давление покоя НПС составило $23,6 \pm 8,03$ мм рт. ст., что соответствует нормальному диапазону (10–35

мм рт. ст.). Среднее значение ИСДС достигло 1448 ± 807 мм рт. ст.×с×см, что свидетельствует об эффективной сократительной активности гладкой мускулатуры пищевода. ПРНПС не были выявлены ни у одного пациента. У всех обследованных отмечалось нормальное анатомическое строение пищеводно-желудочного перехода (ПЖП I типа). Неэффективная перистальтика наблюдалась лишь у одного пациента.

В группе пациентов с ФИ давление покоя НПС составило $25,2 \pm 10,8$ мм рт. ст., что также соответствует нормальному диапазону (10–35 мм рт. ст.). ПРНПС отсутствовали у всех пациентов, а ПЖП I типа отмечался во всех случаях. Неэффективная моторика пищевода выявлена у трех пациентов (25%). Подробные данные представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Показатели МВР у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода до лечения

Показатель	Группа пациентов (n=21)		p – value*
	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	
Давление НПС, (мм рт. ст.), среднее±SD	(n=8) 23,6±8,03	(n=12) 25,2±10,8	0,643
Латентный период дистального сегмента (ЛПДС), (сек.), среднее±SD	(n=8) 6,56±0,77	(n=12) 7,41±1,2	0,104
Преходящие расслабления НПС (ПРНПС)			1
Да	0	0	
Нет	8	12	
Интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), (мм рт. ст.×с×см)	(n=8) 1448±807	(n=12) 1082±807	0,427
Тип пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)			1
I тип	8	12	
II тип	0	0	
III тип	0	0	

Продолжение Таблицы 17

Манометрический диагноз	(n=8)	(n=12)	
Нормальная перистальтика	7 (87,5)	9 (75)	0,619
Неэффективная перистальтика	1 (12,5)	3 (25)	
Примечание: * для количественных показателей – тест Манна-Уитни, для категориальных – тест Фишера, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

4.1.4 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

При проведении гистологического анализа в когорте ГП у 87,5% наблюдались незначительное расширение межклеточных промежутков (ширина менее 1 лимфоцита) и умеренно выраженный спонгиоз. Несмотря на отсутствие выраженной эозинофильной и лейкоцитарной инфильтрации у большинства пациентов, у части из них отмечалось наличие 1-2 клеток в поле зрения. Степень мононуклеарной инфильтрации и выраженность базально-клеточной гиперплазии во всех случаях оценивались как минимальные.

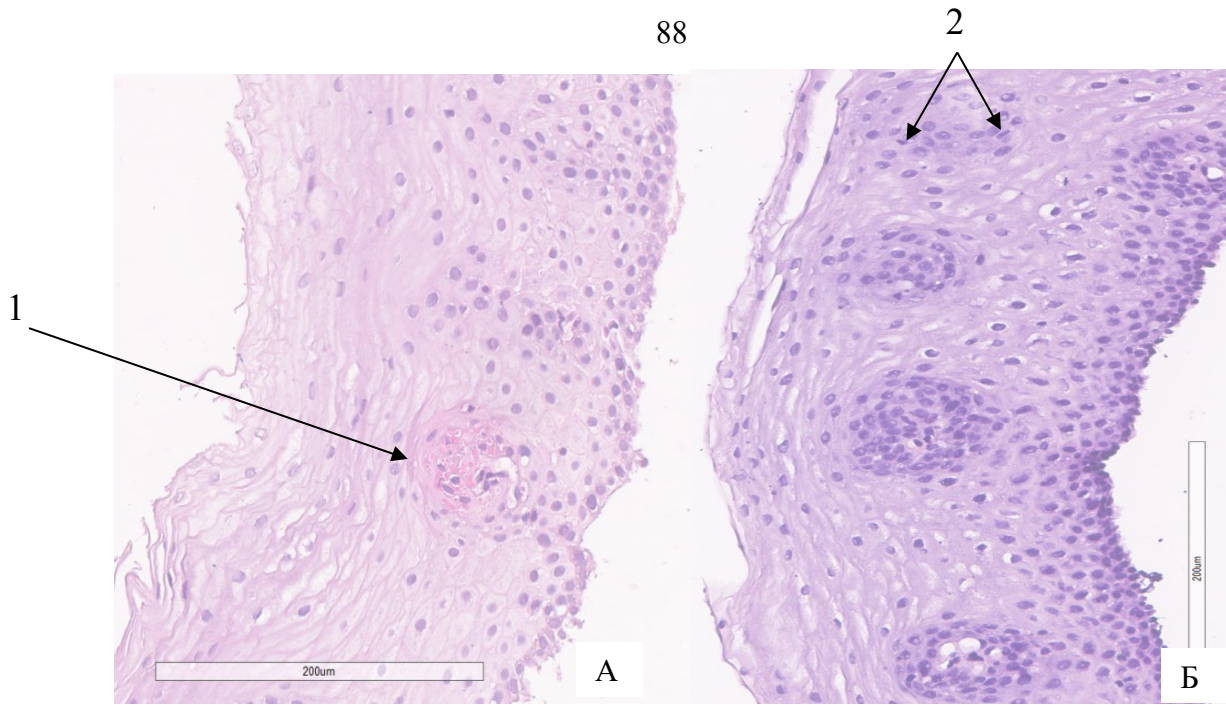
Наиболее значимыми гистологическими признаками являлись удлинение сосудисто-стромальных сосочков (у 75% пациентов достигавшее 50-75% длины эпителия) и гиперемия сосудов собственной пластинки слизистой оболочки (у 50% пациентов оценивалась как выраженная).

У пациентов с ФИ также отмечались умеренно выраженный спонгиоз и незначительное расширение межклеточных промежутков. Эозинофильная, лейкоцитарная и мононуклеарная инфильтрация у всех пациентов были минимальными. У 61,5% пациентов с ФИ наблюдалась умеренно или сильно выраженная гиперемия сосудов собственной пластинки слизистой оболочки, а у 46,2% – удлинение сосудисто-стромальных сосочков превышало 50% длины эпителия.

Подробная характеристика гистологических изменений представлена в Таблице 18. Рисунок 20 иллюстрирует гистологическую картину СО пищевода до лечения у пациентов с ФИ (А) и ГП (Б).

Таблица 18 – Гистологические маркеры у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода до лечения

Показатель	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	p – value*
Спонгиоз: n (%) признак отсутствует признак умеренно выражен признак сильно выражен	1 (12,5) 7 (87,5) 0	2 (15,4) 10 (76,9) 1 (7,7)	<i>1</i>
Ширина межклеточных промежутков: n (%) признак отсутствует невыраженное расширение (ширина <1 лимфоцита) выраженное расширение (ширина ≥1 лимфоцита)	1 (12,5) 7 (87,5) 0	2 (15,4) 10 (76,9) 1 (7,7)	<i>1</i>
Эозинофильная инфильтрация: n (%) признак отсутствует 1-2 клетки > 2 клеток	7 (87,5) 1 (12,5) 0	13 (100) 0 0	<i>0,381</i>
Лейкоцитарная инфильтрация: n (%) признак отсутствует 1-2 клетки > 2 клеток	5 (62,5) 3 (37,5) 0	6 (46,15) 6 (46,15) 1 (7,7)	<i>0,796</i>
Мононуклеарная инфильтрация: n (%) 0-9 клеток 10-30 клеток >30 клеток	8 (100) 0 0	13 (100) 0 0	<i>1</i>
Базально-клеточная гиперплазия: n (%) < 15% 15-30% >30%	8 (100) 0 0	13 (100) 0 0	<i>1</i>
Удлинение сосудисто-стромальных сосочков: n (%) < 50% 50-75% >75%	2 (25) 6 (75) 0	7 (53,8) 5 (38,5) 1 (7,7)	<i>0,264</i>
Гиперемия сосудов собственной пластинки СО: n (%) признак отсутствует признак умеренно выражен признак сильно выражен	2 (25) 2 (25) 4 (50)	5 (38,5) 5 (38,5) 3 (23)	<i>0,621</i>



- А – морфологическая картина слизистой оболочки пищевода пациента с ФИ до лечения. (1) – гиперемия сосудов собственной пластинки СО.
- Б – морфологическая картина слизистой оболочки пищевода пациента с ГП до лечения. (2) – единичные лимфоциты между клетками плоского эпителия

Рисунок 20 – Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода пациента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

4.1.5 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода: экспрессия белков ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ

При ИГХ анализе СО пищевода у пациентов с ГП выявлены особенности экспрессии белков плотных контактов, отличающиеся от ранее описанных при НЭРБ [78]. У большинства пациентов с ГП мембранное окрашивание клаудина-1 характеризовалось высокой интенсивностью (>40% эпителиоцитов), за исключением случаев с умеренной экспрессией (20–40% клеток) в небольшой подгруппе. Средний балл экспрессии клаудина – 1 составил $5,33 \pm 1,03$, что соответствует нормальному ее уровню. Аналогичная картина наблюдалась и для экспрессии клаудина – 4. Интенсивное мембранное окрашивание (>40% клеток) преобладало у данной группы пациентов, а средний балл экспрессии достиг $5,25 \pm 1,04$.

При ИГХ-анализе СО пищевода у пациентов с ФИ выявлены особенности экспрессии белков плотных контактов, схожие с таковыми при ГП. У большинства пациентов с ФИ мембранное окрашивание клаудинов и окклюдина соответствовало нормальной интенсивности. Интенсивное окрашивание клаудина – 1 (>40% эпителиоцитов) наблюдалось у всех пациентов, за исключением случаев с умеренной экспрессией (20–40% клеток) в подгруппе. Средний балл экспрессии клаудина – 1 составил $5,5 \pm 0,9$, что соответствует нормальному уровню. При оценке экспрессии клаудина – 4 средний балл составил $5,54 \pm 0,88$, у большинства пациентов отмечалась интенсивная экспрессия (>40% клеток) с медианой 6 баллов. Экспрессия окклюдина >40% клеток зафиксирована у 9 пациентов (69,2%), 20-40% клеток – у 4 пациентов (30,8%). Средний балл экспрессии окклюдина составил $5,38 \pm 0,96$ (Таблица 19, Рисунок 21).

Таблица 19 – Экспрессия белков плотных контактов у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода до лечения

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD
Экспрессия клаудина 1	ГП	6	5,33	6	4	6	1,03
	ФИ	12	5,5	6	4	6	0,9
Экспрессия клаудина 4	ГП	8	5,25	6	4	6	1,04
	ФИ	13	5,54	6	4	6	0,88
Экспрессия окклюдина	ГП	7	5,71	6	4	6	0,76
	ФИ	13	5,38	6	4	6	0,96

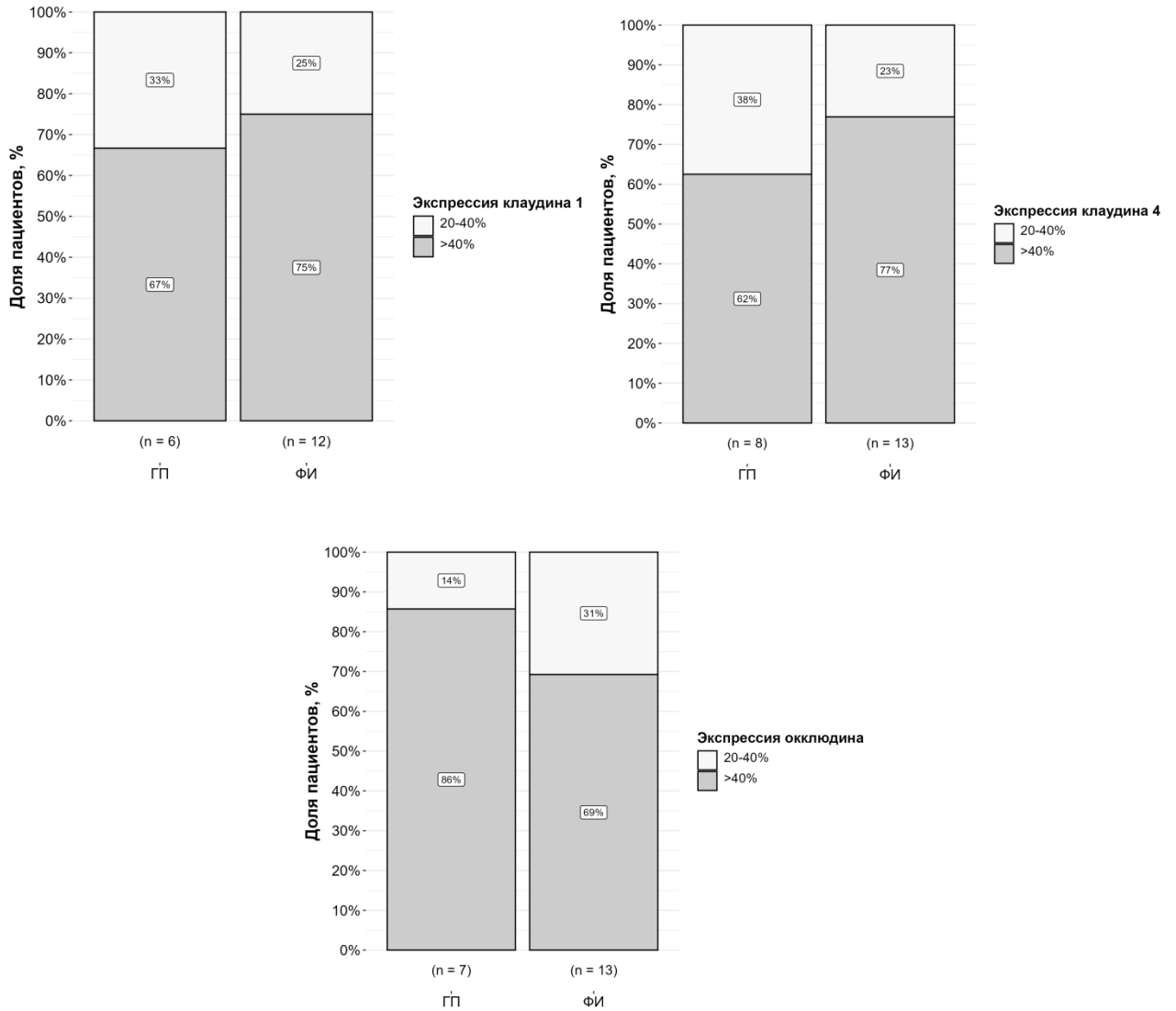


Рисунок 21 – Содержание клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина в слизистой оболочке пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

Таким образом, ИГХ СО пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода выявил нормальную экспрессию белков плотных контактов (клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина), что принципиально отличает эти группы от пациентов с НЭРБ, где отмечалось выраженное снижение экспрессии данных маркеров.

4.2 Динамика показателей на фоне лечения

4.2.1 Выраженность жалоб у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения

Динамика выраженности жалоб на фоне лечения была оценена путем применения опросника интенсивности симптомов по шкале Лайкерта до начала и после окончания терапии.

У пациентов с ГП терапия привела к статистически значимому снижению интенсивности изжоги: абсолютное изменение достигло $-2 \pm 0,76$ балла ($p = 0,013$). Согласно данным (Таблица 20), улучшение зафиксировано у 100% пациентов, причем у большинства из них изжога либо полностью исчезла, либо проявлялась слабо. Умеренная выраженность симптома сохранилась лишь у 3 пациентов, а случаев значимой или постоянной изжоги отмечено не было. В группе с ФИ также выявлено достоверное улучшение ($p = 0,0036$) у 83% пациентов, средний балл изжоги снизился до $0,83 \pm 0,94$ (абсолютное изменение: $-1,08 \pm 0,79$), что соответствует слабой выраженности симптома. При этом межгрупповой анализ показал, что терапия оказала более выраженное влияние на снижение изжоги в группе ГП ($p = 0,018$).

Пациенты с диагнозом ГП после лечения не предъявляли жалобы на регургитацию, однако и до терапии этот симптом был минимально выражен ($0,25 \pm 0,71$; $p = 1$). В группе ФИ динамика также не достигла значимости: средний балл снизился с $0,69 \pm 1,18$ до $0,38 \pm 0,77$ ($p = 0,174$).

При анализе симптома отрыжки, в обеих группах зафиксирована тенденция к улучшению показателей. У пациентов с ГП абсолютное изменение составило $-0,63 \pm 0,74$, у пациентов с ФИ изменение составило $-0,67 \pm 0,89$. Однако статистической значимости различий до и после лечения достигнуто не было.

Пациенты с диагнозом ГП до начала терапии не предъявляли жалобы на боль за грудиной, эпизоды кашля, слезообразование в глотке, поэтому статистический анализ динамики данных симптомов не проводился.

Таблица 20 – Выраженность симптомов согласно опроснику по шкале Лайкерта у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения

Показатель	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	Различия между группами
Изжога			
До лечения	3,12±1,13	2,08±1,19	0,068
После лечения	1,12±0,83	0,83±0,94	0,39
Абсолютное изменение	-2±0,76	-1,08±0,79	0,018
Относительное изменение	64	60	0,513
Величина эффекта	0,905	0,882	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,013	0,0036	
Регургитация			
До лечения	0,25±0,71	0,69±1,18	0,357
После лечения	0	0,38±0,77	0,171
Абсолютное изменение	-0,25±0,71	-0,31±0,63	0,672
Относительное изменение	100	44	0,456
Величина эффекта	0,354	0,480	
Статистическая значимость, <i>p</i>	1	0,174	
Отрыжка			
До лечения	1,25±1,49	1,54±1,05	0,513
После лечения	0,62±1,06	0,75±0,87	0,639
Абсолютное изменение	-0,63±0,74	-0,67±0,89	1
Относительное изменение	50	51	0,523
Величина эффекта	0,701	0,641	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,089	0,0533	
Боль за грудиной			
До лечения	0	0,23±0,6	0,287
После лечения	0	0,08±0,29	0,475
Абсолютное изменение	0	-0,17±0,58	0,475
Относительное изменение	-	64	
Величина эффекта		0,289	
Статистическая значимость, <i>p</i>	-	1	
Эпизоды кашля			
До лечения	0,38±1,06	0,77±1,09	0,317
После лечения	0,38±1,06	0,17±0,39	0,95

Продолжение Таблицы 20

Абсолютное изменение	0	-0,5±0,80	0,087
Относительное изменение	0	78	
Величина эффекта	-	0,575	
Статистическая значимость, <i>p</i>	-	0,095	
Слизеобразование в глотке			
До лечения	0	0,38±0,87	0,171
После лечения	0	0,08±0,29	0,475
Абсолютное изменение	0	-0,25±0,62	0,267
Относительное изменение	-	78	
Величина эффекта	-	0,408	
Статистическая значимость, <i>p</i>	-	0,371	
Примечание: Величина эффекта: <0,1 – слабый; 0,1-0,5 – средний; >0,5 – сильный. Сравнение межгрупповых различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение показателя в группах между визитами – с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок. *Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

У пациентов с ФИ после лечения отмечалось незначительное снижение интенсивности боли за грудиной, эпизодов кашля и слизеобразования в глотке, однако значимых изменений получено не было, и, вероятно, у данной группы пациентов они носят случайный характер.

4.2.2 Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения

После окончания курса лечения ИПП пациентам с ГП и ФИ было проведено взятие биоптатов из СО пищевода для оценки выраженности гистологических маркеров. Данные представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Гистологические маркеры у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения

Показатель	Группа	Значение показателя	Этап		Доля пациентов: 1) с улучшением 2) без изменений 3) с ухудшением	p-value*
			До лечения	После лечения		
Спонгиоз, n (%)	ГП (n=8)	Признак отсутствует	1 (12,5)	1 (14)	1) 0	-
		Признак умеренно выражен	7 (87,5)	6 (86)	2) 7	
		Признак сильно выражен	0	0	3) 0	
	ФИ (n=13)	Признак отсутствует	2 (15)	4 (33)	1) 2 (17)	Bhapkar chi-squared = 2,4, p = 0,301
		Признак умеренно выражен	10 (77)	8 (67)	2) 10 (83)	
		Признак сильно выражен	1 (8)	0	3) 0	
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			1	0,603		
Ширина межклеточных промежутков, n (%)	ГП (n=8)	Признак отсутствует	1 (12,5)	1 (14)	1) 0 2) 7 3) 0	-
		Невыраженное расширение (ширина <1 лимфоцита)	7 (87,5)	6 (86)		
		Выраженное расширение (ширина ≥1 лимфоцита)	0	0		
	ФИ (n=13)	Признак отсутствует	2 (15)	4 (33)	1) 2 (17) 2) 10 (83) 3) 0	Bhapkar chi-squared = 2,4, p = 0,301
		Невыраженное расширение (ширина <1 лимфоцита)	10 (77)	8 (67)		
		Выраженное расширение (ширина ≥1 лимфоцита)	1 (8)	0		
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			1	0,603		
Эозинофильная инфильтрация, n (%)	ГП (n=8)	Признак отсутствует	7 (87,5)	6 (86)	1) 1 (14) 2) 5 (72) 3) 1 (14)	Bhapkar chi-squared = 0, p = 1
		1-2 клетки	1 (12,5)	1 (14)		
		> 2 клеток	0	0		
	ФИ (n=13)	Признак отсутствует	13	12	1) 0 2) 12 3) 0	-
		1-2 клетки	0	0		
		> 2 клеток	0	0		
Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>			0,381	0,368		
Лейкоцитарная инфильтрация, n (%)	ГП (n=8)	Признак отсутствует	5 (62,5)	5 (71)	1) 2 (29) 2) 4 (57) 3) 1 (14)	Bhapkar chi-squared = 0,35, p = 0,84
		1-2 клетки	3 (37,5)	2 (29)		
		> 2 клеток	0	0		

Продолжение Таблицы 21

	ФИ (n=13)	Признак отсутствует	6 (46)	10 (83)	1) 4 (33)	Bhapkar chi-squared = 6, p = 0,0498
		1-2 клетки	6 (46)	2 (17)	2) 8 (67)	
		> 2 клеток	1 (8)	0	3) 0	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>	0,796	0,603			
Мононуклеарная инфильтрация, n (%)	ГП (n=8)	0-9 клеток	8	7	1) 0	-
		10-30 клеток	0	0	2) 7	
		>30 клеток	0	0	3) 0	
	ФИ (n=13)	0-9 клеток	13	12	1) 0	-
		10-30 клеток	0	0	2) 12	
		>30 клеток	0	0	3) 0	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		1	1		
Базально- клеточная гиперплазия, n (%)	ГП (n=8)	< 15%	8	7	1) 0	-
		15-30%	0	0	2) 7	
		>30%	0	0	3) 0	
	ФИ (n=13)	< 15%	13	12	1) 0	-
		15-30%	0	0	2) 12	
		>30%	0	0	3) 0	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		1	1		
Удлинение сосудисто- стромальных сосочков, n (%)	ГП (n=8)	< 50%	2 (25)	5 (71)	1) 3 (43) 2) 4 (57) 3) 0	Bhapkar chi-squared = 5,25, p = 0,072
		50-75%	6 (75)	2 (29)		
		>75%	0	0		
	ФИ (n=13)	< 50%	7 (54)	6 (50)	1) 0	Bhapkar chi-squared = 1,1, p = 0,577
		50-75%	5 (38)	5 (42)	2) 11 (92)	
		>75%	1 (8)	1 (8)	3) 1	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,264	0,771		

Продолжение Таблицы 21

Гиперемия сосудов собственной пластинки СО, n (%)	ГП (n=8)	Признак отсутствует	2 (25)	3 (43)	1) 3 (43)	Bhapkar chi-squared = 5,25, p = 0,072
		Признак умеренно выражен	2 (25)	3 (43)	2) 4 (57)	
		Признак сильно выражен	4 (50)	1 (14)	3) 0	
	ФИ (n=13)	Признак отсутствует	5 (38,5)	7 (58)	1) 4 (33)	Bhapkar chi-squared = 2,4, p = 0,301
		Признак умеренно выражен	5 (38,5)	3 (25)	2) 7 (58)	
		Признак сильно выражен	3 (23)	2 (17)	3) 1 (8)	
	Статистическая значимость, тест Фишера, <i>p</i>		0,621	0,813		

У пациентов с ФИ отмечалось статистически значимое снижение лейкоцитарной инфильтрации в СО пищевода (0,0498): доля пациентов без инфильтрации увеличилась с 46% до 83%. Отмечалась тенденция к снижению выраженности спонгиоза и ширины межклеточных промежутков в группе ФИ (у 17% пациентов), однако изменения не достигли статистической значимости (0,301). У пациентов с ГП динамика по данным показателям отсутствовала, однако на фоне лечения у данной группы пациентов установлено снижение выраженности удлинения сосудисто-стромальных сосочков и гиперемии сосудов.

Снижение выраженности эозинофильной, мононуклеарной инфильтрации, базально-клеточной гиперплазии в СО пищевода в обеих группах на фоне терапии было статистически незначимым.

4.2.3 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода: экспрессия белков плотных контактов на фоне лечения

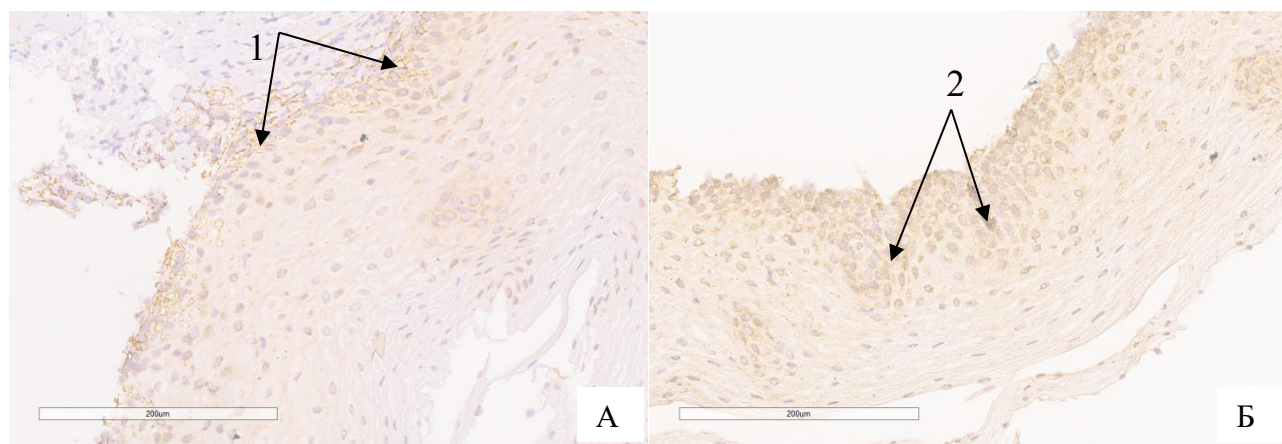
При анализе экспрессии белков плотных контактов у пациентов с ГП и ФИ на фоне стандартной терапии показано, что по всем исследуемым маркерам (клаудин – 1, клаудин – 4, окклюдин) не выявлено статистически значимых различий между группами ГП и ФИ как до, так и после лечения ($p > 0,05$ во всех сравнениях) (Таблица 22, Рисунок 22). Стоит подчеркнуть, что до начала лечения в обеих группах экспрессия каждого из белков плотных контактов уже характеризовалась как выраженная, что подтверждалось интенсивным мембранным окрашиванием (>40% клеток).

Таблица 22 – Экспрессия белков плотных контактов у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения

Показатель	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	Различия между группами
Экспрессия клаудина 1	n=6/5	n=12/11	
До лечения	5,33±1,03	5,5±0,9	0,763

Продолжение Таблицы 22

После лечения	6±0	5,82±0,6	0,59
Абсолютное изменение	0,8±1,1	0,36±0,81	0,407
Относительное изменение	12,5	5,8	0,407
Величина эффекта	0,632	0,426	
Статистическая значимость, p	0,346	0,346	
Экспрессия клаудина 4	n=8/7	n=13/12	
До лечения	5,25±1,04	5,54±0,88	0,518
После лечения	6±0	6±0	-
Абсолютное изменение	0,57±0,98	0,5±0,9	0,91
Относительное изменение	14,3	8,3	0,91
Величина эффекта	0,535	0,500	
Статистическая значимость, p	0,346	0,149	
Экспрессия окклюдина	n=7/6	n=13/12	
До лечения	5,71±0,76	5,38±0,76	0,46
После лечения	6±0	5,5±0,9	0,218
Абсолютное изменение	0±0	0,17±0,58	0,56
Относительное изменение	5	2,1	0,56
Величина эффекта	-	0,289	
Статистическая значимость, p	-	1	



А – до лечения: выраженная иммуногистохимическая реакция (1) экспрессии окклюдина.
 Б – после лечения: выраженная иммуногистохимическая реакция (2) экспрессии окклюдина

Рисунок 22 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода пациента с ГП на фоне лечения: экспрессия окклюдина. Увеличение x200

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время повышенная проницаемость слизисто-эпителиального барьера пищевода рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза НЭРБ. Предположительно, изменение проницаемости барьера, обусловленное в том числе снижением экспрессии белков плотных контактов в мембранах эпителиоцитов, приводит к снижению сопротивляемости СО пищевода, развитию и прогрессированию воспаления, возникновению симптомов. При оценке клинической картины ведущими жалобами выступали изжога и отрыжка умеренно и значительно выраженной степени интенсивности.

При проведении суточной рН-импедансометрии у пациентов с НЭРБ выявлены значимые патологические изменения, включая повышенную кислотную нагрузку (индекс DeMeester = $18,89 \pm 10,8$; % времени с рН <4 = $7,21 \pm 7,66\%$), высокую частоту ГЭР ($97,7 \pm 43,5$ эпизодов) с преобладанием кислых ($54,16 \pm 24,13$) и слабокислых ($43,1 \pm 30,51$) типов, снижение целостности СО (СНБИ = $2,33 \pm 1,55 \Omega$).

Примечательно, что в группе сравнения были зафиксированы более низкие значения СНБИ ($1,99 \pm 1,34$) по сравнению с основной группой ($2,63 \pm 1,7$), что, вероятно, связано с доминированием неагрессивных рефлюксов: слабокислые составляли $47,6 \pm 24,1$, слабощелочные – $9,29 \pm 19,0$.

Полученные данные согласуются с литературными источниками. В частности, согласно результатам исследования, выполненного в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с участием 151 пациента, у лиц с преимущественно щелочным характером рефлюктата интенсивность воспаления не отличалась от группы с преимущественно кислым ГЭР. Однако в первой группе зафиксирована более высокая частота развития кишечной метаплазии пищевода эпителия ($42,9\%$) и дисплазии ($9,5\%$), что указывает на потенциальную связь щелочного рефлюкса с риском структурных изменений слизистой.

Несмотря на то, что ГЭРБ является заболеванием с исходным нарушением двигательной функции пищевода, у пациентов с НЭРБ, в отличие от пациентов с эрозивной формой заболевания, в меньшей степени нарушена моторика пищевода, что было продемонстрировано в диссертационной работе А.С. Трухманова, где детально анализировалась двигательная функция пищевода и НПС при разных фенотипах ГЭРБ [138].

В исследовании В.В. Алферова также показано, что у больных НЭРБ практически все показатели моторики пищевода не отличались от показателей здоровых лиц, а неэффективная моторика пищевода отмечена примерно в 15% случаев [139]. В нашей работе неэффективная перистальтика была выявлена у 50% пациентов с НЭРБ, а давление покоя НПС и ИСДС – показатель, характеризующий двигательную функцию проксимального отдела пищевода, находились в пределах нормальных значений. Эти данные позволяют предположить, что двигательные нарушения играют второстепенную роль в развитии неэрозивной формы ГЭРБ, в отличие от ЭРБ, где моторная дисфункция является ключевым патогенетическим звеном.

При оценке гистологических показателей мы выявили признаки невыраженного эзофагита с минимальными или средне выраженными признаками воспаления. Основными гистологическими маркерами НЭРБ являются умеренный спонгиоз, слабое расширение межклеточных промежутков, а также удлинение стромально-сосудистых сосочков с гиперемией сосудов. Клеточная инфильтрация (эозинофильная, лейкоцитарная, мононуклеарная) выражена минимально.

Таким образом, справедливо утверждение, что повреждение слизистой при НЭРБ не всегда коррелирует с выраженностью кислотного рефлюкса. Низкий СНБИ в группе сравнения, несмотря на меньшую кислотную нагрузку, подчеркивает важность комбинированной диагностики и учета некислотных компонентов рефлюктата. Результаты нашего исследования подтверждают, что у пациентов с НЭРБ наблюдается снижение экспрессии ключевых белков плотных контактов в СО пищевода, наименьшая экспрессия отмечалась для окклюдина, что

в сочетании со сниженным значением СНБИ отражает снижение резистентности СО пищевода.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными научных исследований коллег. В работе E.V.C. Vjörkman и соавт. [26] изучалось влияние компонентов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, таких как желчные соли и трипсин, на барьерную функцию пищевода. Было продемонстрировано, что воздействие высоких концентраций желчных солей приводит к снижению экспрессии клаудина-4 и E-кадгерина. Кроме того, подтверждено, что наличие желчного рефлюктата значительно повышает риск развития ПБ, дисплазии и неоплазии эпителия пищевода. Установлено, что наибольшее повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывает синергизм соляной кислоты, пепсина и желчных кислот [78,140–144]. Это открытие может сменить подход к терапии, смещая акцент с кислотосупрессии на защиту СО и повышение сопротивляемости пищевода к различному характеру рефлюктата.

В ходе исследования пациентам с НЭРБ проводилось лечение одной из двух схем терапии – комплексная терапия ИПП и цитопротектором ребамипидом или монотерапия ИПП. Комбинированная терапия продемонстрировала бóльшую эффективность в снижении ключевых симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИПП. В основной группе, получавшей ИПП и ребамипид, зафиксировано достоверное уменьшение интенсивности изжоги на 59% ($p < 0,001$) и отрыжки на 27% ($p = 0,004$), тогда как в группе сравнения (только ИПП) аналогичные показатели составили 45% ($p = 0,001$) для изжоги и отсутствие значимого улучшения для отрыжки ($p = 0,168$). Сравнительный анализ продемонстрировал превосходство комбинированной терапии над монотерапией ИПП в эффективности снижения интенсивности изжоги (58,1 % против 47,9%). В обеих группах лечение полностью устранило случаи постоянной изжоги, что подтверждает общую клиническую значимость обоих подходов.

Для симптома регургитации, напротив, отсутствовала статистически значимая динамика в обеих группах ($p = 0,174$), что указывает на ограниченное влияние обеих схем терапии на этот симптом. Среди внепищеводных проявлений

в основной группе отмечено умеренное, но значимое снижение интенсивности кашля на 17% ($p = 0,048$), в то время как в группе сравнения улучшения были незначимы. Симптомы слизееобразования в глотке и боль за грудиной не демонстрировали выраженной динамики, что, вероятно, связано с их изначально низкой распространенностью в исследуемой когорте. Полученные данные подтверждают целесообразность добавления ребамипида к стандартной терапии ИПП для усиления контроля над основными проявлениями ГЭРБ.

Наши данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [113,145], демонстрирующих преимущество комбинированной терапии ИПП и ребамипида в улучшении клинической картины и поддержании длительной ремиссии заболевания у пациентов с ГЭРБ. Так, S.J. Hong и соавторы [145] оценивали интенсивность жалоб, таких как изжога, эпигастральная боль, чувство тяжести в эпигастрии и рвота у пациентов с ГЭРБ до и после комбинированной терапии эзомепразолом и ребамипидом в сравнении с монотерапией эзомепразолом. Полученные результаты продемонстрировали более высокую эффективность комбинированной терапии в купировании симптомов ГЭРБ, по сравнению с монотерапией ИПП [78, 102].

В исследовании N. Yoshida и соавт. [113] проведен сравнительный анализ долгосрочных эффектов комбинированной терапии (ИПП + ребамипид) и монотерапии ИПП у пациентов с ГЭРБ после завершения лечения. Согласно данным наблюдения, через 12 месяцев после завершения лечения частота рецидивов клинической симптоматики в группе комбинированной терапии оказалась в 2,5 раза ниже по сравнению с группой монотерапии ИПП. Это подтверждает, что добавление ребамипида к стандартной терапии не только повышает эффективность ИПП в достижении ремиссии, но и обеспечивает пролонгированный клинический эффект, снижая риск обострений в отдаленном периоде.

В работе О.Н. Минушкина [146] изучена эффективность монотерапии ИПП и монотерапии ребамипидом в достижении и поддержании ремиссии при ГЭРБ. Установлено, что обе схемы (ребамипид 300 мг/сут и ИПП в стандартной дозе)

обеспечивали клиническую ремиссию в среднем за 4 недели, а эндоскопическую – за 8 недель. Однако через 48 недель после отмены терапии у 90% пациентов в обеих группах наблюдались рецидивы. При этом применение низкодозовой поддерживающей терапии (омепразол 10 мг/сут или ребамипид 100 мг/сут в течение 8 недель после основного курса) позволило большинству пациентов сохранить ремиссию на протяжении 48 недель наблюдения, с обострениями только клинического характера у трети больных. Таким образом, ребамипид может рассматриваться не только как адъювантный препарат, но и как альтернатива ИПП в рамках стратегии ступенчатой терапии, особенно у пациентов с риском побочных эффектов длительного приема ИПП.

Хотя ИПП признаны «золотым стандартом» терапии НЭРБ, их действие, направленное на подавление секреции соляной кислоты, носит обратимый характер, и, как правило, купирует симптоматику лишь на период приема. После отмены препарата кислотопродукция восстанавливается, что зачастую приводит к восстановлению симптомов [111].

Результаты нашего исследования согласуются с этой закономерностью: у пациентов, получавших монотерапию ИПП, % времени с $\text{pH} < 4$ до и после лечения не показал статистически значимых изменений [111]. В то же время в группе комбинированной терапии (ИПП + ребамипид) было зафиксировано достоверное снижение данного показателя практически в два раза, что свидетельствует о более глубоком и комплексном воздействии на патогенез заболевания.

Важно отметить, что наше исследование стало первым, где были проанализированы функциональные параметры пищевода до и после комбинированной терапии с использованием ребамипида. Основываясь на данных ранее опубликованных работ [38, 113], можно предположить, что снижение % времени с $\text{pH} < 4$ в группе комбинированной терапии обусловлено следующими взаимосвязанными эффектами ребамипида. Противовоспалительное действие препарата на СО желудка и двенадцатиперстной кишки может способствовать нормализации антродуоденальной координации [108, 111, 147]. Это, в свою

очередь, способно положительно влиять на тонус НПС и снижать частоту его преходящих релаксаций – ключевого механизма развития ГЭР.

Отдельный механизм связан со стимуляцией ребамипидом выработки простагландина E_2 [148]. Простагландин E_2 , обладая трофической и модулирующей активностью в отношении гладкомышечных клеток и нейронов мышечно-кишечного сплетения, может улучшать перистальтическую активность пищевода. Это влечет за собой нормализацию объемного клиренса и, как следствие, сокращение времени контакта слизистой оболочки с кислотой.

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений СНБИ в обеих группах ($p > 0,05$), зафиксирована выраженная тенденция к его увеличению. Примечательно, что после завершения терапии значения СНБИ в обеих группах достигли диапазона, соответствующего нормальным физиологическим показателям, что свидетельствует о восстановлении целостности слизисто-эпителиального барьера пищевода.

При оценке влияния терапии на двигательную функцию пищевода показано, что ни комбинированная терапия (ИПП + ребамипид), ни монотерапия ИПП не продемонстрировали значимого воздействия на моторику пищевода (давление НПС, ЛПДС, ИСДС). Статистически значимых различий в динамике показателей между группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех параметров). Важно отметить, что у всех пациентов с НЭРБ исходные показатели моторики пищевода и ПЖП находились в пределах нормы. Это объясняет, почему терапия не повлияла на двигательную активность – нарушения моторики изначально отсутствовали в данной когорте.

Анализируя гистологические параметры СО пищевода, мы выявили значимые различия на фоне проведенной терапии. В основной группе (комбинация ИПП + ребамипид) зарегистрировано статистически значимое снижение эозинофильной инфильтрации ($p = 0,045$) [111]. В группе сравнения (монотерапия ИПП) отмечено выраженное уменьшение гиперемии сосудов ($p = 0,0015$), отражающее снижение сосудистой реакции на патологическое воздействие рефлюктата. В обеих группах наблюдалась положительная динамика в отношении

других маркеров воспаления: уменьшение выраженности спонгиоза, сужение межклеточных промежутков, однако эти изменения не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

При оценке экспрессии белков плотных контактов выявлены принципиальные различия между схемами лечения. Комбинация ИПП и ребамипида значимо повышает экспрессию ключевых белков плотных контактов – клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина ($p < 0,05$), что указывает на восстановление целостности эпителиального барьера и снижение эпителиальной проницаемости. Тогда как в группе монотерапии ИПП статистически значимый эффект был зафиксирован только для экспрессии окклюдина ($p < 0,05$), а уровень клаудинов оставался неизменным ($p > 0,05$), что позволяет предположить то, что ИПП в основном модулируют кислотозависимые процессы, но недостаточно воздействуют на структурные компоненты межклеточных соединений.

Ранее исследования, посвященные изучению динамики комбинированной терапии ИПП и ребамипида на экспрессию белков плотных контактов при рефлюкс-эзофагите, проводились только на животных моделях. Так, в экспериментальных моделях на крысах [38] комбинация ИПП и ребамипида продемонстрировала значимое увеличение экспрессии клаудина – 3 и клаудина – 4 по сравнению с монотерапией ИПП. Таким образом, комбинированная терапия не только поддерживает оптимальный уровень кислотности, но и целенаправленно восстанавливает барьерную функцию СО пищевода, что может снижать риск развития осложнений ГЭРБ [78].

Полученные нами данные демонстрируют положительное влияние комбинированной терапии ИПП и ребамипидом на клиническое течение, морфологические изменения и барьерную функцию СО пищевода у пациентов с НЭРБ. Однако часть показателей, несмотря на тенденцию к улучшению, не достигает статистически значимых различий или нормальных значений после курса лечения. Например, на фоне терапии зафиксировано увеличение экспрессии белков плотных контактов (клаудин-1, клаудин-4, окклюдин) в 1,5–3 раза [111]. При этом лишь у 50% пациентов уровень мембранной экспрессии этих белков

превысил 40%, что указывает на частичную эффективность схемы. Эти результаты позволяют предположить, что для достижения устойчивого восстановления СО пищевода и длительной клинико-морфологической ремиссии требуется увеличение продолжительности терапевтического курса.

Нами впервые была выполнена комплексная оценка клинического течения, функциональных, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с ФИ и ГП. Согласно полученным данным, группа с ФИ отличается более разнообразной симптоматикой (регургитация, боль за грудиной, слизееобразование), менее интенсивной изжогой, но большей распространенностью сопутствующих симптомов.

На основании описанных нами результатов можно сделать следующие выводы: изжога значительно более выражена в группе ГП, чем у пациентов с ФИ; регургитация чаще встречается в группе ФИ, но в целом остается редким симптомом в обеих группах; пациенты с ФИ чаще предъявляют жалобы на отрыжку, но интенсивность симптома менее вариативна; боль за грудиной – редкий симптом, характерный только для группы ФИ; кашель и слизееобразование в глотке чаще регистрировались в группе пациентов с ФИ, однако у большинства пациентов в обеих группах они отсутствуют.

Проведен анализ результатов суточной рН-импедансометрии пищевода и МВР. Показатели % времени с рН <4 и индекс DeMeester в обеих группах находились в пределах референсных значений, что свидетельствует об отсутствии значимого патологического кислотного воздействия на СО пищевода пациентов с функциональными заболеваниями. Статистически значимых различий между группами по этим параметрам не выявлено ($p > 0,05$).

Общее количество ГЭР в обеих группах не превышало патологического уровня. Количество высоких рефлюксов между группами было сопоставимо. Однако ключевым наблюдением стало доминирование слабокислых рефлюксов в обеих группах. Доминирование слабокислых рефлюксов при нормальных показателях % времени с рН <4 может указывать на их потенциальную роль в

патогенезе развития симптомов как при ГП, так и при ФИ, особенно у пациентов с нормальной целостностью СО.

В отличие от результатов исследования E. Savarino и соавт. [121], где у пациентов с ГП зафиксированы более высокие значения % времени с $\text{pH} < 4$, увеличение числа слабокислых ГЭР и высоких рефлюксов по сравнению с ФИ, в настоящей работе значимых межгрупповых различий не обнаружено. Это противоречие может быть связано с различиями в дизайне исследований, размере выборки или методах анализа данных.

Особый интерес представляет анализ СНБИ, отражающего целостность эпителиального барьера СО пищевода. Хотя значения СНБИ в обеих группах соответствовали норме ($>2500 \Omega$), у пациентов с ФИ этот показатель был в 1,5 раза выше ($5,15 \pm 1,34 \Omega$), чем у пациентов с ГП ($3,58 \pm 1,88 \Omega$; $p = 0,057$). Данная тенденция указывает на потенциально более высокую резистентность СО при ФИ, несмотря на сопоставимую кислотную нагрузку. Эти наблюдения согласуются с результатами ранее проведенных исследований [69,128,149], где также продемонстрировано достоверно более низкие значения СНБИ у пациентов с ГП по сравнению с ФИ.

ИСДС и давление покоя НПС в обеих группах находились в пределах нормальных значений. Полученные данные демонстрируют, что моторные и структурные параметры пищевода и ПЖП у пациентов с ГП и ФИ соответствуют норме.

При оценке гистологических маркеров мы выявили, что в обеих группах преобладают слабые структурные изменения (спонгиоз, расширение межклеточных промежутков) при отсутствии воспалительной инфильтрации. Однако, у пациентов с ГП чаще наблюдается удлинение сосочков (75% против 38% при ФИ) и отмечается более выраженная гиперемия сосудов (62,5% против 46%). У пациентов с ФИ структурные изменения менее выражены, что коррелирует с функциональным генезом симптомов.

В отличие от пациентов с НЭРБ, у лиц с функциональными заболеваниями пищевода отмечается нормальная экспрессия белков плотных контактов (клаудина

– 1, клаудина – 4, окклюдина) в слизистой оболочке пищевода. Средние показатели экспрессии маркеров (5,33–5,71 баллов) соответствуют нормальным физиологическим значениям, что отражает принципиальные различия в патогенезе ГП, ФИ и НЭРБ. Данное наблюдение подчеркивает отсутствие прямой корреляции между кислотным воздействием, структурной целостностью слизистой и формированием симптомов при функциональных заболеваниях пищевода.

При анализе влияния стандартной терапии ИПП на течение функциональных заболеваний пищевода получены следующие данные: терапия продемонстрировала высокую эффективность в купировании изжоги в обеих группах, преимущественно в группе ГП, что оправдывает назначение ИПП в качестве терапии первой линии у пациентов с ГП с преимущественным проявлением в виде изжоги [150,151].

Несмотря на статистически значимое снижение интенсивности изжоги в группе ФИ ($p < 0,05$), наблюдаемый эффект, вероятно, в значительной степени обусловлен плацебо-компонентом терапии. Это предположение основывается на том, что применение ИПП при функциональной изжоге, согласно международным консенсусам (Римские критерии IV), не является терапией первой линии и не имеет убедительного патогенетического обоснования, поскольку у таких пациентов, как правило, отсутствует патологическая кислотная экспозиция пищевода [120].

Наши выводы находят подтверждение в исследовании N. De Bortoli и соавт. [152]. В их работе пациенты с типичными симптомами ГЭРБ (изжога и/или регургитация) и отсутствием эрозий по данным ЭГДС были разделены на группы в зависимости от ответа на терапию ИПП [78]. При последующем проведении суточной рН-импедансометрии всем ответившим на лечение было установлено, что из 144 пациентов с положительной реакцией на ИПП лишь у 79 была подтверждена НЭРБ, у 37 диагностирован ГП, а у 28 – ФИ.

Таким образом, пациенты с ГП представляют собой кандидатов для терапии ИПП, в то время как положительный ответ на лечение у части пациентов с ФИ, что также подчеркнуто в статье N. De Bortoli и соавт. [152], с высокой вероятностью объясняется эффектом плацебо, а не истинным патогенетическим действием препаратов.

Для остальных симптомов (реургитация, отрыжка, боль за грудиной) значимых улучшений не выявлено, что может быть связано с их исходно низкой распространенностью или ограниченным влиянием применяемого лечения.

При оценке гистологической динамики на фоне лечения у пациентов с ФИ отмечено значимое снижение лейкоцитарной инфильтрации СО пищевода после терапии (0,0498), однако и до начала терапии у половины пациентов отмечались минимальные изменения данного маркера. У пациентов с ГП терапия ИПП не привела к значимым изменениям ключевых гистологических маркеров (спонгиоз, межклеточные промежутки), однако выявлено снижение выраженности сосудисто-стромальных изменений (удлинение сосочков, гиперемия). Это позволяет предположить, что механизмы симптомообразования при ГП могут быть связаны не только с кислотозависимыми факторами, но и с микроциркуляторными нарушениями, которые частично нивелируются на фоне антисекреторной терапии.

Отсутствие значимого снижения эозинофильной, мононуклеарной инфильтрации и базально-клеточной гиперплазии в обеих группах (несмотря на уменьшение лейкоцитарной инфильтрации при ФИ) ставит вопрос о целесообразности монотерапии ИПП для купирования хронического воспаления в СО пищевода. Полученные результаты согласуются с концепцией о том, что ИПП оказывают преимущественно симптом-модифицирующее, а не патогенетическое действие при функциональных расстройствах.

Сохранная экспрессия белков плотных контактов (клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина) у пациентов с ГП и ФИ до и после терапии ИПП подтверждает, что целостность слизисто-эпителиального барьера не является мишенью для кислотосупрессивного лечения при данных состояниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить ключевую роль нарушения слизисто-эпителиального барьера пищевода в патогенезе НЭРБ и продемонстрировало, что патогенетически обоснованная стратегия лечения пациентов с НЭРБ должна быть направлена не только на подавление кислотной агрессии, но и на восстановление тканевой резистентности СО пищевода.

Несмотря на то, что ИПП остаются золотым стандартом терапии НЭРБ, полученные данные убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности комбинированного подхода, включающего совместное назначение ИПП и эпителиопротективного препарата (ребамипида). У пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечено достоверно более значимое уменьшение выраженности основных симптомов (изжоги, отрыжки, кашля), достижение адекватной кислотосупрессии, регресс воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода и повышение её резистентности за счет усиления экспрессии белков плотных контактов (окклюдина, клаудина-1, клаудина-4). При наличии рефрактерных к монотерапии ИПП форм НЭРБ, а также у пациентов с преобладанием слабокислых и слабощелочных рефлюксов, представляется целесообразным и клинически оправданным рассмотреть раннее назначение комбинированной схемы лечения.

У пациентов с функциональными заболеваниями пищевода (гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой) подтверждено сохранение структурно-функциональной целостности слизисто-эпителиального барьера, что проявляется нормальными значениями среднего ночного базального импеданса и отсутствием значимого снижения экспрессии белков плотных контактов. Эти данные указывают на ведущую роль висцеральной гиперчувствительности, а не структурного повреждения, в патогенезе данных состояний. Пациентам с гиперчувствительным пищеводом может быть рекомендовано назначение ИПП в качестве терапии первой линии для купирования

симптомов, в то время как лечение функциональной изжоги требует преимущественно нейромодулирующих подходов.

Перспективным направлением дальнейших исследований является углубленное изучение возможностей цитопротекции и разработка новых эпителиопротективных препаратов, воздействующих на различные уровни защиты слизистой оболочки пищевода. Применение таких стратегий на ранних стадиях НЭРБ может способствовать прерыванию патогенетического круга, предотвращению хронизации воспаления и снижению риска долгосрочных осложнений.

Таким образом, для достижения стабильной ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью необходима комплексная, персонализированная терапевтическая стратегия, основанная на комбинации антисекреторного и эпителиопротективного эффектов, с учетом индивидуальных особенностей патогенеза и данных современных инструментальных методов диагностики.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) одним из ключевых звеньев патогенеза является нарушение целостности слизисто-эпителиального барьера и снижение резистентности слизистой оболочки (СО) пищевода, что подтверждается снижением экспрессии белков плотных контактов (клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина) и низкими значениями среднего ночного базального импеданса (СНБИ).

2. Для пациентов с НЭРБ характерны умеренные гистологические изменения (спонгиоз, расширение межклеточных промежутков) в СО пищевода. Нарушения моторики пищевода и пищеводно-желудочного перехода (ПЖП)—при НЭРБ выражены в меньшей степени.

3. В группе пациентов, которым проводилась терапия ИПП в сочетании с ребамипидом, отмечается выраженная положительная динамика клинических симптомов, достижение адекватной кислотосупрессии, включая период после окончания терапии, восстановление слизисто-эпителиального барьера, увеличение экспрессии белков плотных контактов (клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина). У пациентов, которые получали только монотерапию ИПП, положительная динамика клинических симптомов и улучшение функционального состояния пищевода менее выражены, значимое повышение экспрессии белков плотных контактов доказано только для окклюдина.

4. Включение в схему терапии пациентов с НЭРБ эпителиопротективного препарата, влияющего на проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, безопасно и более эффективно в сравнении с монотерапией ИПП.

5. У пациентов с гиперчувствительным пищеводом (ГП) и функциональной изжогой (ФИ) отмечается нормальная экспрессия белков плотных контактов (клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина) и нормальные значения СНБИ, что отражает сохранную функцию слизисто-эпителиального барьера. Снижение тканевой резистентности СО пищевода не характерно для ГП и ФИ и не является патогенетическим звеном в развитии данных заболеваний.

6. У пациентов с ФИ и ГП терапия ИПП, будучи эффективной для контроля симптомов (прежде всего изжоги), не оказывает значимого воздействия на гистологические параметры и структурную целостность СО. Это подчеркивает симптом-модифицирующий, а не патогенетический характер ее действия, поскольку целостность слизисто-эпителиального барьера при ГП и ФИ изначально не нарушена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включение в стандартную схему лечения больных НЭРБ эпителиопротективного препарата, повышающего тканевую резистентность, патогенетически обосновано и приводит к уменьшению выраженности жалоб, достижению адекватной кислотосупрессии, уменьшению воспаления в СО и восстановлению слизисто-эпителиального барьера пищевода.

2. Для оценки возможности полного восстановления структурно-функциональной целостности слизистой оболочки пищевода и достижения длительной клинико-морфологической ремиссии при применении комбинированной терапии целесообразно рассмотреть в рамках дальнейших исследований оптимизацию продолжительности лечебного курса, включая анализ зависимости результатов от сроков лечения.

3. Пациентам с гиперчувствительным пищеводом с ведущим симптомом изжоги для достижения клинической ремиссии рекомендовано рассмотреть назначение кислотосупрессивной терапии ИПП в стандартной дозировке в качестве первой линии терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАС – вероятность ассоциации симптомов

ВГ – висцеральная гиперчувствительность

ГП – гиперчувствительный пищевод

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимия

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИСДС – интегральная сократимость дистального сегмента

ЛПДС – латентный период дистального сегмента

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

ПБ – пищевод Баррета

ПЖП – пищеводно-желудочный переход

ПРНПС – преходящие расслабления НПС

СНБИ – средний ночной базальный импеданс

СО – слизистая оболочка

ФИ – функциональная изжога

ФНО – α – фактор некроза опухоли – α

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭоЭ – эозинофильный эзофагит

ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

ASIC – кислото-чувствительные ионные каналы

PAR2 – активируемые протеазами рецепторы 2 типа

TRPV1 – ванилоидные рецепторы первого типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 70–97.
2. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractoriness to Optimal Proton Pump Inhibitor Therapy in Non-Erosive Reflux Disease / M. Ribolsi, M. Cicala, P. Zentilin [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 48, № 10. – P. 1074–1081.
3. El-Serag, H. Systematic Review: Persistent Reflux Symptoms on Proton Pump Inhibitor Therapy in Primary Care and Community Studies / H. El-Serag, A. Becher, R. Jones // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 720–737.
4. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms / S.D. Delshad, C.V. Almario, W.D. Chey [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 5. – P. 1250–1261.
5. Global Prevalence of, and Risk Factors for, Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms: A Meta-Analysis / L.H. Eusebi, R. Ratnakumaran, Y. Yuan [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 430–440.
6. Epidemiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease / E. Savarino, E. Marabotto, G. Bordini [et al.] // *Minerva Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 63, № 3. – P. 175–183.
7. Proton Pump Inhibitor for Non-Erosive Reflux Disease: A Meta-Analysis / J.X. Zhang, M.Y. Ji, J. Song [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19, № 45. – P. 8408–8419.
8. Night-Time Symptoms and Their Impact on Sleep in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Who Have a Partial Response to Proton Pump Inhibitors: A Qualitative Patient Interview Study / A. Rydén, M. Martin, K. Halling [et al.] // *Patient*. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 307–314.

9. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека) / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, И.В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34, № 5. – С. 111–135.
10. Farré, R. Pathophysiology of Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Role for Mucosa Integrity? / R. Farré // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2013. – Vol. 25, № 10. – P. 783–799.
11. Role of Tight Junction Proteins in Gastroesophageal Reflux Disease / K. Mönkemüller, T. Wex, D. Kuester [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 128.
12. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101, № 8. – P. 1900–1920.
13. Laryngopharyngeal Reflux Diagnostics: Review Article / I.B. Angotoeva, A.K. Aylarov, S.Ya. Kosyakov [et al.] // *Meditinskiy Sovet*. – 2021. – Vol. 2021, № 15. – P. 48–57.
14. Clinical Outcomes of Laryngopharyngeal Reflux Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.R. Lechien, S. Saussez, A. Schindler [et al.] // *Laryngoscope*. – 2019. – Vol. 129, № 5. – P. 1174–1187.
15. Update on the Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Systematic Review / H.B. El-Serag, S. Sweet, C.C. Winchester [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 871–880.
16. The Global, Regional, and National Burden of Gastro-Oesophageal Reflux Disease in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / M.A. Dirac, S. Safiri, D. Tsoi [et al.] // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 5, № 6. – P. 561–581.

17. Global, Regional and National Burden of Gastroesophageal Reflux Disease, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study / D. Zhang, S. Liu, Z. Li [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1372–1384.
18. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia: A Meta-Analysis of Population-Based Studies / D.N. Andreev, I.V. Maev, D.S. Bordin [et al.] // *Terapevticheskii Arkhiv*. – 2024. – Vol. 96, № 8. – P. 751–756.
19. Gastro-Oesophageal Reflux Disease / R. Fass, G.E. Boeckxstaens, H. El-Serag [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 55.
20. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group / I.M. Modlin, R.H. Hunt, P. Malfertheiner [et al.] // *Digestion*. – 2009. – Vol. 80, № 2. – P. 74–88.
21. Updates to the Modern Diagnosis of GERD: Lyon Consensus 2.0 / C.P. Gyawali, R. Yadlapati, R. Fass [et al.] // *Gut*. – 2024. – Vol. 73, № 2. – P. 361–371.
22. Esophageal Disorders / Q. Aziz, R. Fass, C.P. Gyawali [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1368–1379.
23. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита / В.Т. Ивашкин, Н.Д. Юшук, И.В. Маев [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 63–83.
24. Clinical and Morphological Features and Functional Parameters in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett’s Esophagus / A.S. Trukhmanov, A.V. Paraskevova, O.A. Storonova [et al.] // *Terapevticheskii Arkhiv*. – 2025. – Vol. 97, № 8. – P. 627–634.
25. Impaired Mucosal Integrity in Proximal Esophagus Is Involved in Development of Proton Pump Inhibitor-Refractory Nonerosive Reflux Disease / K. Norita, K. Asanuma, T. Koike [et al.] // *Digestion*. – 2021. – Vol. 102, № 3. – P. 404–414.
26. Esophageal Barrier Function and Tight Junction Expression in Healthy Subjects and Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Functionality of Esophageal Mucosa Exposed to Bile Salt and Trypsin in Vitro / E.V.C. Björkman, A. Edebo, M. Oltean [et al.]

- al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 48, № 10. – P. 1118–1126.
27. PAR-2 Activation Enhances Weak Acid-Induced ATP Release through TRPV1 and ASIC Sensitization in Human Esophageal Epithelial Cells / L. Wu, T. Oshima, J. Shan [et al.] // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2015. – Vol. 309, № 8. – P. G695–G702.
28. Iyengar, S. The Role of Calcitonin Gene-Related Peptide in Peripheral and Central Pain Mechanisms Including Migraine / S. Iyengar, M.H. Ossipov, K.W. Johnson // *Pain*. – 2017. – Vol. 158, № 4. – P. 543–559.
29. Zelenka, M. Intraneural Injection of Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor-Alpha into Rat Sciatic Nerve at Physiological Doses Induces Signs of Neuropathic Pain / M. Zelenka, M. Schäfers, C. Sommer // *Pain*. – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 257–263.
30. Proteinase-Activated Receptor-2 in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease / A. Kandulski, T. Wex, D. Kuester [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105, № 9. – P. 1934–1943.
31. Role of Nociceptors/Neuropeptides in the Pathogenesis of Visceral Hypersensitivity of Nonerosive Reflux Disease / N. Yoshida, M. Kuroda, T. Suzuki [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2013. – Vol. 58, № 8. – P. 2237–2243.
32. High Expression of Calcitonin Gene-Related Peptide and Substance P in Esophageal Mucosa of Patients with Non-Erosive Reflux Disease / X. Xu, Z. Li, D. Zou [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 53–60.
33. Gastroesophageal Reflux Might Cause Esophagitis Through a Cytokine-Mediated Mechanism Rather Than Caustic Acid Injury / R.F. Souza, X. Huo, V. Mittal [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137, № 5. – P. 1776–1784.
34. Mucosal Pathogenesis in Gastro-Esophageal Reflux Disease / A. Ustaoglu, A. Nguyen, S. Spechler [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2020. – Vol. 32, № 12. – P. 1–9.
35. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P.O. Katz, K.B. Dunbar, F.H. Schnoll-Sussman [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 117, № 1. – P. 27–56.

36. Superficial Esophageal Mucosal Afferent Nerves May Contribute to Reflux Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease / P. Woodland, J.L.S. Ooi, F. Grassi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153, № 5. – P. 1230–1239.
37. Increased TRPV1 Gene Expression in Esophageal Mucosa of Patients with Non-Erosive and Erosive Reflux Disease / M.P.L. Guarino, L. Cheng, J. Ma [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2010. – Vol. 22, № 7. – P. 746–752.
38. Additive Effects of Rebamipide plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease / T.G. Gweon, J.H. Park, B.W. Kim [et al.] // *Gut and Liver*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 46–50.
39. Acid and Weakly Acidic Solutions Impair Mucosal Integrity of Distal Exposed and Proximal Non-Exposed Human Oesophagus / R. Farré, F. Fornari, K. Blondeau [et al.] // *Gut*. – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 164–169.
40. Van Malenstein, H. Esophageal Dilated Intercellular Spaces (DIS) and Nonerosive Reflux Disease / H. van Malenstein, R. Farré, D. Sifrim // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103, № 4. – P. 1021–1028.
41. Dilated Intercellular Spaces and Acid Reflux at the Distal and Proximal Oesophagus in Patients with Non-Erosive Gastro-Oesophageal Reflux Disease / R. Caviglia, M. Ribolsi, M. Gentile [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 629–636.
42. Bile Salts Disrupt Human Esophageal Squamous Epithelial Barrier Function by Modulating Tight Junction Proteins / X. Chen, T. Oshima, J. Shan [et al.] // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2012. – Vol. 303, № 2. – P. 199–208.
43. Enhanced Expression of Interleukin-8 and Activation of Nuclear Factor Kappa-B in Endoscopy-Negative Gastroesophageal Reflux Disease / H. Isomoto, V.A. Saenko, Y. Kanazawa [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 99, № 4. – P. 589–597.

44. The Role of Histology in the Diagnosis of Non-Erosive Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Kataria, D. Rivera, A. Grin [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2023. – Vol. 35, № 12. – P. 1–11.
45. Interleukin-1Beta and Interleukin-8 Expression Correlate with the Histomorphological Changes in Esophageal Mucosa of Patients with Erosive and Non-Erosive Reflux Disease / K. Mönkemüller, T. Wex, D. Kuester [et al.] // *Digestion*. – 2009. – Vol. 79, № 3. – P. 186–195.
46. Impact of Endoscopically Minimal Involvement on IL-8 mRNA Expression in Esophageal Mucosa of Patients with Non-Erosive Reflux Disease / Y. Kanazawa, H. Isomoto, C.-Y. Wen [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 9, № 12. – P. 2801–2804.
47. St-Jacques, B. Peripheral Prostaglandin E2 Prolongs the Sensitization of Nociceptive Dorsal Root Ganglion Neurons Possibly by Facilitating the Synthesis and Anterograde Axonal Trafficking of EP4 Receptors / B. St-Jacques, W. Ma // *Experimental Neurology*. – 2014. – Vol. 261. – P. 354–366.
48. Системный иммунный ответ у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – № 5. – С. 32–38.
49. Евсютина, Ю.В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, резистентной к лечению ингибиторами протонной помпы : специальность 14.01.04. Внутренние болезни : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Евсютина Юлия Викторовна ; Московская медицинская академия имени Ивана Михайловича Сеченова. – Москва, 2015. – 168 с.
50. Isomoto, H. Elevated Levels of Chemokines in Esophageal Mucosa of Patients with Reflux Esophagitis / H. Isomoto // *American Journal of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. 551–556.

51. Barlow, W.J. The Pathogenesis of Heartburn in Nonerosive Reflux Disease: A Unifying Hypothesis / W.J. Barlow, R.C. Orlando // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, № 3. – P. 771–778.
52. Kiecka, A. Proton Pump Inhibitor-Induced Gut Dysbiosis and Immunomodulation: Current Knowledge and Potential Restoration by Probiotics / A. Kiecka, M. Szczepanik // *Pharmacological Reports*. – 2023. – Vol. 75, № 4. – P. 791–804.
53. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review / P.F. Hastrup, W. Thompson, J. Søndergaard [et al.] // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2018. – Vol. 123, № 2. – P. 114–121.
54. ESNM/ANMS Consensus Paper: Diagnosis and Management of Refractory Gastro-Esophageal Reflux Disease / F. Zerbib, A.J. Bredenoord, R. Fass [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2021. – Vol. 33, № 4. – P. 1–25.
55. Refractory Non-Erosive Reflux Disease: Characteristics of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment / A.A. Makushina, A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova [et al.] // *Voprosy Detskoi Dietologii*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 40–50.
56. Guideline to Practice: Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus: An Updated ACG Guideline / N.J. Shaheen, G.W. Falk, P.G. Iyer [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 117, № 8. – P. 1177–1180.
57. Systematic Review with Meta-Analysis: Prevalence of Prior and Concurrent Barrett’s Oesophagus in Oesophageal Adenocarcinoma Patients / M.C. Tan, N. Mansour, D.L. White [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 52, № 1. – P. 20–36.
58. The Potential Role for Impaired Mucosal Integrity in the Generation of Esophageal Pain Using Capsaicin in Humans: An Explorative Study / A.M.E. Alleleyn, D. Keszthelyi, N.F. Rinsma [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 13, № 5. – P. 1–10.
59. Orlando, R.C. Review Article: Oesophageal Mucosal Resistance / R.C. Orlando // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 191–197.

60. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease / C.H. Blevins, P.G. Iyer, M.F. Vela [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 608–617.
61. Storonova, O.A. Esophageal Mucosa Protective Factors at the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease / O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin // *Clinical Perspectives in Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 37–42.
62. Кузнецов, С.Л. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для студентов образовательных организаций высшего профессионального образования / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкамбаров. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : Мед. информ. агентство (МИА), 2016. – 632 с.
63. Hartsock, A. Adherens and Tight Junctions: Structure, Function and Connections to the Actin Cytoskeleton / A. Hartsock, W.J. Nelson // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. – 2008. – Vol. 1778, № 3. – P. 660–669.
64. Electrical Parameters and Ion Species for Active Transport in Human Esophageal Stratified Squamous Epithelium and Barrett’s Specialized Columnar Epithelium / N.A. Tobey, C.M. Argote, X.C. Vanegas [et al.] // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2007. – Vol. 293, № 1. – P. 264–270.
65. Effects of Luminal Hypertonicity on Rabbit Esophageal Epithelium / J.D. Long, E. Marten, N.A. Tobey [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 1997. – Vol. 273, № 3 Pt 1. – P. G647–G654.
66. Woodland, P. Esophageal Mucosal Integrity in Nonerosive Reflux Disease / P. Woodland, D. Sifrim // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 48, № 1. – P. 6–12.
67. Oshima, T. Gastrointestinal Mucosal Barrier Function and Diseases / T. Oshima, H. Miwa // *Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 51, № 8. – P. 768–778.
68. In Vivo Evaluation of Acid-Induced Changes in Oesophageal Mucosa Integrity and Sensitivity in Non-Erosive Reflux Disease / P. Woodland, M. Al-Zinaty, E. Yazaki [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 9. – P. 1256–1261.

69. Esophageal Baseline Impedance Levels in Patients with Pathophysiological Characteristics of Functional Heartburn / I. Martinucci, N. De Bortoli, E. Savarino [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 546–555.
70. Application of Lyon Consensus Criteria for GORD Diagnosis: Evaluation of Conventional and New Impedance-pH Parameters / L. Frazzoni, M. Frazzoni, N. De Bortoli [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71, № 6. – P. 1062–1067.
71. Refinement and Reproducibility of Histologic Criteria for the Assessment of Microscopic Lesions in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: The Esohisto Project / L. Yerian, R. Fiocca, L. Mastracci [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2011. – Vol. 56, № 9. – P. 2656–2665.
72. Development of Consensus Guidelines for the Histologic Recognition of Microscopic Esophagitis in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: The Esohisto Project / R. Fiocca, L. Mastracci, R. Riddell [et al.] // *Human Pathology*. – 2010. – Vol. 41, № 2. – P. 223–231.
73. Altered Localization and Expression of Tight-Junction Proteins in a Rat Model with Chronic Acid Reflux Esophagitis / D. Asaoka, H. Miwa, S. Hirai [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 40, № 8. – P. 781–790.
74. Roles of ZO-1 and Epidermal Growth Factor in Esophageal Epithelial Defense against Acid / M. Okuyama, Y. Fujiwara, T. Tanigawa [et al.] // *Digestion*. – 2007. – Vol. 75, № 2–3. – P. 135–141.
75. Acid Modulates the Squamous Epithelial Barrier Function by Modulating the Localization of Claudins in the Superficial Layers / T. Oshima, J. Koseki, X. Chen [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 22–31.
76. ERK1/2 Participates in Regulating the Expression and Distribution of Tight Junction Proteins in the Process of Reflux Esophagitis / J.C. Tan, W.X. Cui, D. Heng [et al.] // *Journal of Digestive Diseases*. – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 409–418.
77. In Vitro Modelling of Barrier Impairment Associated with Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GERD) / M. Meloni, P. Buratti, F. Carriero [et al.] // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 361–373.

78. Рефрактерная форма неэрозивной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, диагностики и лечения / А.А. Макушина, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 40–50.
79. Occludin Protein Family: Oxidative Stress and Reducing Conditions / I.E. Blasig, C. Bellmann, J. Cording [et al.] // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 1195–1219.
80. Role of E-Cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease / B. Jovov, J. Que, N.A. Tobey [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 1039–1047.
81. Демура, Т. А. Пищевод Барретта как предраковое состояние, особенности экспрессии опухолевых маркеров : специальность 14.00.15 «Патологическая анатомия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Демура Татьяна Александровна; ГОУВПО "Московская медицинская академия". – Москва, 2008. – 102 с.
82. Revisiting the Role of Esophageal Mucosal Dilated Intercellular Spaces in the Diagnosis and Pathophysiology of Heartburn / V. Gorgulu, P. Ergun, S. Kipcak [et al.] // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 436–445.
83. High Intraepithelial Eosinophil Counts in Esophageal Squamous Epithelium Are Not Specific for Eosinophilic Esophagitis in Adults / S. Rodrigo, G. Abboud, D. Oh [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 103, № 2. – P. 435–442.
84. Orlando, R.C. The Integrity of the Esophageal Mucosa. Balance between Offensive and Defensive Mechanisms / R.C. Orlando // Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 873–882.
85. Dilated Intercellular Spaces / A.M. Ravelli, V. Villanacci, N. Ruzzenenti [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 510–515.
86. Critical Role of Stress in Increased Oesophageal Mucosa Permeability and Dilated Intercellular Spaces / R. Farre, R. De Vos, K. Geboes [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 1191–1197.

87. Altered Intercellular Glycoconjugates and Dilated Intercellular Spaces of Esophageal Epithelium in Reflux Disease / E. Solcia, L. Villani, O. Luinetti [et al.] // *Virchows Archiv.* – 2000. – Vol. 436, № 3. – P. 207–216.
88. Acid Challenge to the Human Esophageal Mucosa: Effects on Epithelial Architecture in Health and Disease / M. Bove, M. Vieth, F. Dombrowski [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2005. – Vol. 50, № 8. – P. 1488–1496.
89. Van Malenstein, H. Esophageal Dilated Intercellular Spaces (DIS) and Nonerosive Reflux Disease / H. van Malenstein, R. Farré, D. Sifrim // *American Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 103, № 4. – P. 1021–1028.
90. Esophageal Baseline Impedance Reflects Mucosal Integrity and Predicts Symptomatic Outcome with Proton Pump Inhibitor Treatment / C. Xie, D. Sifrim, Y. Li [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 43–50.
91. Relationship between Salivary Pepsin Concentration and Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease / Y.W. Li, D. Sifrim, C. Xie [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 517–525.
92. Partial Symptom-Response to Proton Pump Inhibitors in Patients with Non-Erosive Reflux Disease or Reflux Oesophagitis – A Post Hoc Analysis of 5796 Patients / P. Bytzer, S. Veldhuyzen Van Zanten, H. Mattsson [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2012. – Vol. 36, № 7. – P. 635–643.
93. Nonerosive Reflux Disease: Clinical Concepts / C.P. Gyawali, D.E. Azagury, W.W. Chan [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2018. – Vol. 1434, № 1. – P. 290–303.
94. Логинов, В. Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы / В. Логинов, О. Минушкин // *Кремлёвская медицина. Клинический вестник.* – 2015. – № 2. – С. 30–33.

95. Ингибиторы протонной помпы: положительные и отрицательные свойства. К 45-летию открытия / А. Осадчук, И. Лоранская, М. Осадчук [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 11. – С. 135–140.
96. Терапия эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюккатом, у пациентов с ИБС / О.Н. Минушкин, А.Г. Шулешова, К.А. Бондарева [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 14. – С. 73–77.
97. Минушкин, О.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты течения и терапевтическая тактика / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский // Медицинский совет. – 2023. – № 23. – С. 178–183.
98. Тактика ведения рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развившейся у пациента после холецистэктомии: клиническое наблюдение / А.М. Осадчук, Н.А. Фадеева, И.Д. Лоранская [и др.] // Фарматека. – 2023. – № 1–2. – С. 79–83.
99. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ / В.О. Кайбышева, О.А. Сторонова, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 4–16.
100. A Common Novel CYP2C19 Gene Variant Causes Ultrarapid Drug Metabolism Relevant for the Drug Response to Proton Pump Inhibitors and Antidepressants / S. Sim, C. Risinger, M. Dahl [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2006. – Vol. 79, № 1. – P. 103–113.
101. Rapid Metabolizer Genotype of CYP2C19 Is a Risk Factor of Being Refractory to Proton Pump Inhibitor Therapy for Reflux Esophagitis / H. Ichikawa, M. Sugimoto, K. Sugimoto [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 716–726.
102. Матошина, И. В. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной формой ГЭРБ: клинические стигмы, маркеры клеточного обновления, повреждения белков плотных контактов и подходы к коррекции : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Матошина Ирина Вячеславовна; ФГБОУ ВО «Омский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Омск, 2021. – 159 с.

103. Omeprazole Blocks Eotaxin-3 Expression by Oesophageal Squamous Cells from Patients with Eosinophilic Oesophagitis and GORD / E. Cheng, X. Zhang, X. Huo [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 6. – P. 824–832.

104. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, И.В. Маев [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 72–93.

105. Механизм действия гастропротектора ребамипида / А.А. Фролова, Т.С. Шиндина, Л.В. Масловский [и др.] // *Главврач*. – 2022. – № 8. – С. 23–25.

106. Mechanism of Hydroxyl Radical Scavenging by Rebamipide: Identification of Mono-hydroxylated Rebamipide as a Major Reaction Product / K. Sakurai, H. Sasabe, T. Koga [et al.] // *Free Radical Research*. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 487–494.

107. Hydroxyl Radical Scavenging by Rebamipide and Related Compounds: Electron Paramagnetic Resonance Study / Y. Naito, T. Yoshikawa, T. Tanigawa [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 1995. – Vol. 18, № 1. – P. 117–123.

108. Naito, Y. Rebamipide: A Gastrointestinal Protective Drug with Pleiotropic Activities / Y. Naito, T. Yoshikawa // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 261–270.

109. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications / T. Arakawa, K. Higuchi, Y. Fujiwara [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2005. – Vol. 50, № 1. – P. 3–11.

110. Гастропротектор «Ребамипид»: обзор механизмов действия и клинического применения / А.А. Фролова, Т.С. Шиндина, Л.В. Масловский [и др.] // *Главврач*. – 2022. – № 4. – С. 11–31.

111. Изменение показателей функционального состояния пищевода на фоне комбинированной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью / А.А. Макушина, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 61–68.
112. Трухманов, А.С. Ребамипид и ингибиторы протонной помпы: преимущества совместного применения / А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 42–51.
113. Management of Recurrence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease: Synergistic Effect of Rebamipide with 15 mg Lansoprazole / N. Yoshida, K. Kamada, N. Tomatsuri [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol. 55, № 12. – P. 3393–3398.
114. Effect of Rebamipide in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease, Including Non-Erosive Reflux Disease: A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study / S.M. Yoon, J.W. Ji, D.H. Kim [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, № 6. – P. S-5.
115. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии / Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, С.В. Оковитый [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 12. – С. 1431–1437.
116. Звяглова, М.Ю. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени / М.Ю. Звяглова, О.В. Князев, А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 2. – С. 104–111.
117. Сторонова, О.А. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов; под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. – Москва : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. – 33 с.
118. Savarino, E. Recent Insights on Functional Heartburn and Reflux Hypersensitivity / E. Savarino, E. Marabotto, V. Savarino // Current Opinion in Gastroenterology. – 2022. – Vol. 38, № 4. – P. 417–422.

119. Aggarwal, P. Reflux Hypersensitivity: How to Approach Diagnosis and Management / P. Aggarwal // *Current Gastroenterology Reports*. – 2020.
120. Fass, R. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review / R. Fass, F. Zerbib, C.P. Gyawali // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 8. – P. 2286–2293.
121. Impedance-pH Reflux Patterns Can Differentiate Non-Erosive Reflux Disease from Functional Heartburn Patients / E. Savarino, P. Zentilin, R. Tutuian [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 159–168.
122. Yamasaki, T. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder / T. Yamasaki, R. Fass // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 495–503.
123. Effects of Antidepressants in Patients With Functional Esophageal Disorders or Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review / P.W. Weijenborg, H.S. de Schepper, A.J.P.M. Smout [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 251–259.
124. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Hypersensitive Esophagus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / N. Viazis, A. Keyoglou, A.K. Kanellopoulos [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 107, № 11. – P. 1662–1667.
125. Comparing Omeprazole with Fluoxetine for Treatment of Patients with Heartburn and Normal Endoscopy Who Failed Once Daily Proton Pump Inhibitors: Double-Blind Placebo-Controlled Trial / M.R. Ostovaneh, B. Saeidi, K. Hajifathalian [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2014. – Vol. 26, № 5. – P. 670–678.
126. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn / S.J. Spechler, J.G. Hunter, K.M. Jones [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1513–1523.
127. Weijenborg, P.W. Esophageal Acid Sensitivity and Mucosal Integrity in Patients with Functional Heartburn / P.W. Weijenborg, A.J.P.M. Smout, A.J. Bredenoord // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2016. – Vol. 28, № 11. – P. 1649–1654.

128. Impairment of Chemical Clearance and Mucosal Integrity Distinguishes Hypersensitive Esophagus from Functional Heartburn / M. Frazzoni, N. de Bortoli, L. Frazzoni [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 444–451.
129. Microscopic Esophagitis Distinguishes Patients with Non-Erosive Reflux Disease from Those with Functional Heartburn / E. Savarino, P. Zentilin, L. Mastracci [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 473–482.
130. Ковалева, А. Л. Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии : специальность 3.1.30. «Гастроэнтерология и диетология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ковалева Александра Леонидовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 166 с.
131. Параскевова, А. В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной цилиндроклеточной метаплазией : специальность 14.01.28 «Гастроэнтерология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Параскевова Анна Владимировна; Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. – Москва 2021. – 99 с.
132. Modern Diagnosis of GERD: The Lyon Consensus / C.P. Gyawali, P.J. Kahrilas, E. Savarino [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, № 7. – P. 1351–1362.
133. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, А.А. Макушина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 35–44.
134. Сторонова, О.А. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 11–23.

135. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 70–97.
136. Оценка частоты клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. А. Карчевский, А. Р. Семуха, А. А. Хвойницкая, О. А. Яковлева // Актуальные проблемы медицины : Сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января 2022 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2022. – С. 117-120.
137. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0 / P.J. Kahrilas, A.J. Bredenoord, M. Fox [et al.] // Neurogastroenterology and Motility. – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 160–174.
138. Трухманов, А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение : специальность 14.00.05 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Трухманов Александр Сергеевич. – Москва, 2008. – 304 с.
139. Алферов, В.В. Нарушение моторной функции пищевода при эрозивной и неэрозивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : специальность 1.14.00.05 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Алферов Виталий Викторович. – Ставрополь, 2008. – 24 с.
140. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett’s Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma / J. Bilski, M. Pinkas, D. Wojcik-Grzybek [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3942.
141. In Barrett’s Epithelial Cells, Weakly Acidic Bile Salt Solutions Cause Oxidative DNA Damage with Response and Repair Mediated by p38 / X. Huo, K.B. Dunbar, X. Zhang [et al.] // American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2020. – Vol. 318, № 3. – P. G464–G478.

142. Bile Acids but Not Acidic Acids Induce Barrett's Esophagus / D. Sun, X. Wang, Z. Gai [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 1384–1392.
143. Сторонова, О.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы / О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, А.А. Макушина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 90–98.
144. Гнутов, А. А. Клинико-морфологические особенности поражения пищевода у пациентов с желчнокаменной болезнью : специальность 3.1.30 «Гастроэнтерология и диетология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Гнутов Александр Александрович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Санкт-Петербург, 2024. – 163 с.
145. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study / S.J. Hong, S.H. Park, J.S. Moon [et al.] // *Gut and Liver*. – 2016. – Vol. 10, № 6. – P. 910–916.
146. Минушкин, О.Н. Как достичь длительной ремиссии у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта? / О.Н. Минушкин // *Медицинский совет*. – 2024. – № 23. – С. 112–117.
147. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 70–99.
148. Haruma, K. Review Article: Clinical Significance of Mucosal-Protective Agents: Acid, Inflammation, Carcinogenesis and Rebamipide / K. Haruma, M. Ito // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2003. – Vol. 18, № s1. – P. 153–159.
149. Sun, Y.M. Role of Esophageal Mean Nocturnal Baseline Impedance and Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave Index in Discriminating Chinese Patients with

Heartburn / Y.M. Sun, Y. Gao, F. Gao // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 515–520.

150. Double Blind Cross-over Placebo Controlled Study of Omeprazole in the Treatment of Patients with Reflux Symptoms and Physiological Levels of Acid Reflux – the “Sensitive Oesophagus” / R.G. Watson, T.C. Tham, B.T. Johnston [et al.] // *Gut*. – 1997. – Vol. 40, № 5. – P. 587–590.

151. Esophageal Reflux Hypersensitivity: Non-GERD or Still GERD? / V. Savarino, E. Marabotto, P. Zentilin [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2020. – Vol. 52, № 12. – P. 1413–1420.

152. Proton Pump Inhibitor Responders Who Are Not Confirmed as GERD Patients with Impedance and pH Monitoring: Who Are They? / N. De Bortoli, I. Martinucci, E. Savarino [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 28–35.

153. Влияние комбинированной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью / А.А. Макушина, А.С. Трухманов, А.Б. Пономарев [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2025. – Т. 35, № 2. – С. 69–82.

154. Сторонова, О.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы / О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, А.А. Макушина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 90–98.

155. Значение среднего ночного базального импеданса и показателей манометрии высокого разрешения в определении прогноза течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Макушина, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 5.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.**ОПРОСНИК ИНТЕНСИВНОСТИ СИМПТОМОВ ПО ШКАЛЕ ЛАЙКЕРТА**

Вам предлагается оценить насколько сильно Вас беспокоили симптомы в течение последних 6 месяцев по 5-балльной шкале.

Внимательно ознакомьтесь с предлагаемыми вариантами ответов и выберите наиболее подходящий, соответствующий Вашей конкретной ситуации. Поставьте знак “X” напротив пункта, наиболее точно отражающего Ваше самочувствие.

1. Как сильно Вас беспокоит изжога? (Под изжогой подразумевается неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки.)

- Отсутствует
- Слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени
- Умеренно выраженный симптом
- Значительно выраженный симптом
- Постоянный симптом

2. Как сильно Вас беспокоит боль за грудиной?

- Отсутствует
- Слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени
- Умеренно выраженный симптом
- Значительно выраженный симптом
- Постоянный симптом

3. Как сильно Вас беспокоит отрыжка?

- Отсутствует
- Слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени
- Умеренно выраженный симптом
- Значительно выраженный симптом
- Постоянный симптом

4. Как сильно Вас беспокоит регургитация? (Под регургитацией подразумевается отрыгивание пищи из пищевода или желудка в ротовую полость без ощущения тошноты и рвоты).

- Отсутствует
- Слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени
- Умеренно выраженный симптом
- Значительно выраженный симптом
- Постоянный симптом

5. Как сильно Вас беспокоит кашель?

- Отсутствует
- Слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени
- Умеренно выраженный симптом
- Значительно выраженный симптом
- Постоянный симптом

6. Как сильно Вас беспокоит слезообразование в глотке?

- Отсутствует
- Слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени
- Умеренно выраженный симптом
- Значительно выраженный симптом
- Постоянный симптом