

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*

Параскевова Анна Владимировна

**Клинико - морфологические характеристики гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезни, осложненной цилиндроклеточной метаплазией**

14.01.28 – Гастроэнтерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Трухманов Александр Сергеевич

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1 Актуальность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной цилиндроклеточной метаплазией.....	11
1.2 Возможности современной диагностики цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода.....	23
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b>	
2.1 Дизайн исследования.....	30
2.2 Характеристика используемых методов исследования.....	32
2.3 Общая характеристика обследуемых больных.....	41
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1 Эзофагогастродуоденоскопия.....	42
3.2 Данные морфологического исследования слизистой оболочки пищевода.....	45
3.3 Демографические данные пациентов, включенных в исследование.....	49
3.4 Сравнительная характеристика клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и без цилиндроклеточной метаплазии.....	51
3.5 Функциональные показатели пищевода по данным манометрии пищевода высокого разрешения и 24-часовой рН-импедансометрии.....	54
3.6 Результаты исследования фенотипа макрофагов крови пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и без цилиндроклеточной метаплазии.....	62

3.7 Результаты анализа фенотипа перитонеальных макрофагов мышей рода C57/BL6 после воздействия на них человеческого гастроэзофагеального рефлюктата.....	64
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....</b>	<b>70</b>
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>75</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>84</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>86</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>87</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>88</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>101</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы:** развитие цилиндрического метаплазированного (ЦКМ) эпителия в слизистой оболочке пищевода – это одно из осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Выделяют три типа ЦКМ эпителия пищевода: кардиальный желудочный, фундальный желудочный и кишечный (специализированный цилиндрический) [1]. Состояние, при котором многослойный плоский эпителий пищевода замещается метаплазированным цилиндрическим кишечного типа, называется пищеводом Баррета (ПБ). Кишечная метаплазия – это единственный тип цилиндрического эпителия пищевода, который, согласно современным гастроэнтерологическим руководствам, предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода, развивающейся из очагов дисплазии метаплазированного эпителия [1, 2, 3]. В последние десятилетия наблюдается заметный рост заболеваемости аденокарциномой в большинстве стран мира. Распространенность цилиндроклеточной метаплазии (ЦКМ) эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ составляет 10-15% [4].

В соответствии с опубликованными ранее данными на тип цилиндроклеточной метаплазии плоского эпителия пищевода в значительной степени влияет характер действующего рефлюктата. Патологический рефлюктат кроме соляной кислоты и пепсина может содержать конъюгированные и деконъюгированные желчные кислоты, которые попадают в пищевод при дуоденогастроэзофагельном рефлюксе [5, 6]. Для определения кислотности гастроэзофагеального рефлюктата используется современный метод диагностики – 24-часовая рН-импедансометрия, применение которой позволяет идентифицировать не только кислые, но и слабокислые, и слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) [4, 7]. Этот метод диагностики также используют для определения физического состояния рефлюктата (газ, жидкость) и клиренса болюса, попавшего в пищевод при ГЭР, что немаловажно, так как степень и продолжительность

воздействия рефлюктата на слизистую оболочку эпителия пищевода ассоциированы с возможностью развития ЦКМ [4, 8]. Определение характера ГЭР влияет на подбор лекарственных средств и эффективность консервативной терапии ГЭРБ.

В основе развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как и многих других заболеваний, лежит патологический процесс воспаления, основными медиаторами которого являются цитокины – пептидные молекулы, секретируемые лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, эндотелиальными и другими типами клеток. Совсем недавно стали изучать влияние типа иммунного ответа (провоспалительный или противовоспалительный) на развитие той или иной формы ГЭРБ (неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит или ГЭРБ, осложненная цилиндроклеточной метаплазией эпителия пищевода). Современные исследования демонстрируют, что у пациентов с пищеводом Баррета и рефрактерной формой ГЭРБ преобладает экспрессия цитокинов противовоспалительного Th2-типа над экспрессией цитокинов провоспалительного Th1-типа иммунного ответа. При этом цитокиновый профиль больных при ГЭРБ на сегодняшний день изучен недостаточно [9, 10, 11].

До настоящего времени остаются не до конца решенными механизмы формирования различных форм ГЭРБ: неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, пищевод Баррета. Вот почему целесообразно дальнейшее более детальное изучение патогенеза рефлюкс-эзофагита.

**Цель исследования:** на основании оценки клинических данных, морфологических и функциональных методов диагностики изучить и оптимизировать тактику ведения пациентов с ГЭРБ в целях предотвращения развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить особенности клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ плоского эпителия пищевода.

2. На основании анализа данных 24-часовой рН-импедансометрии изучить характер рефлюктата у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ плоского эпителия пищевода.

3. Провести анализ основных характеристик двигательной функции пищевода с использованием манометрии высокого разрешения у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ плоского эпителия пищевода.

4. Исследовать тип иммунного ответа организма у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ плоского эпителия пищевода.

5. Определить фенотип перитонеальных макрофагов мышей после воздействия на них человеческого гастроэзофагеального рефлюктата.

Исследование, выполненное в рамках данной работы, являлось проспективным, экспериментальным.

Объект исследования – человек.

Количество наблюдений – 65.

**Методики исследования:**

1) физикальное обследование пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, и пациентов с ГЭРБ без ЦКМ, изучение жалоб, анамнеза основного заболевания;

2) исследование анализов крови на RW, ВИЧ, HbsAg, анти-HCV;

3) эзофагогастродуоденоскопия с биопсией пищевода;

4) морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки

пищевода;

5) манометрия пищевода высокого разрешения;

6) 24-часовая рН-импедансометрия;

7) изучение фенотипа макрофагов крови пациентов, включенных в исследование;

8) определение фенотипа перитонеальных макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 *in vitro* после воздействия на них человеческого гастроэзофагеального рефлюктата.

### **Научная новизна**

Впервые изучены особенности двигательной функции пищевода и химические свойства рефлюктата, приводящие у пациентов с ГЭРБ к развитию цилиндроклеточной метаплазии, а также клинические, эндоскопические и гистологические особенности ГЭРБ у этих больных.

Впервые определен фенотип макрофагов крови у больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и ГЭРБ без ЦКМ.

Впервые на экспериментальном этапе были выявлены взаимосвязи между характером гастроэзофагеального рефлюктата и фенотипом перитонеальных макрофагов мышей.

### **Научно-практическая значимость:**

В ходе проведенного исследования нами были выявлены клинические, эндоскопические, гистологические и функциональные особенности у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией. Внесен вклад в современное понимание зависимости типа иммунного ответа и течения ГЭРБ, что необходимо учитывать при подборе персонализированной терапии для предотвращения развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода.

### **Внедрение результатов исследования в практику:**

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в лечебном процессе гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №2 Клиники пропедевтики

внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение манометрии пищевода высокого разрешения позволяет определить давление покоя нижнего пищеводного сфинктера, оценить эффективность перистальтики грудного отдела пищевода, выявить аксиальную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. У больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, низкое давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (ДП НПС), неэффективная перистальтика грудного отдела пищевода (снижение интегральной сократимости дистального сегмента, ИСДС) и наличие аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) встречаются чаще, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ, что позволяет считать выявление по данным манометрии низкого ДП НПС, снижение ИСДС и ГПОД у больных ГЭРБ предиктором развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода.
2. По данным 24-часовой рН-импедансометрии увеличение количества кислых гастроэзофагельных рефлюксов, % времени с рН <4.0, индекса DeMeester у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, является более выраженным, чем у больных ГЭРБ без ЦКМ, что позволяет считать их фактором риска развития метаплазии эпителия пищевода. Замедление пищеводного клиренса в сочетании с неэффективной перистальтикой пищевода также является предиктором развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода.
3. Определение типа иммунного ответа у больных ГЭРБ с помощью анализа рецепторного фенотипа макрофагов крови (CD25 и CD80 – поверхностно-рецепторных маркеров, характерных для Th1-провоспалительного, CD163 и CD206 – характерных для Th2-противовоспалительного типа иммунного ответа) выявило преобладание у



пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, по сравнению с пациентами с ГЭРБ без ЦКМ CD25 поверхностных рецепторов, характерных для провоспалительного типа иммунного ответа.

4. Воздействие на перитонеальные макрофаги мышей генетической линии C57/BL6 слабощелочным гастроэзофагеальным рефлюктом приводило к увеличению продукции противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и уменьшению продукции провоспалительных: ИЛ (интерлейкин)-8, ФНО (фактор некроза опухоли)- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ , что свидетельствует о возможном влиянии характера гастроэзофагеального рефлюктата на тип иммунного ответа.

### **Личный вклад автора**

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы автором лично. Параскевова А.В. освоила методику проведения 24-часовой рН-импедансометрии, принимала участие в заборе гастроэзофагеального рефлюктата при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), в оценке изменений слизистой оболочки пищевода при гистологическом исследовании биоптатов, используя морфологические рекомендации, принятые в 2004-2005 гг. (Esohisto project (Yerian L. et al., 2011)). Для забора пищеводной слизи и желудочного содержимого был спроектирован и изготовлен специальный зонд, на который получен Патент РФ на полезную модель № 179203 с приоритетом от 08.12.2016 (Приложение А). Статистическая обработка полученных результатов была проведена автором лично.

### **Апробация работы**

Апробация диссертационной работы была проведена на научной конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 1 февраля 2021 года.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017 г.), XXIV Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2018 г.), 26-ой Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Вена, 2018 г.), 27-й Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Барселона, 2019 г.), научно-практической монотематической конференции «Пищевод 2019. Моторика, защита слизистой оболочки, канцерпревенция», научно-практической монотематической конференции «Желудок 2019. Метаболическая организация функций желудка».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

По своим материалам и методам, основным результатам исследования диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 14.01.28 Гастроэнтерология.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 10 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 1 – в Scopus Q3.

### **Объем и структура диссертации**

Материалы диссертационной работы изложены на 103 страницах машинописного текста. Диссертация включает в себя: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, полученные собственные результаты и их обсуждение, выводы, а также практические рекомендации. Библиографический список представлен 108 источниками литературы, из которых 27 отечественных и 81 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 16 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Актуальность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной цилиндроклеточной метаплазией

Цилиндроклеточная метаплазия (ЦКМ) многослойного плоского эпителия слизистой оболочки пищевода – это одно из осложнений длительного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [12,13]. Развитию эпителия кишечного типа дистального отдела пищевода, согласно большинству современных гастроэнтерологических руководств, дано определение: пищевод Баррета (ПБ). Кишечная метаплазия – это единственный тип метаплазированного цилиндрического эпителия, предрасполагающий к развитию аденокарциномы пищевода. Согласно современным данным частота развития аденокарциномы пищевода у пациентов с пищеводом Баррета составляет от 3 до 17 человек на 1000 населения в год [14].

Распространенность цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью составляет 10-15%, при этом она остается недостаточно изученной, что обуславливает повышенный интерес к изучению этого вопроса в дальнейшем [15]. Распространенность ПБ в Соединенных Штатах Америки и Канаде составляет от 1.6% до 6.8%, в странах Европы – от 1.6-2.0% (Швеция, Финляндия) до 4.6-4.9% (Германия, Великобритания) [15]. В Великобритании распространенность ЦКМ эпителия пищевода среди мужчин с ГЭРБ увеличивается от 0,16% в 30 лет до 4,89% в возрасте старше 70 лет, а среди женщин к 70 годам она составляет до 3.75% [16]. В России частота выявления ПБ у пациентов с рефлюкс-эзофагитом составляет до 8% [1].

В одном из крупных ретроспективных исследований были проанализированы результаты эзофагогастродуоденоскопий пациентов с функциональной диспепсией (n=24384) за период с 2007 по 2011 года. ЦКМ слизистой оболочки эпителия пищевода была выявлена в 1.1% случаев

(n=270), среди них у мужчин в возрасте 46-60 лет ЦКМ пищевода составила 56.3% случаев, а у женщин – 43.7%. Эрозивный эзофагит был диагностирован у 121 больного с цилиндроклеточной метаплазией эпителия слизистой оболочки пищевода (44.8%), при этом эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации (LA) был выявлен у 66 пациентов (24.4%), эзофагит степени В по LA – у 32 (11.8%), эзофагит степени С по LA - у 16 (6%), эзофагит степени D по LA – у 7 (2.6%). Различия между мужчинами и женщинами с эрозивным эзофагитом статистически достоверной значимости не достигли [17].

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в мире составляет от 8 до 33%, при этом заболеваемость имеет тенденцию к росту [4, 18]. Выявляемость ПБ у пациентов с рефлюкс-эзофагитом составляет от 5 до 30% (в среднем около 8%) [1]. Наличие в литературе данных о распространенности ПБ у больных с ГЭРБ и рост клинической значимости данной патологии делают необходимым более тщательное исследование данной проблемы.

Нормальная слизистая оболочка пищевода представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием толщиной 200-300 мкм. Эпителий пищевода является динамичной тканью с высокой степенью обновления под воздействием генетического сигнала клетки-предшественника базального слоя неороговевающего эпителия [19]. В стенке пищевода различают слизистую, подслизистую, мышечную и наружную оболочки. Под многослойным плоским неороговевающим эпителием расположена рыхлая соединительная ткань собственного слоя слизистой оболочки, представленная тонкофибриллярной соединительной тканью. В стенке пищевода хорошо выражен мышечный слой. Для подслизистой оболочки характерны многочисленные секреторные отделы слизистых желез.

Развитие цилиндроклеточной метаплазии в слизистой оболочке эпителия пищевода в настоящее время связывают с многоступенчатым процессом нарушения дифференцировки стволовых клеток многослойного

плоского неороговевающего эпителия под воздействием патологического гастроэзофагеального рефлюктата на фоне хронического рефлюкс-эзофагита. Выделяют три типа ЦКМ эпителия пищевода: кардиальный, фундальный и специализированный кишечный типы [1, 20, 21].

Метаплазированный эпителий пищевода желудочного типа – это активный цилиндрический эпителий, который реагирует на повторяющееся повреждающее действие патологического ГЭР. При гистологическом исследовании биоптатов пищевода с желудочной метаплазией выделяют кардиальный и фундальный типы метаплазии [21].

Наличие кардиальной метаплазии в дистальном сегменте пищевода – это признак гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В свою очередь, размер очага метаплазии кардиального типа напрямую коррелирует с тяжестью течения ГЭРБ.

Цилиндроклеточную метаплазию эпителия пищевода впервые описал британский хирург N. Barrett в 1950 г., ошибочно назвав метаплазированным эпителий врожденного укороченного пищевода. В 1906 г. W. Tileston описал ЦКМ эпителия слизистой оболочки пищевода как «пептическую язву пищевода». Длительное время развитие ПБ связывали с особенностями нарушений эмбриогенеза. В ходе дальнейших исследований было признано, что цилиндроклеточная трансформация эпителия пищевода – это осложнение ГЭРБ, развивающееся в ответ на воздействие ГЭР на эпителиальные стволовые клетки-предшественники взрослого человека. Это, в свою очередь, приводит к смене генетического сигнала и вызывает развитие метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода. Таким образом, пролиферация и дифференцировка клеток эпителия пищевода изменяется вследствие хронического воспаления, вызванного воздействием патологического дуоденогастроэзофагеального рефлюктата [22, 23, 24].

В 1976 г. в исследовании A. Paull и соавторов при гистологическом исследовании биоптатов эпителия слизистой оболочки пищевода, содержащих метаплазированные очаги, были выявлены три типа метаплазии:

кардиальный, фундальный желудочные типы и специализированный кишечный. В связи с этим было предположено, что многослойный плоский эпителий пищевода не сразу переходит в интестинальный с бокаловидными клетками, а посредством трансформации в кардиальный тип метаплазии слизистой оболочки [25]. Продолжительное воздействие патологического гастроэзофагеального рефлюктата на слизистую оболочку с очагами кардиальной метаплазии может приводить к появлению париетальных клеток и трансформации слизистой в кислотопродуцирующую [26].

При морфологическом исследовании эпителия пищевода пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, в биоптатах кроме метаплазированного эпителия выявляют признаки рефлюкс-эзофагита, а именно: инфильтрацию воспалительными элементами (эозинофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками), расширение межклеточных пространств и полнокровие сосудов сосочков собственной пластинки слизистой оболочки пищевода, гиперплазию базальных клеток, склероз базальной мембраны и удлинение сосочков относительно толщины эпителия [27].

Фундальная метаплазия эпителия пищевода - это еще один тип желудочной метаплазии, который представлен эпителием, содержащим железы из слизистых и париетальных клеток. Трансформация кардиальной метаплазии эпителия пищевода в фундальную обусловлена изменением генетического сигнала дифференцировки стволовых клеток под действием гастроэзофагеального рефлюктата [26].

Появление в метаплазированном эпителии желудочного типа бокаловидных клеток ведет к развитию кишечной метаплазии. На настоящий момент специализированный интестинальный эпителий – это единственный тип цилиндроклеточной метаплазии, отличающийся наиболее высоким риском развития аденокарциномы пищевода [1, 28].

Повышенный риск малигнизации связан с продукцией сиало- и сульфомуцинов в метаплазированных участках эпителия пищевода. Муцины – высокомолекулярные гликопротеины, регулирующие рост и

дифференцировку клеток. В нормальном эпителии пищевода при иммуногистохимическом исследовании секрецию муцинов MUC-2 и MUC-5AC не выявляют. В то время как, эпителий желудка (тело и антральный отдел) в норме экспрессирует MUC-5AC. Бокаловидные клетки, определяющиеся в эпителии пищевода при кишечном типе метаплазии, обладают высокой активностью экспрессии MUC-2. Иммуногистохимические исследования эпителия пищевода при аденокарциноме пищевода продемонстрировали высокий уровень экспрессии MUC-2. Это подтверждает, что специализированный цилиндрический эпителий, содержащий бокаловидные клетки, в отличие от желудочного типа метаплазии обладает высоким потенциалом малигнизации [29].

В то же время существуют исследования, по данным которых любой тип цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода обладает риском развития аденокарциномы пищевода [29, 30, 31]. Так, в исследовании Kelty с соавторами было показано, что аденокарцинома развивалась в равной степени как из кишечного, так и из желудочного типа метаплазированного эпителия пищевода (4.5% и 3.6% соответственно) [31].

В другом ретроспективном исследовании Takubo с соавторами, проанализировав результаты гистологического исследования 141 биоптатов с аденокарциномой пищевода при иммуногистохимическом исследовании, выявили, что 113 биоптатов пищевода содержали в себе очаги цилиндроклеточной метаплазии, включая желудочную (кардиальная, фундальная) и кишечную. Участки аденокарциномы пищевода размером менее 2.0 см в 70% случаев содержали в себе признаки только желудочной метаплазии эпителия. Данное исследование демонстрировало, что желудочная метаплазия эпителия пищевода также обладает высоким риском малигнизации [29].

Согласно современным рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов, желудочная метаплазия эпителия также является фактором риска развития аденокарциномы пищевода. По их мнению, ПБ –

это заболевание, характеризующееся изменением слизистой оболочки пищевода, при котором нормальный многослойный плоский эпителий замещается метаплазированным цилиндрическим эпителием, включая желудочный [32].

Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация к факторам риска развития аденокарциномы пищевода относит ПБ, выделяя его как факультативное предраковое заболевание. Данным термином принято обозначать состояние, при котором происходит замещение многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим кишечного типа [1].

В исследовании, проведенное S. Bhat и соавторами, было включено 8522 пациента с цилиндрической метаплазией эпителия пищевода. Из них, у больных с желудочной метаплазией аденокарцинома пищевода была выявлена в 0.07% случаев, что достоверно ниже, чем у больных с кишечной метаплазией - 0.38% ( $p < 0.001$ ) [33]. Результаты исследований Chandrasoma и Westerhoff также продемонстрировали, что риском развития дисплазии эпителия пищевода и малигнизации обладает только кишечный тип метаплазии, содержащий бокаловидные клетки [34, 35].

Размеры очагов ЦКМ эпителия слизистой оболочки пищевода могут быть различной протяженности, от ультракоротких, которые не определяются макроскопически при эндоскопическом исследовании, до коротких (менее 3 см) и длинных (более 3 см) сегментов [36].

Факторы, влияющие на развитие метаплазии эпителия пищевода, до конца не изучены. Одним из основных факторов риска развития и прогрессирования метаплазии эпителия пищевода в дисплазию и аденокарциному является длительный анамнез ГЭРБ. Только у 10% пациентов с рефлюкс-эзофагитом при проведении эзофагогастродуоденоскопии выявляют ПБ [37]. В исследовании, проведенное Balasubramanian G. в 2012г., было включено 1058 пациентов с ГЭРБ для оценки факторов риска развития цилиндрической метаплазии эпителия пищевода. Результаты работы продемонстрировали наличие ЦКМ у



23.3% больных с ГЭРБ, при этом у 14.1% из них была диагностирована кишечная метаплазия. Мультифакторный анализ показал, что анамнез изжоги 5 и более лет (ОШ=1.50; 95% ДИ 1.07-2.09), а также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ОШ=2.07; 95% ДИ 1.50-2.87) являются независимыми факторами риска развития ЦКМ эпителия слизистой оболочки пищевода [38, 39].

Характерные клинические признаки ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, отсутствуют. При этом некоторые авторы отмечают, что пациенты с рефлюкс-эзофагитом, осложненным ЦКМ, предъявляют жалобы на изжогу значительно реже, чем пациенты с ГЭРБ без ЦКМ. Специализированный цилиндрический эпителий кишечного типа обладает более высокой устойчивостью к повреждающему действию патологического гастроэзофагеального рефлюктата по сравнению с многослойным плоским эпителием пищевода [40, 41].

Избыточная масса тела способствует увеличению количества патологических ГЭР в пищевод, что обусловлено повышением внутрибрюшного давления. В метаанализе, проведенном А.Н. Merry и соавторами, было продемонстрировано, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) – это фактор риска развития аденокарциномы пищевода. Коэффициент заболеваемости аденокарциномой пищевода в группе пациентов с ИМТ от 25.0 до 29.9 кг/м<sup>2</sup> (ОШ=1.40; 95% ДИ 0.95-2.04) был ниже, чем в группе с ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ=3.96; 95% ДИ 2.27-6.88) [42].

В исследование, проведенное В.С. Jacobson в 2009 году, была включена 261 женщина с кишечной цилиндроклеточной метаплазией эпителия пищевода и повышенным ИМТ. Контрольную группу составили 80 женщин с многослойным плоским эпителием слизистой оболочки пищевода без очагов метаплазии и нормальным ИМТ. При многофакторном анализе было выявлено, что частота развития кишечной метаплазии у женщин с нормальным ИМТ (20.0-24.9 кг/м<sup>2</sup>) и повышенным ИМТ (25.0-29.9 кг/м<sup>2</sup>) не отличалась. При этом в группе женщин с ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с

группой контроля было выявлено увеличение риска развития кишечной метаплазии (ОШ=1,52; 95% ДИ 1,02–2,28). Таким образом, в ходе данного исследования была продемонстрирована взаимосвязь между ИМТ и развитием кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода [43].

К еще одному фактору риска развития аденокарциномы пищевода относят курение. Ранее проведенные исследования показали, что никотин, приводя к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера, увеличивает количество патологических гастроэзофагеальных рефлюксов и продолжительность экспозиции рефлюктата [44]. Однако M.R. Gray показал, что курение не оказывает влияние на тяжесть течения рефлюкс-эзофагита. В ходе данной работы были исследованы пациенты с тяжелым эзофагитом (n = 24), ПБ (n = 58) и аденокарциномой пищевода (n = 23). Значимых различий по полу и возрасту между группами выявлено не было. Медиана пачка/лет у больных с ПБ составила 15.0 [2.0; 60.0], что было меньше, чем у больных с тяжелым эзофагитом - 45.5 [5.0; 150.0] (p <0.01) и аденокарциномой пищевода - 55.25 [4.0; 200.0] (p<0.001) [45].

Кроме повышенного ИМТ и курения, еще одним фактором риска развития пищевода Баррета является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). В работе, проведенной J. Andrici и соавторами, была выявлена взаимосвязь между размерами очага кишечной метаплазии и наличием ГПОД (ОШ=3.94; 95% ДИ 3.02–5.13). Наиболее выраженная связь была определена между длинным сегментом ПБ и ГПОД (ОШ=12.67; 95% ДИ 8.33–19.25). Результаты этого исследования демонстрируют связь кишечной метаплазии эпителия пищевода с ГПОД [46].

ГПОД – состояние, при котором происходит смещение абдоминального сегмента пищевода, кардии и верхнего отдела желудка через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость, что, в свою очередь, нарушает нормальный анатомо-физиологический механизм

антирефлюксного барьера, сдерживающего патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [47, 48].

Не менее важную роль в развитии ЦКМ эпителия слизистой оболочки пищевода имеют нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и факторов защиты слизистой оболочки пищевода [49].

С целью исследования двигательной функции пищевода врачи используют такой современный метод диагностики, как манометрия пищевода высокого разрешения, позволяющий определить давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (ДП НПС), а также преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). ПРНПС представляют собой снижение ДП НПС менее 5 мм рт. ст., возникающее вне связи с глотком, и расслабление ножек диафрагмы, сохраняющиеся в среднем до 10–15 с [48].

В исследовании, проведенном A.J. Cameron, было выявлено, что ГПОД размерами более 2 см была диагностирована у 96% пациентов с ПБ (n=46), у 42% (n=103) здоровых добровольцев ( $p < 0.001$ ) и у 72% (n=18) больных с коротким сегментом ПБ ( $p < 0.05$ ) при сравнении с контрольной группой [50].

Нарушения двигательной функции пищевода (дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод и отсутствие сокращений) также влияют на развитие ГЭРБ и ее осложнений в виде развития метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода [51].

При рефлюкс-эзофагите повреждение слизистой оболочки пищевода может быть результатом воздействия различных типов рефлюктатов (кислого, слабокислого или слабощелочного). В ходе исследования M.F. Vaezi и J.E. Richter было продемонстрировано, что у пациентов с осложненным течением ГЭРБ были выявлены как кислые, так и слабокислые, и слабощелочные ГЭР. При этом кислые рефлюксы преобладали у больных с осложненным течением ГЭРБ (n=11), по сравнению с пациентами с неосложненной ГЭРБ (n=9) и здоровыми добровольцами (n=12). Выявленные

осложнения в группе пациентов с ГЭРБ были обусловлены синергизмом действия соляной и желчных кислот на эпителий пищевода ( $p < 0.05$ ) [52].

Патологический дуоденогастроэзофагеальный рефлюктат вызывает воспалительные изменения в многослойном плоском эпителии пищевода. Несмотря на уже существующие данные о том, что цилиндроклеточная метаплазия эпителия пищевода развивается в ответ на длительное воздействие патологического дуоденогастроэзофагеального рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, остается не до конца ясным, почему ЦКМ развивается не у всех пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Существуют клинические и экспериментальные исследования, демонстрирующие влияние типа иммунного ответа на развитие метаплазии [53].

Современные исследования демонстрируют, что воспалительные изменения в любом органе осуществляются посредством активации воспалительных медиаторов. К ним относятся vasoактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, липидные медиаторы, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста и хемокины. Существуют множественные исследования цитокиновых профилей при различных хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз или воспалительные заболевания кишечника. Наиболее изученными цитокинами при ГЭРБ являются такие провоспалительные, как интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и такие противовоспалительные, как ИЛ-4, ИЛ-10 [54].

В работе R.C. Fitzgerald и соавторов было продемонстрировано, что наличие желчных кислот в составе гастроэзофагеального рефлюктата у пациентов с пищеводом Баррета приводило к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ . В то же время в дистальном метаплазированном сегменте пищевода отмечалось увеличение экспрессии и противовоспалительного цитокина, ИЛ-10. Секрция ИЛ-10, приводила к активации Th2-противовоспалительного типа иммунного ответа, а в дальнейшем к развитию процессов канцерогенеза [10].

Цитокины – небольшие пептидные молекулы, являющиеся медиаторами клеточных коммуникаций. Их секретируют различные клетки. Медиаторы воспаления могут действовать как местно на клетки, находящиеся в непосредственном контакте с клеткой продуцентом (паракринно), так и аутокринно. Цитокины - это медиаторы врожденного и адаптивного иммунного ответа [55].

По механизму действия выделяют провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН и др.) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.) цитокины. По типу иммунного ответа их делят на регулирующие клеточный Th1- и гуморальный Th2-типы иммунного ответа. Медиаторы воспаления могут действовать как согласованно, усиливая секрецию друг друга, так и путем антагонистического механизма действия [56].

Кроме макрофагов цитокины продуцируются также лимфоцитами, гранулоцитами, ретикулярными фибробластами и эндотелиальными клетками. Под воздействием различных факторов макрофаги могут изменять свой фенотип (такой феномен называется функциональной пластичностью макрофагов). В современных обзорах макрофаги принято делить на провоспалительные M1 и противовоспалительные M2, что соответствует классификации активированных Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 типы, подчеркивая связь макрофагов определенного фенотипа с реализацией соответствующего типа иммунного ответа [54].

Интерферон (ИФН)- $\gamma$  способствует активации макрофагов по провоспалительному M1-типу, что ведет к увеличению продукции фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1, ИЛ-12. В свою очередь ИЛ-4 способствует активации M2-макрофагов, которые секретируют в высокой концентрации противовоспалительные цитокины и в низкой – провоспалительные. У каждого цитокина есть свой специфический рецептор (CD-рецептор (Cluster of Differentiation)). Специфическим поверхностным рецептором к ИЛ-4 является CD206, а к ИЛ-10 – CD163. Таким образом, поверхностные рецепторы CD163, CD206 являются маркерами M2-макрофагов [57, 58].

Существуют исследования, по данным которых иммунный ответ влияет на развитие эзофагита. При лекарственном эзофагите в эпителии пищевода определяются поверхностные рецепторы CD68, лигандами которых являются макрофаги, а при рефлюкс-эзофагите – CD117 (их лиганды – тучные клетки,  $p < 0.05$ ) [59]. Фенотип макрофагов может меняться в зависимости от микроокружения. В экспериментальных исследованиях, проведенных на мышах, было продемонстрировано влияние типа макрофагов на двигательную функцию органов желудочно-кишечного тракта. Так, в ходе исследования К.М. Choi и соавторов было выявлено увеличение экспрессии поверхностных рецепторов CD206 в мышечном слое желудка у мышей с гастропарезом и сахарным диабетом без ожирения [60].

Сочетанное влияние патологического дуоденогастроэзофагеального рефлюктата и типа иммунного ответа у пациентов с ГЭРБ приводит к развитию цилиндрической метаплазии эпителия пищевода. Ранее проведенные исследования показали, что у пациентов с ГЭРБ отмечается преобладание Th1 (клеточного) типа иммунного ответа, сопровождающееся увеличением секреции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , в то время как у пациентов с пищеводом Баррета преобладал Th2 (гуморальный) тип иммунного ответа, для которого характерно увеличение продукции противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10 [61].

В исследование, проведенное Fitzgerald R.C. и соавторами, было включено 18 здоровых добровольцев, 26 пациентов с рефлюкс-эзофагитом и 50 больных с пищеводом Баррета. В группе с рефлюкс-эзофагитом было выявлено увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) в 3-10 раз по сравнению с контрольной группой и пациентами с пищеводом Баррета. При этом у больных с рефлюкс-эзофагитом отмечалось незначительное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10, а уровень ИЛ-4 оставался без изменений. Продукция ИЛ-10 у пациентов с пищеводом Баррета была в 1.6 раз выше, чем у больных с ГЭРБ, а уровень ИЛ-4 в группе - с пищеводом Баррета был

повышен в 100 раз по сравнению с пациентами с рефлюкс-эзофагитом и здоровыми добровольцами. Результаты данного исследования продемонстрировали преобладание Th2-типа иммунного ответа у больных с пищеводом Баррета по сравнению с пациентами с ГЭРБ, у которых преобладал провоспалительный Th1-тип иммунного ответа. В ходе исследования было продемонстрировано, что тип иммунного ответа может оказывать влияние на развитие и прогрессирование воспаления в эпителии слизистой оболочки пищевода [62].

Таким образом, на развитие и течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оказывает влияние не только нарушение двигательной функции органов желудочно-кишечного тракта, но и нагрузка на иммунные клетки, которую создают различные типы гастроэзофагеальных рефлюктатов.

## **1.2 Возможности современной диагностики цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода**

Основным методом диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной ЦКМ эпителия пищевода, является эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов пищевода, частота проведения которой зависит от типа метаплазии, наличия или отсутствия дисплазии эпителия [28, 63].

Европейское общество эндоскопистов выделяет следующую периодичность проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с кишечной метаплазией без дисплазии эпителия:

- сегмент метаплазии менее 1 см в динамическом эндоскопическом наблюдении не нуждается;
- сегмент метаплазии размером до 3 см нуждается в эндоскопическом контроле один раз в 5 лет;
- сегмент метаплазии размером от 3 до 10 см нуждается в эндоскопическом контроле один раз в 3 года.

Риск малигнизации возрастает при выявлении признаков дисплазии в очаге кишечной метаплазии и зависит от степени выраженности дисплазии. При низкой степени дисплазии ЭГДС целесообразно проводить один раз в 6-12 месяцев, а при высокой – один раз в 3 месяца [63].

Определение пищеводно-желудочного перехода – это важный этап при проведении ЭГДС, так как это влияет на правильность выполнения прицельной биопсии пищевода. Переход многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода в цилиндрический эпителий желудка эндоскописты выявляют на уровне 2 см выше нижнего пищеводного сфинктера в виде зубчатой линии (Z-линия) [64].

Для определения длины сегмента ПБ в дистальном отделе пищевода эндоскописты используют разработанные в 2006 году «Пражские критерии», согласно которым выделяют С (циркулярный размер очага метаплазии) и М (максимальная протяженность метаплазированного эпителия) критерии [65].

При проведении ЭГДС в зависимости от протяженности сегмента метаплазии выделяют длинный (более 3 см), короткий (1-3 см) и ультракороткий (менее 1 см) очаги цилиндроклеточной метаплазии эпителия дистального отдела пищевода [66].

Выделение ультракороткого сегмента ПБ на сегодняшний день не оправдано, так как очаг цилиндроклеточной метаплазии эпителия размером менее 1 см в 93.1% случаев представлен желудочным типом с низким риском развития аденокарциномы пищевода [1, 32, 67].

Использование узкоспектральной эндоскопии (NBI – Narrow Band Imaging) улучшает качество осмотра слизистой пищевода, используя световой пучок с узким спектральным диапазоном и длиной волны (415-540 нм). Исследование желудочно-кишечного тракта в режиме NBI обладает 91% чувствительности, 83.3% специфичности с высокой степенью надежности и имеет наибольшую точность в диагностике ранних неопластических изменений слизистой оболочки пищевода [1, 32, 67].



ПБ – это диагноз, требующий морфологического подтверждения, что делает обязательным проведение гистологического исследования биоптатов пищевода. В настоящее время для подтверждения ЦКМ эпителия пищевода врачи эндоскописты используют Сиэтлский протокол взятия биопсии (4-квadrантная биопсия на каждые 2 см цилиндроклеточного сегмента независимо от его длины). Морфологического исследования требуют не только очаги метаплазированного эпителия, но и все подозрительные участки слизистой оболочки пищевода. Биопсию необходимо проводить при отсутствии в пищеводе активного воспаления, так как оно маскирует метаплазию и дисплазию эпителия [68].

Манометрия пищевода высокого разрешения – это современный метод диагностики двигательной функции пищевода с использованием многоканальных катетеров с датчиками давления, расположенными на расстоянии 1 см друг от друга, что позволяет детально исследовать интегральные, количественные и качественные показатели внутриполостного давления, координацию перистальтики грудного отдела, верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров [48].

Нарушения двигательной функции пищевода приводят к увеличению продолжительности воздействия патологического ГЭР на слизистую оболочку, что в свою очередь может вести к развитию ЦКМ эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ [69].

На сегодняшний день для анализа нарушений двигательной функции пищевода используется Чикагская классификация 3-го пересмотра, согласно которой выделяют затруднение проходимости пищеводно-желудочного перехода, ахалазию кардии, дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод, отсутствие перистальтики и неэффективную, фрагментированную перистальтику пищевода [48].

Определение с помощью манометрии пищевода давления покоя нижнего пищеводного сфинктера, расслабления нижнего пищеводного сфинктера в ответ на глоток, расположения и общей длины нижнего

пищеводного сфинктера делает возможным проведение 24-часовой рН-импедансометрии без рентгенологического контроля расположения датчиков зонда [4]. Также с помощью манометрии пищевода можно определить амплитуду, длительность и скорость сокращения тела пищевода, выявить аксиальную ГПОД [70, 71].

К основным параметрам манометрии пищевода высокого разрешения относят суммарное давление расслабления, интегральная сократимость дистального сегмента пищевода, точка замедления сокращения, латентный период дистального сегмента и разрыв сокращения [48, 72].

Суммарное давление расслабления – это давление расслабления нижнего пищеводного сфинктера в течении 4 секунд в 10-секундном интервале, измеряемое в мм рт. ст. и высчитываемое относительно базового давления в желудке.

Интегральная сократимость дистального сегмента пищевода (ИСДС) – интенсивность сокращения дистального сегмента пищевода на участке длиной 1 см за 1 секунду (в норме составляет 450–8000 мм рт. ст.×с×см).

Точка замедления сокращения – это точка, в которой происходит снижение скорости распространения перистальтической волны в дистальном направлении.

Латентный период дистального сегмента (измеряется в секундах) – это время от начала расслабления верхнего пищеводного сфинктера до точки замедления сокращения в дистальном сегменте пищевода, в норме  $\geq 4.5$  с.

Разрыв сокращения – это участок, «выпавший» из сокращения с давлением менее 20 мм рт. ст. Разрыв сокращения измеряется в см [48, 71].

Дистальный эзофагоспазм – заболевание, при котором определяются спастические сокращения пищевода, сопровождающиеся повышением давления в нижнем пищеводном сфинктере. По данным манометрии высокого разрешения при дистальном эзофагоспазме в более чем 20% глотков выявляют преждевременные сокращения пищевода, латентный период дистального сегмента  $<4.5$  с.

Гиперконтрактивный пищевод – нарушение сокращения пищевода, при котором, по данным манометрии высокого разрешения, интегральная сократимость дистального сегмента пищевода  $>8000$  мм рт. ст.×с×см в двух глотках из десяти.

Интегральная сократимость дистального сегмента пищевода  $<100$  мм рт. ст.×с×см в 100% глотков по данным манометрии характерно для отсутствия перистальтики пищевода. Для диагностики неэффективной перистальтики пищевода достаточно выявления интегральной сократимости дистального сегмента  $<100$  мм рт. ст.×с×см в более чем в 50% глотков. При ослабленной перистальтике пищевода интегральная сократимость дистального сегмента пищевода находится в пределах 100–450 мм рт. ст.×с×см. Для фрагментированной перистальтики пищевода характерна интегральная сократимость дистального сегмента  $>450$  мм рт. ст.×с×см [48, 73].

В настоящее время при решении вопроса об оперативном лечении у пациентов с ГЭРБ манометрия пищевода высокого разрешения является «золотым стандартом» обследования [1, 4].

Основным методом диагностики характера гастроэзофагеального рефлюктата (кислый, слабокислый или слабощелочной) является 24-часовая рН-импедансометрия [4, 74].

Кроме того, измерение сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода, позволяет определить физическое состояние рефлюктата (газ или жидкость). Импедансометрия – современный метод диагностики клиренса болюса гастроэзофагеального рефлюктата [4, 74].

Для оценки экспозиции кислых гастроэзофагеальных рефлюксов используют обобщенный показатель, индекс DeMeester, предложенный в работе L.F. Johnson, T.R. DeMeester, 1985г. Индекс DeMeester включает в себя следующие параметры: общий % времени исследования, в течение которого регистрируют  $\text{pH} < 4.0$ ,

% времени исследования, во время которого регистрируют  $\text{pH} < 4.0$  в горизонтальном и вертикальном положении тела, общее количество кислых ( $\text{pH} < 4.0$ ) гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки, количество кислых ГЭР продолжительностью более 5 минут, длительность наиболее продолжительного кислого ГЭР за сутки [75].

Так, % времени с  $\text{pH} < 4.0$ , составляющий более 6% от времени суточного мониторинга, свидетельствует в пользу наличия у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Существуют работы, демонстрирующие, что у пациентов с ГЭРБ с нарушениями двигательной функции пищевода (неэффективная перистальтика пищевода) отмечается увеличение % времени с  $\text{pH} < 4.0$ , что в свою очередь ведет к удлинению пищеводного клиренса, утяжеляя тем самым течение ГЭРБ [76, 77, 78].

Анализ результатов 24-часовой импедансометрии у пациентов с ГЭРБ показывает, что слабощелочные рефлюксы у данных лиц встречаются достаточно часто. При этом в проведенных исследованиях было продемонстрировано, что слабощелочные ГЭР оказывают более выраженное повреждающее действие на эпителий пищевода, чем кислые рефлюксы [79]. В работе, проведенной на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), было продемонстрировано, что воздействие слабощелочных ГЭР, по сравнению с кислыми, наиболее часто приводит к развитию цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода кишечного типа (42.9%) и дисплазии эпителия (9.5%) у больных ГЭРБ, чем в контрольной группе [80].

24-часовая  $\text{pH}$ -импедансометрия – это высокочувствительный метод диагностики ГЭРБ (88-95%), использование которого позволяет подбирать терапию в индивидуальном порядке [4, 81].

В соответствии с ранее опубликованными данными выраженность воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода зависит не только от характера патологического гастроэзофагального рефлюктата, нарушений

перистальтики пищевода, но и от типа иммунного ответа пациента. Проведение данного исследования может внести вклад в усовершенствование диагностики и предотвращение развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Клиническая часть работы была выполнена на базе кафедры кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) в период 2017-2019 гг.

Лабораторная (анализ макрофагов, выделенных из крови пациентов с различными формами ГЭРБ) и экспериментальная части исследования (выявление изменений фенотипа перитонеальных макрофагов мышей после воздействия на них человеческого рефлюктата) проводились на базе Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, амбулаторно и стационарно проходившие обследование в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом. Выписка из протокола № 03-19 заседания Локального этического Комитета от 13.02.2019.

#### **Критерии включения в исследование:**

1. Подписанное информированное согласие на проведение ЭГДС и 24-часовой рН-импедансометрии;
2. Пол: мужской или женский;
3. Возраст: 18-65 лет;
4. Клинически и/или эндоскопически подтвержденный диагноз ГЭРБ.

#### **Критерии исключения из исследования:**

1. Пациенты женского пола, находящиеся в состоянии беременности, планирования беременности или лактации;

2. Прием антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов) в течение 7 дней до включения в исследование;
3. Подтвержденное или подозреваемое злокачественное новообразование;
4. Тяжелая соматическая патология (сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, печени) в стадии декомпенсации;
5. Нарушения со стороны психической сферы;
6. Наличие противопоказаний для проведения ЭГДС или 24-часовой рН-импедансометрии:
  - язвы пищевода и желудка с угрозой кровотечения;
  - варикозное расширение вен пищевода II-IV степени;
  - недавние хирургические вмешательства или кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта;
  - ожоги, дивертикулы, декомпенсированные стриктуры пищевода;
  - упорный кашель или рвота;
  - аневризма аорты;
  - тяжелые формы гипертонической болезни и ишемической болезни сердца;
  - обструкция носоглотки;
  - челюстно-лицевые травмы;
  - тяжелые формы коагулопатий.

В исследование было включено 65 больных с ГЭРБ. По результатам ЭГДС, 2 пациента были исключены из анализа в связи с отсутствием признаков рефлюкс-эзофагита.

63 больных были включены в исследование по результатам объективного обследования, данных анамнеза заболевания, результатов ЭГДС, морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода, 24-часовой рН-импедансометрии.

## **2.2 Характеристика используемых методов исследования**

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились клинические и инструментальные исследования. Ведение больных осуществлялось совместно с д.м.н., профессором А.С. Трухмановым.

### **Клиническое обследование**

Клиническое обследование пациентов включало:

1. Подписание информированного согласия;
2. Оценку критериев включения/невключения;
3. Регистрацию демографических данных (возраст, пол);
4. Сбор медицинского анамнеза: продолжительность симптомов ГЭРБ, результаты предшествующих обследований (ЭГДС, морфологическое исследование пищевода, 24-часовая рН-импедансометрия/рН-метрия, рентгеноскопия пищевода с бариевой взвесью), данные о проведенном и проводимом в настоящее время лечении; данные о сопутствующих заболеваниях и их терапии; наследственный анамнез;
5. Физикальное обследование пациентов, включая измерение роста, массы тела, артериального давления и пульса;
6. Заполнение опросника FSSG (Frequency scale for the symptoms of GERD, шкала частоты возникновения симптомов ГЭРБ).

### **Инструментальное обследование**

Инструментальные методы обследования пациентов с ГЭРБ включали: ЭГДС, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода, анализ макрофагов крови больных, манометрию пищевода высокого разрешения, 24-часовую рН-импедансометрию (таблица 1).



Таблица 1 - Инструментальные методы исследования

Метод исследования	Число пациентов
ЭГДС	65
Биопсия слизистой оболочки пищевода	65
Манометрия пищевода высокого разрешения	63
24-часовая рН-импедансометрия	63
Определение фенотипа макрофагов, полученных из крови пациентов с различными формами ГЭРБ	63

### 2.2.1 Эзофагогастродуоденоскопия

Эндоскопическое исследование выполнялось гибким эндоскопом «FUSINON FG – 1ZP» (Япония) в отделении лечебной и диагностической эндоскопии Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) (исследования проводил врач-эндоскопист к.м.н. Коньков М.Ю.).

Процедура проводилась на голодный желудок с использованием стандартной техники анестезии (10%-ный раствор лидокаина). Исследование включало в себя оценку состояния слизистой оболочки, выраженности воспалительных изменений, локализации, размера и количества дефектов слизистой оболочки (эрозии, язвы, стриктуры, кровоизлияния) пищевода, а также внешнего вида слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для оценки изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивным эзофагитом была использована Лос-Анджелесская классификация (1998), основанная на следующих эндоскопических критериях [82, 83]:

- степень А – изменения в слизистой оболочке пищевода до 5 мм, ограниченные в пределах одной складки;

- степень В – изменения в слизистой оболочке пищевода более 5 мм, ограниченные в пределах одной складки;
- степень С – изменения в слизистой оболочке пищевода, распространяющиеся на несколько складок, но не циркулярные;
- степень D – обширные циркулярные изменения в слизистой оболочке пищевода, распространяющиеся более чем на 75% окружности.

### **2.2.2 Морфологическое исследование биоптатов пищевода**

Морфологическое исследование биоптатов пищевода 65 пациентов с ГЭРБ было проведено на кафедре патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ИКМ имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) к.м.н. Пономаревым А.Б.

Для оценки изменений слизистой оболочки пищевода мы использовали морфологические рекомендации, принятые в 2004-2005 гг. (Esohisto project). В основе данных рекомендаций лежит оценка степени таких морфологических изменений плоского эпителия пищевода, как гиперплазия базального слоя эпителия, удлинение сосочков, расширение межклеточных пространств, наличие интраэпителиальных воспалительных клеток (эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеарные клетки) [84, 85].

Эпителиальный пласт пищевода состоит из 20-25 клеточных слоев и имеет общую толщину около 200-300 мкм. Базальный слой эпителия пищевода состоит из базофильных клеток, внутриэпителиальных меланоцитов и аргирофильных клеток [86].

Согласно Esohisto project, гиперплазия базального слоя эпителия – это отношение толщины базального слоя к толщине слоя эпителия, где 0 – гиперплазия отсутствует (менее 15%), 1 – гиперплазия есть (15–30%) или 2 – выраженная гиперплазия (30% и более) [84].

Собственная пластинка слизистой оболочки пищевода представлена соединительнотканью сосочками, вдающимися в эпителий. Толщина собственной пластинки эпителия пищевода составляет в норме 70-120 мкм. В

норме длина соединительнотканых сосочков по отношению к толщине эпителиального пласта составляет менее 50% [84, 86].

Еще один морфологический признак эзофагита – это расширение межклеточных пространств, оцениваемое относительно диаметра лимфоцита, который может быть помещен в межклеточное пространство. По Esohisto project выделяют следующие типы расширения межклеточных пространств: 0 – лимфоцит не помещается в межклеточное пространство, 1 – в межклеточное пространство помещается один лимфоцит, 2 – в межклеточное пространство помещается более одного лимфоцита [84].

При эзофагите, наряду с вышеперечисленными изменениями в эпителии пищевода, в биоптатах могут быть выявлены лимфоплазмочитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. Степень инфильтрации эозинофилами, нейтрофилами и мононуклеарными клетками при увеличении в 40 раз, по рекомендациям Esohisto project, классифицируется следующим образом: 0 – отсутствие воспалительных клеток в толще эпителиального пласта, 1 – обнаружение одной-двух клеток в биоптате, 2 – более двух клеток в биоптате [84].

В таблице 2 представлены основные параметры классификации Esohisto project, разработанной для оценки выраженности воспалительных изменений плоского эпителия пищевода при ГЭРБ.

Таблица 2 - Классификация воспалительных изменений многослойного плоского эпителия пищевода Esohisto project

Критерий оценки	Определение	Оценка
Гиперплазия базального слоя	Измерение толщины базального слоя в мкм, рассчитываемое как отношение толщины базального слоя к толщине эпителия пищевода (x10), %	0 (<15%), 1 (15–30%), 2 (>30%)
Сосочковый слой	Измерение сосочкового слоя в мкм, рассчитываемое как отношение сосочкового слоя к толщине эпителия пищевода (x10), %	0 (<15%), 1 (15–30%), 2 (>30%)
Расширение межклеточных пространств	Диффузное расширение межклеточного пространства при увеличении x40	0 (отсутствует) 1 (небольшое, менее 1 лимфоцита) 2 (значительное, более 1 лимфоцита)
Внутриэпителиальные эозинофилы	Подсчет клеток при увеличении в x40	0 (отсутствует) 1 (1-2 клетки) 2 (более 2 клеток)
Внутриэпителиальные нейтрофилы	Подсчет клеток при увеличении в x40	0 (отсутствует) 1 (1-2 клетки) 2 (более 2 клеток)
Внутриэпителиальные мононуклеарные клетки	Подсчет клеток при увеличении в x40	0 (отсутствует) 1 (1-2 клетки) 2 (более 2 клеток)

Забор биоптатов из дистальной части пищевода для морфологического исследования проводился по следующей схеме: 4 фрагмента на 12, 3, 6, 9 часах, 2 см выше Z-линии, а также из отдельных участков измененной слизистой оболочки. При выявлении участков, подозрительных на пищевод Баррета, биопсия проводилась через каждые 2 см предполагаемого сегмента пищевода Баррета.

Биоптаты были окрашены гематоксилином и эозином, а для выявления метаплазии эпителия пищевода использовалась окраска препаратов красителем альциановым синим с  $pH = 2.5$ .

По результатам эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования пищевода, все больные с ГЭРБ были разделены на две группы: пациенты с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и пациенты с ГЭРБ без цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода.

### **2.2.3 Манометрия пищевода высокого разрешения**

Манометрия пищевода высокого разрешения была выполнена всем больным ( $n=63$ ) с использованием 22-канального водно-перфузионного катетера и системы SolarGI, Medical Measurements Systems (MMS), TheNetherlands, к.м.н. Стороной О.А. в кабинете исследования двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Для описания характера выявляемых моторных нарушений функции пищевода мы анализировали давление покоя верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров (ДП ВПС и ДП НПС, мм рт. ст.) в покое, вне глотка. Также мы диагностировали аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) размером более 2 см у пациентов с ГЭРБ и рассчитывали интегральную сократимость дистального сегмента, ИСДС.

### **2.2.4 24-часовая рН-импедансометрия**

Автором диссертации лично была проведена 24-часовая рН-импедансометрия 63 пациентам. Для проведения исследования был использован российский аппарат «Гастроскан ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Установка рН-импедансного зонда осуществлялась путем интраназального введения зонда в пищевод и желудок, после чего зонд

соединялся с регистрирующим прибором. Время исследования составляло 22-24 часа, во время которых пациент продолжал вести обычный режим жизни, пребывал в течение ночи в горизонтальном, а в течении дня - в вертикальном положении. После извлечения зонда информацию с регистрирующего блока прибора переносили в базу данных компьютера для последующего анализа результатов (рисунок 1).

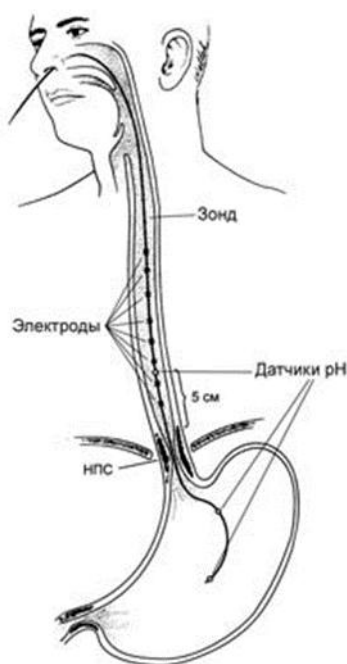


Рисунок 1 - Расположение датчиков рН-импедансного зонда в пищеводе, желудке

По результатам 24-часовой рН-метрии мы исследовали количество кислых ( $\text{pH} < 4.0$ ) гастроэзофагеальных рефлюксов как в дневное, так и в ночное время, % времени  $\text{pH} < 4.0$ , индекс DeMeester – обобщенный показатель, включающий в себя время с  $\text{pH} < 4.0$  (общее, стоя и лежа, %), число ГЭР, число ГЭР  $> 5$  минут и максимальный ГЭР, мин. По данным импедансометрии мы диагностировали не только кислые, но и слабокислые, слабощелочные ГЭР.

### **2.2.5 Анализ фенотипа макрофагов крови пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

У всех больных, включенных в исследование, был осуществлен забор венозной крови (10-12 мл), после чего кровь смешивали с гепарином (1 мл гепарина – 10 мл крови), и далее транспортировали в маркированных пробирках в лабораторию клеточной биотехнологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Образцы крови помещали в центрифугу с последующим центрифугированием в течение 15 минут со скоростью 3000 об./мин. После чего надосадочную жидкость отделяли от кровяного сгустка, в котором лейкоциты отделяли от эритроцитов и помещали в чистую пластиковую пробирку. Лейкоцитарную массу перемешивали с 10 мл лизирующего буферного раствора и несколько раз центрифугировали в течение 4 минут со скоростью 1000 об./мин., после чего подсчитывали количество клеток с помощью счетчика.

Макрофаги играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе организма. Они происходят из циркулирующих в крови моноцитов и впоследствии, попадая в ткани, дифференцируются в зависимости от микросреды либо в провоспалительные, характерные для Th1-типа иммунного ответа, либо в противовоспалительные - Th2-типа. Интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) (провоспалительный цитокин) усиливает экспрессию на мембране макрофагов рецепторов CD80 (Cluster of Differentiation), а ИЛ-4 и ИЛ-10 (противовоспалительные цитокины), напротив, увеличивают экспрессию CD206 и CD163, соответственно [57]. В ходе данного исследования мы использовали анализ рецепторного фенотипа макрофагов пациентов с ГЭРБ.

### **2.2.6 Анализ фенотипа перитонельных макрофагов мышей после воздействия на них различных типов человеческого рефлюктата**

Этап исследования на животных проводился в соответствии со всеми применимыми регуляторными требованиями.

Собранные при проведении ЭГДС у пациентов гастроэзофагальные рефлюктаты были транспортированы в пластиковых пробирках при температуре +2-4 °С в течение двух часов после получения в лабораторию клеточной биотехнологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Экспериментальный этап исследования осуществлялся *in vitro* на макрофагах, выделенных из перитонеальной жидкости мышей генетической линии C57/BL6 (n=68). Культивирование макрофагов проводилось при температуре 37°С в атмосфере с содержанием CO<sub>2</sub> 5%.

После воздействия человеческого гастроэзофагеального рефлюктата на перитонеальные макрофаги мышей мы проводили анализ функционального фенотипа макрофагов, оцениваемый по продукции про- и противовоспалительных цитокинов методом флуоцитометрии [Beckman Coulter FC500, USA] с использованием различных диагностических наборов. Определение pH человеческого рефлюктата было выполнено с помощью лабораторного pH-метра.

### **2.2.7 Статистические методы**

Статистический анализ полученных данных был проведен с помощью пакета модулей программы Statistica 17.0 for Windows (StatSoft, США). Величины, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Проверка распределений на соответствие нормальному закону выполнялась на основе критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех процедурах статистического анализа пороговый уровень значений принят  $p=0.05$ .



### **2.3 Общая характеристика обследуемых больных**

В исследовании приняло участие 65 человек (n=65). Все больные заполняли опросник FSSG, Frequency scale for the symptoms of GERD, (шкала для оценки частоты симптомов ГЭРБ), приложение Б, после чего автор диссертации проводил обследование пациентов. Если исследуемый принимал антисекреторные препараты, то их было рекомендовано отменить.

После заполнения опросника FSSG всем пациентам проводили ЭГДС с биопсией пищевода и последующим морфологическим исследованием биоптатов, в результате чего было выделено две группы: 1-ая – больные с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и 2-ая – больные с ГЭРБ без ЦКМ. По результатам морфологического исследования пищевода 2 человека были исключены из исследования.

В дальнейшем всем больным проводили манометрию пищевода высокого разрешения и 24-часовая рН-импедансометрию.

Также у всех включенных в исследование был выполнен забор венозной крови для анализа рецепторного фенотипа макрофагов (CD25, CD80, CD163, CD206).

После проведения объективного и инструментального обследования пациентов был осуществлен анализ и статистическая обработка полученных данных.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На основании жалоб, анамнеза заболевания, результатов эндоскопического и морфологического исследования пищевода все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода. Проведение эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования биоптатов пищевода на начальном этапе исследования было необходимо для выделения основной группы и группы сравнения.

#### 3.1 Эзофагагастродуоденоскопия

Всем больным, включенным в исследование (n=63), проводилась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией пищевода.

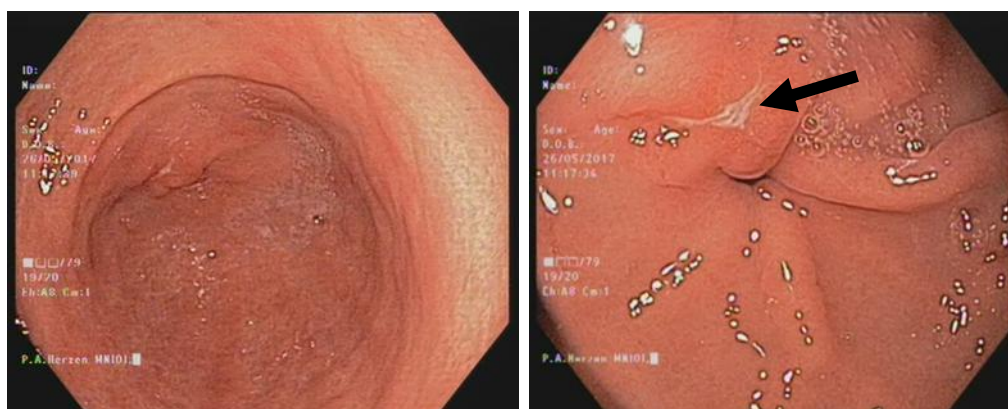
В ходе проведения ЭГДС у 29 пациентов (46%) был выявлен неэрозивный рефлюкс эзофагит (НЭРБ), у 12 (19.1%) – эрозивный эзофагит (ЭЭ), у 22 (34.9%) были диагностированы эндоскопические признаки цилиндроклеточной метаплазии дистального сегмента пищевода. Пациенты с ЭЭ были разделены согласно Лос-Анджелесской классификации: больные с эзофагитом степени А – 4 (33.3%), эзофагитом степени В - 6 (50%), и эзофагитом степени С - 2 (16.7%).

Среди пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ эпителия пищевода (n=22), при проведении ЭГДС у 16 (72.7%) больных кроме очагов метаплазии был выявлен НЭРБ, у 5 (22.7%) – эзофагит степени А, и у 1 (4.6%) – эзофагит степени В по Лос-Анджелесской классификации (таблица 3).

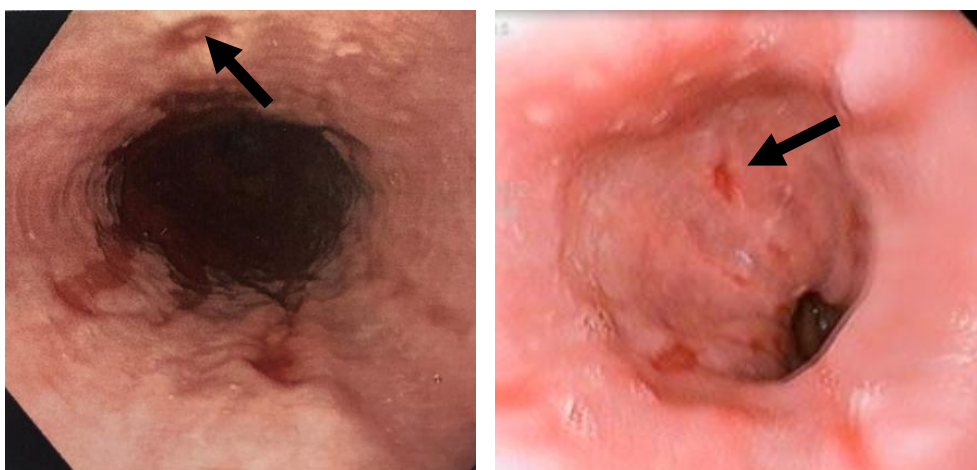
Таблица 3 - Результаты эзофагогастродуоденоскопии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Изменения пищевода по данным ЭГДС	НЭРБ	ЭЭ	ГЭРБ, осложненный ЦКМ эпителия пищевода	
			НЭРБ	ЭЭ
Количество пациентов (n)	29	12	16	6

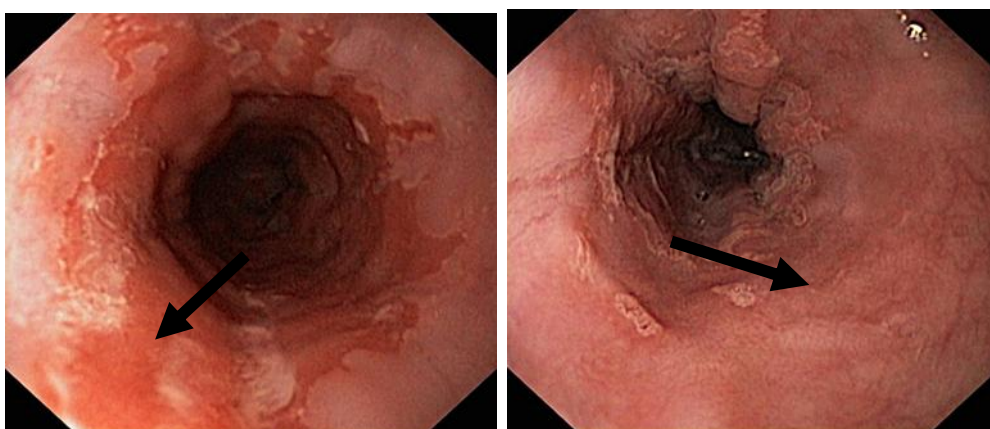
На рисунке 2 представлены результаты эндоскопического исследования пациентов с эзофагитом степени А по Лос-Анджелесской классификации и рефлюкс-эзофагитом, осложненным цилиндроклеточной метаплазией дистального сегмента пищевода.



А) Эндоскопические признаки эзофагита степени А по Лос-Анджелесской классификации



Б) Эндоскопические признаки эзофагита степени В по Лос-Анджелесской классификации



В) Эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита, осложненного цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода

Рисунок 2 - Результаты эндоскопического исследования пищевода пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Внедрение в практику узкоспектральной эндоскопии (NBI) позволяет еще на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии выявить признаки цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода. Несмотря на это, цилиндроклеточная метаплазия пищевода должна быть подтверждена морфологически [1, 67].

Всем исследуемым была проведена биопсия пищевода по схеме: 4 фрагмента на 12, 3, 6, 9 часах, 2 см выше Z-линии, а также из отдельных участков измененной слизистой оболочки.

### 3.2 Данные морфологического исследования слизистой оболочки пищевода

Во всех взятых при ЭГДС биоптатах пищевода были выявлены морфологические признаки рефлюкс-эзофагита. Наряду с воспалительно-дистрофическими изменениями эпителия пищевода нами были обнаружены признаки цилиндрноклеточной метаплазии (50.8%) (рисунок 3).

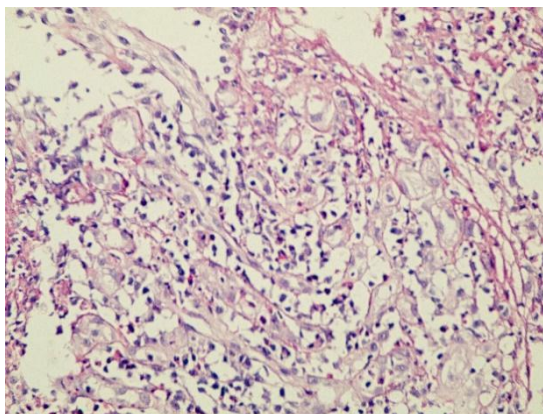
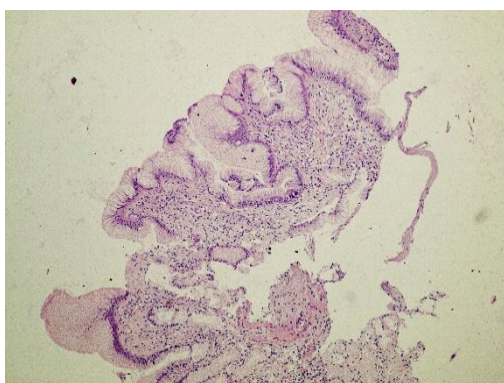
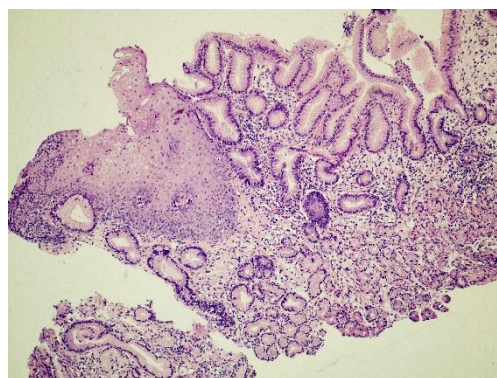


Рисунок 3 - Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода пациента с ГЭРБ (расширение межклеточных пространств, внутриэпителиальная инфильтрация нейтрофилами, эозинофилами), x200

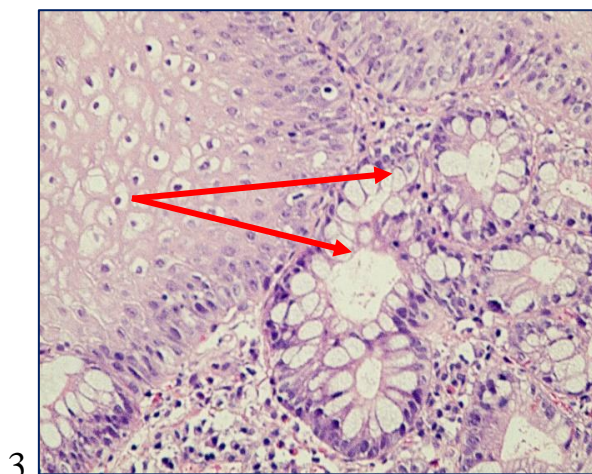
Среди биоптатов пищевода, содержащих признаки ЦКМ, в 28.1% случаев были выявлены признаки метаплазии кардиального типа (рисунок 4.1), в 21.9% - фундального (рисунок 4.2), а в 50% - специализированного кишечного (рисунок 4.3).



x40



x100



x400

Рисунок 4 - Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (1 - кардиальная, 2 -фундальная, 3 - кишечная метаплазия)

Биоптаты пищевода 30 пациентов с ГЭРБ (47.6%) были проанализированы согласно гистологической классификации Esohisto project. Используя данную классификацию, мы оценивали степень выраженности следующих изменений в многослойном плоском эпителии пищевода: степень гиперплазии базального слоя, толщину сосочкового слоя эпителиального пласта, расширение межклеточных пространств, инфильтрацию внутриэпителиальными эозинофилами, нейтрофилами, мононуклеарными клетками.

Умеренная гиперплазия базального слоя эпителия пищевода была выявлена в 66.7% случаев (n=20), в 3.3% случаев (n=1) нами была отмечена выраженная гиперплазия базального слоя эпителия, и в 30% случаев (n=9) – гиперплазии базального слоя эпителия выявлено не было.

Анализ толщины сосочкового слоя эпителия показал, что в 53.3% случаев (n=16) было отмечено умеренное утолщение сосочкового слоя, в 3.3% случаев (n=1) – выраженное утолщение сосочкового, и в 43.4% случаев (n=13) толщина сосочкового слоя эпителия пищевода была в пределах нормы.

Умеренное расширение межклеточных пространств в биоптатах плоского эпителия пищевода было выявлено в 46.7% случаев (n=14), выраженное расширение межклеточных пространств – в 46.7% случаев (n=14), в 6.6% (n=2) расширения межклеточных пространств выявлено не было.

В ходе проведенного анализа инфильтрация эпителия нейтрофилами была определена в 90% случаев (n=27), эозинофилами – в 13.3% (n=4), мононуклеарными клетками – в 23.3% (n=7) (рисунок 5).

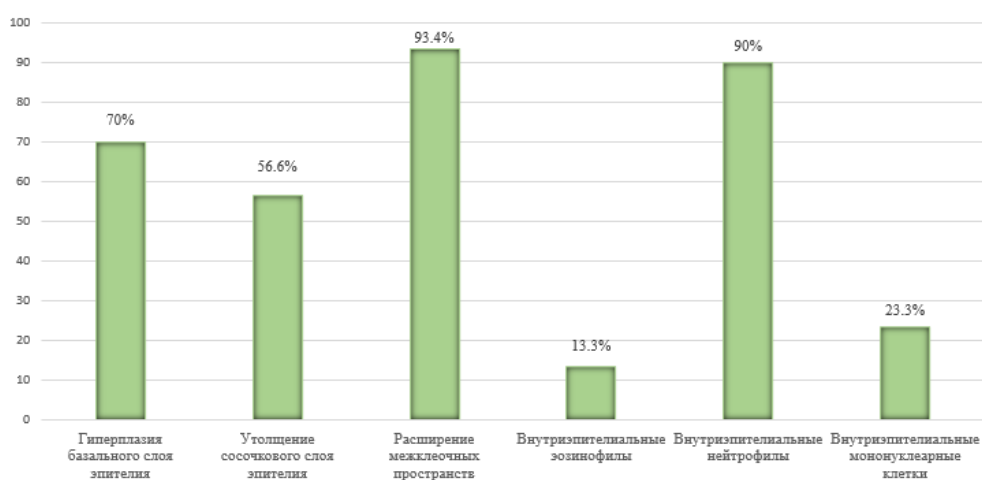


Рисунок 5 - Морфологическое исследование биоптатов пищевода пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n=30)

В 14 биоптатах из 30, проанализированных по классификации Esohisto project, была выявлена цилиндроклеточная метаплазия многослойного плоского эпителия пищевода.

При сравнительном анализе морфологических изменений многослойного плоского эпителия пищевода больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (n=14), и ГЭРБ без ЦКМ (n=16) было отмечено, что достоверной значимости достигли различия в инфильтрации эпителия пищевода такими воспалительными элементами, как мононуклеарные клетки (p=0.020) и внутриэпителиальные нейтрофилы (p=0.046) (таблица 4).

Таблица 4 - Выраженность воспалительных изменений в эпителии пищевода у пациентов, включенных в исследование (n=30), по данным классификации Esohisto project

Критерий оценки	Оценка	Наличие цилиндроклеточной метаплазии у пациентов с ГЭРБ		Достоверность различий
		ЦКМ+	ЦКМ-	
Гиперплазия базального слоя	0	2 (13.3%)	5 (33.3%)	0.281
	1	12 (80%)	10 (66.7%)	0.158
	2	1 (6.7%)	-	0.285
Утолщение сосочкового слоя	0	5 (33.3%)	7 (46.7%)	0.659
	1	9 (60%)	8 (53.3%)	0.439
	2	1 (6.7%)	-	0.285
Расширение межклеточных пространств	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0.157
	1	8 (53.3%)	6 (40%)	0.290
	2	6 (40%)	8 (53.3%)	0.700
Внутриэпителиальные эозинофилы	0	12 (80%)	14 (93.3%)	0.888
	1	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0.472
	2	1 (6.7%)	-	0.285
Внутриэпителиальные нейтрофилы	0	3 (20%)	2 (13.3%)	<b>0.046</b>
	1	7 (46.7%)	5 (33.3%)	0.520
	2	5 (33.3%)	8 (53.4%)	0.439
Внутриэпителиальные мононуклеарные клетки	0	9 (60%)	14 (93.3%)	0.140
	1	6 (40%)	1 (6.7%)	<b>0.020</b>
	2	-	-	

Неравномерное изменение количества клеток (внутриэпителиальных мононуклеарных клеток, нейтрофилов и эозинофилов) в биоптатах,



содержащих метаплазированный эпителий, может отражать более выраженное обострение и прогрессирование воспалительного процесса.

Таким образом, подводя итоги подраздела, можно заключить, что морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода - это высокочувствительный, достоверный метод диагностики эзофагита. Результаты проведенного нами исследования показали, что микроскопические изменения в слизистой оболочке пищевода в той или иной степени были выявлены у всех пациентов с ГЭРБ. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода пациентов с рефлюкс-эзофагитом, осложненным ЦКМ, было определено три гистологических типа метаплазированного эпителия пищевода: кардиальный, в котором выявлялись главные и париетальные клетки (28.1%), фундальный – идентичный эпителию дна или тела желудка (21.9%) и специализированный кишечный, содержащий характерные бокаловидные клетки (50%).

### **3.3 Демографические данные пациентов, включенных в исследование**

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 18 до 65 лет и в среднем составлял 45.9 лет. После получения результатов морфологического исследования больные были распределены следующим образом: первую группу составили пациенты с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (n=32), в числе которых было 15 женщин (46.9%) и 18 мужчин (53.1%), вторую группу - пациенты с ГЭРБ без ЦКМ (n=31), среди которых было 13 женщин (41.9%) и 18 мужчин (58.1%). Средний возраст исследуемых первой группы был 49.4 [18; 65] лет, второй группы – 44.4 [23; 63] лет (p=0.480). Распределение исследуемых по полу и возрасту между двумя группами не достигло уровня статистической значимости (p>0,05) (таблица 5).

Таблица 5 - Демографические данные пациентов, включенных в исследование

Возраст исследуемых, лет	Количество пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ	Количество пациентов с ГЭРБ без ЦКМ
18-30	1 (3.1%)	6 (19.4%)
31-59	26 (81.3%)	24 (77.4%)
60-65	5 (15.6%)	1 (3.2%)

Анализ физикальных данных показал, что индекс массы тела (ИМТ) у больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, составил  $27.8 \pm 3.4$  кг/м<sup>2</sup>, был больше, чем у исследуемых с ГЭРБ без ЦКМ -  $25.9 \pm 3.4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Среди пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, 78.1% ( $n=25$ ) имели избыточную массу тела, в то время как в группе с ГЭРБ без ЦКМ 51.6% ( $n=16$ ) имели повышенный ИМТ ( $p=0.037$ ) (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение демографических данных и факторов риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и неосложненной ЦКМ

Показатель	Пациенты с ГЭРБ, осложненной ЦКМ	Пациенты с ГЭРБ, без ЦКМ	p
Возраст, полных лет	44.4 [23; 63]	49.4 [18; 67]	0.480
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25.9 [19.3; 34.4]	27.8 [23.4; 41.1]	0.063
Количество пациентов с избыточной массой тела ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	16 (51.6%)	25 (78.1%)	0.037
Количество курящих пациентов	8 (25.8%)	11 (34.4%)	0.016

При сборе анамнеза заболевания пациентов были выявлены исследуемые с продолжительностью изжоги до 5 лет, 10 лет и более 10 лет.

При этом в группе больных ГЭРБ, осложненной ЦКМ, анамнез изжоги продолжительностью более 5 лет встречался достоверно чаще, чем в группе пациентов с ГЭРБ без ЦКМ,  $p=0.001$  (таблица 7).

Таблица 7 - Характеристика анамнеза изжоги у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и ГЭРБ без ЦКМ

Морфологический вариант биоптата	Число случаев по клиническим группам		
	Анамнез изжоги до 5 лет	Анамнез изжоги 5-10 лет	Анамнез изжоги более 10 лет
Пациенты с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (n=32)	n = 23	n = 8	n = 1
Пациенты с ГЭРБ без ЦКМ (n=31)	n = 27	n = 4	-

Расспрос обследуемых продемонстрировал, что курение среди пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, встречалось чаще (n=11, 34.4%), чем в группе с ГЭРБ без ЦКМ (n=8, 25.8%) ( $p=0.016$ ).

Резюмируя содержание подглавы, можно заключить, что обе группы исследуемых были представлены в равной мере лицами обоего пола, однако ИМТ в группе с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, был достоверно выше, чем в группе с ГЭРБ без ЦКМ. Возраст пациентов обеих групп достоверно не различался.

### **3. 4. Сравнительная характеристика клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и без цилиндроклеточной метаплазии**

Для оценки клинических проявлений рефлюкс-эзофагита в обеих группах был использован опросник FSSG (frequency scale for the symptoms of GERD), шкала для оценки частоты симптомов ГЭРБ [87].

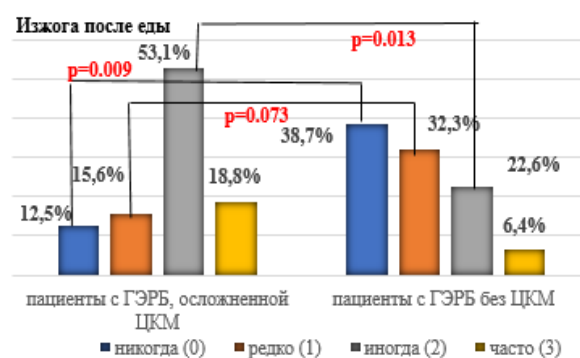
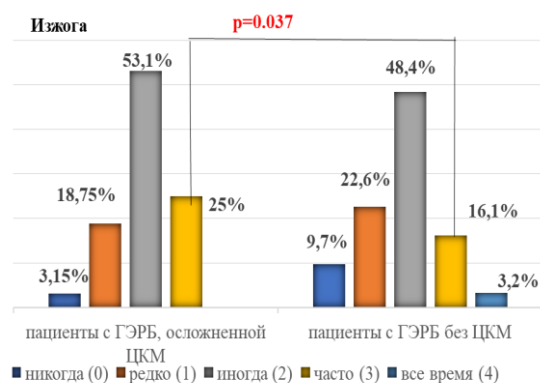
Анализ заполненных опросников FSSG показал, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, изжога встречалась чаще, чем у пациентов с ГЭРБ

без ЦКМ. Жалобы на чувство «затруднения» прохождения пищи по пищеводу в 1-ой группе определялась чаще (50.1%), чем во 2-ой группе (25.9%) ( $p=0.050$ ). Чувство «горечи» во рту больные с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, отмечали чаще, чем больные с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.031$ ) (таблица 8, рисунок б).

Таблица 8 - Результаты заполнения опросника FSSG пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Критерий оценки	Оценка	Наличие цилиндروктеточной метаплазии у пациентов с ГЭРБ		Достоверность различий, p
		ЦКМ+	ЦКМ-	
Изжога	0	1(3.15%)	3(9.7%)	0.290
	1	6(18.75%)	7(22.6%)	0.709
	2	17(53.1%)	15(48.4%)	0.709
	3	8(25%)	5(16.1%)	<b>0.037</b>
	4	-	1(3.2%)	0.310
Дискомфорт за грудиной	0	19(59.4%)	14(45%)	0.539
	1	12(37.5%)	15(48.4%)	0.171
	2	1(3.1%)	2(6.6%)	0.539
	3	-	-	-
	4	-	-	-
Изжога после еды	0	4(12.5%)	12(38.7%)	<b>0.009</b>
	1	5(15.6%)	10(32.3%)	<b>0.073</b>
	2	17(53.1%)	7(22.6%)	<b>0.013</b>
	3	6(18.8%)	2(6.4%)	0.146
	4	-	-	-
Чувство кислого во рту	0	20(62.5%)	18(58%)	0.480
	1	10(31.3%)	12(38.7%)	0.538
	2	2(6.2%)	1(3.3%)	0.576
	3	-	-	-
	4	-	-	-
Чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу	0	6(18.7%)	18(58%)	<b>&lt;0.013</b>
	1	18(50.1%)	8 (25.9%)	<b>0.050</b>
	2	6(18.7%)	4(12.9%)	0.529
	3	4(12.5%)	1(3.2%)	0.177
	4	-	-	-
Горечь во рту	0	8(25%)	16(51.6%)	<b>0.031</b>
	1	10(31.3%)	5(16.1%)	0.162
	2	10(31.3%)	8(25.8%)	0.635
	3	4(12.4%)	2(6.5%)	0.417
	4	-	-	-

Изжога при смене положения тела	0	8(25%)	18(58%)	<b>0.002</b>
	1	4(12.5%)	4(12.9%)	0.962
	2	12(37.5%)	5(16.2%)	<b>0.058</b>
	3	7(25%)	4(12.9%)	0.352
	4	-	-	-
Жалоба на вздутие живота	0	18(56.25%)	16(51.6%)	0.911
	1	11(34.38%)	11(35.5%)	0.927
	2	3(9.37%)	4(12.9%)	0.659
	3	-	-	-
	4	-	-	-
Дискомфорт в эпигастрии после еды	0	20(62.5%)	16(51.6%)	0.922
	1	10(31.3%)	12(38.7%)	0.538
	2	3(9.37%)	3(9.7%)	0.968
	3	-	-	-
	4	-	-	-
Слабость после еды	0	22(68.7%)	22(70.9%)	0.932
	1	10(31.3%)	9(29.1%)	0.849
	2	-	-	-
	3	-	-	-
	4	-	-	-
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	0	22(68.7%)	18(58%)	0.382
	1	10(31.3%)	13(42%)	0.382
	2	-	-	-
	3	-	-	-
	4	-	-	-
Жалобы на отрыжку	0	18(56.3%)	16(51.6%)	0.714
	1	13(40.6%)	14(45.2%)	0.718
	2	1(3.1%)	1(3.2%)	0.982
	3	-	-	-
	4	-	-	-



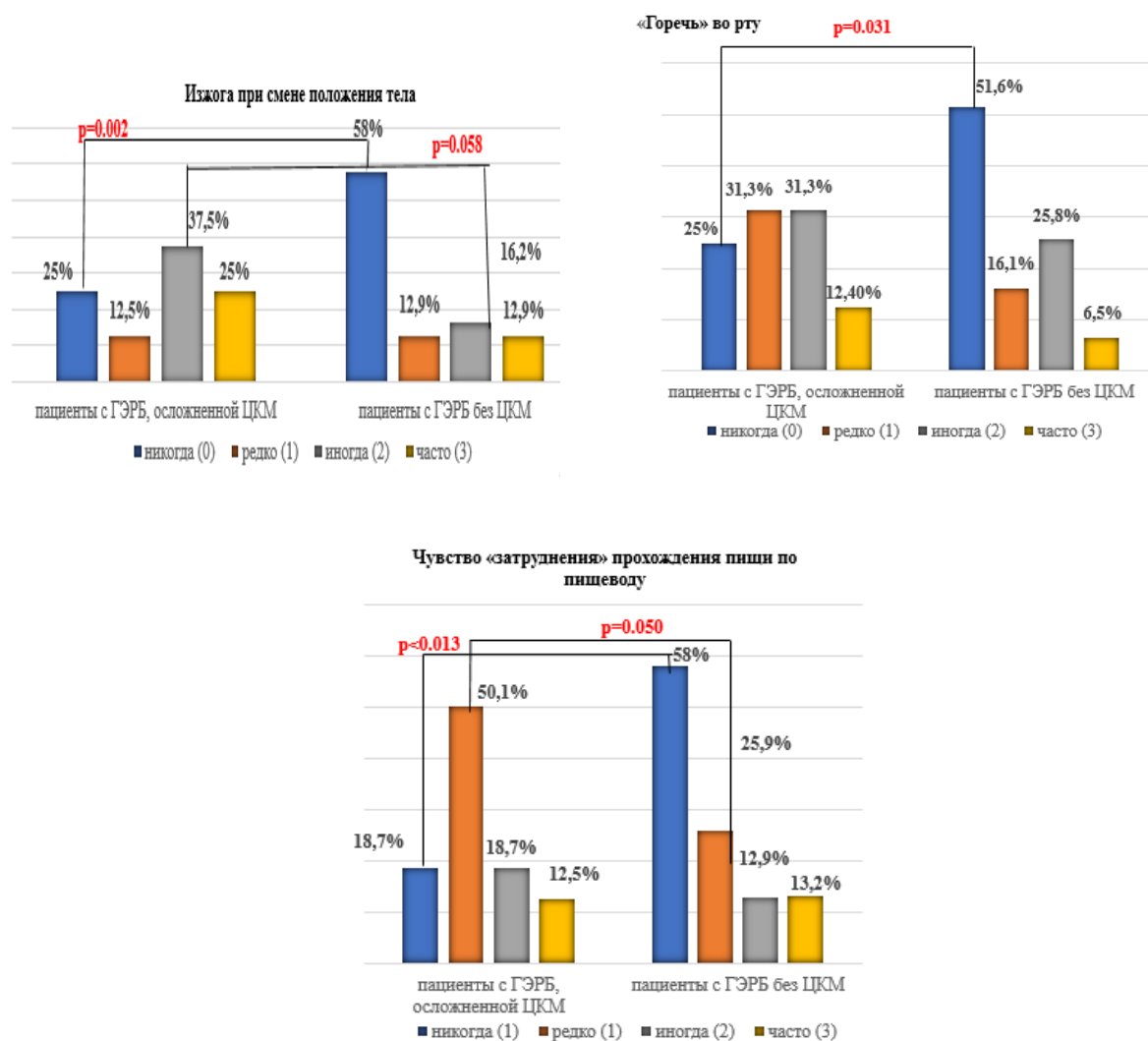


Рисунок 6 - Сравнительная характеристика клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с цилиндроклеточной метаплазией и без ЦКМ эпителия слизистой оболочки пищевода, по результатам заполнения опросника FFSG

Резюмируя содержание подглавы, можно отметить, что по результатам опросника FSSG исследуемые с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, чаще предъявляли жалобы на изжогу, горечь во рту и чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу, чем пациенты с ГЭРБ без ЦКМ.

### 3.5 Функциональные показатели пищевода по данным манометрии пищевода высокого разрешения и 24-часовой рН-импедансометрии

Анализ результатов манометрии пищевода высокого разрешения (МВР) был проведен согласно Чикагской классификации 3-его пересмотра.

Медиана давления покоя нижнего пищеводного сфинктера (ДП НПС) у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, составила 15 [1; 45.5] мм рт. ст., с ГЭРБ без ЦКМ – 22 [6; 42] мм рт. ст. ( $p = 0.063$ ) (рисунок 7). В обеих исследуемых группах медиана ДП НПС была в пределах нормальных значений (10-35 мм рт. ст.), однако в группе с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией эпителия пищевода, оно было ниже.

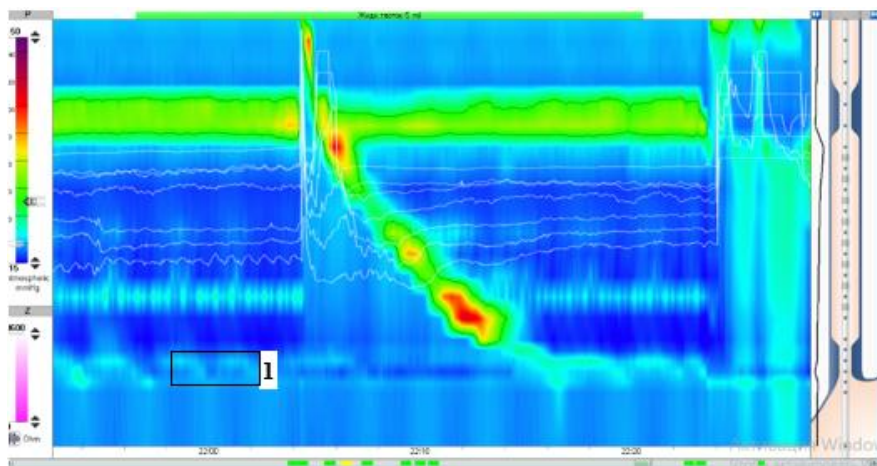


Рисунок 7 - Манометрия пищевода высокого разрешения: низкое давление покоя в нижнем пищеводном сфинктере: 1 – низкое давление нижнего пищеводного сфинктера

Данные анализа ДП НПС в группе с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, в зависимости от типа ЦКМ (кардиальная, фундальная или кишечная) представлены на рисунке 8.

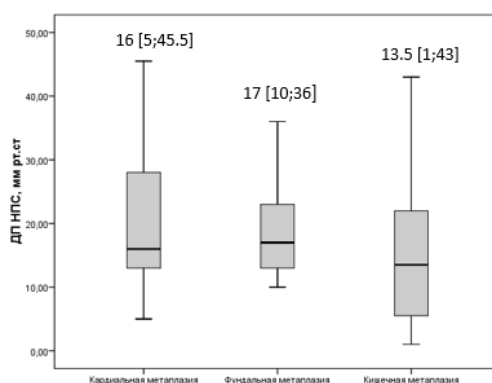


Рисунок 8 - Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (ДП НПС) у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, в зависимости от типа метаплазированного эпителия

Также в ходе проведенного исследования мы проанализировали интегральную сократимость дистального сегмента пищевода (ИСДС), характеризующую изменение давления, созданного дистальным сегментом пищевода, за 1 секунду времени на участке длиной 1 см (в норме – 450-8000 мм рт. ст.×с×см).

В группе исследуемых с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, ИСДС составила 543 [14; 3759] мм рт. ст.×с×см, а в группе с ГЭРБ без ЦКМ – 763 [41; 3164] мм рт. ст.×с×см ( $p=0.487$ ).

Снижение уровня ИСДС менее 450 мм рт. ст.×с×см, по данным МВР, свидетельствует о таких нарушениях сокращений грудного отдела пищевода, как непроведенная и ослабленная перистальтика (рисунок 9).

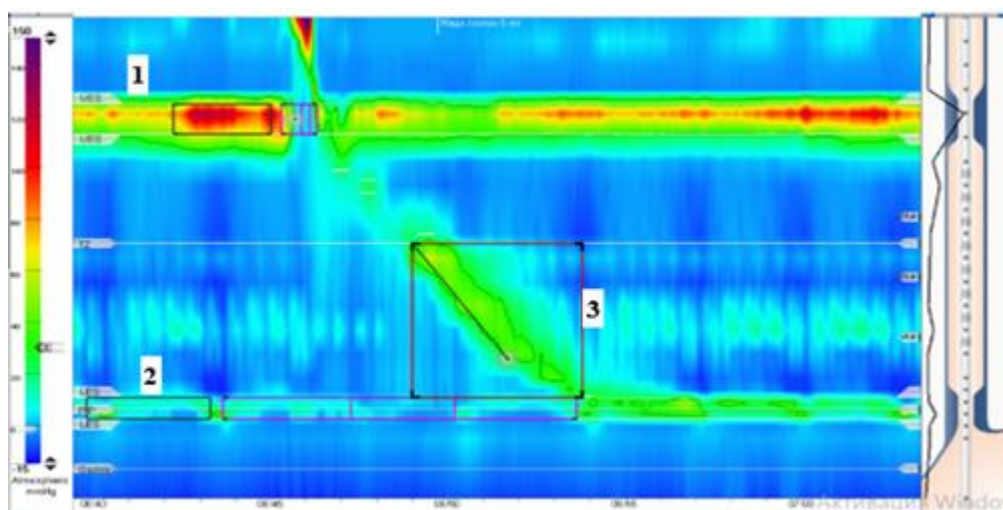


Рисунок 9 - Сокращение грудного отдела пищевода по данным манометрии пищевода высокого разрешения: 1 – верхний пищеводный сфинктер, 2 – нижний пищеводный сфинктер, 3 – сокращение грудного отдела пищевода

В ходе проведенного нами исследования в обеих группах больных медиана ИСДС была в пределах нормы, однако у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, она все же была ниже, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ. Неэффективная перистальтика пищевода (ИСДС <450 мм рт. ст.×с×см) была диагностирована у 12 пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (37.5%), и у 9 (29%) – с ГЭРБ без ЦКМ. На рисунке 11 представлены данные ИСДС



больных с ГЭРБ с различными типами цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода (рисунок 10).

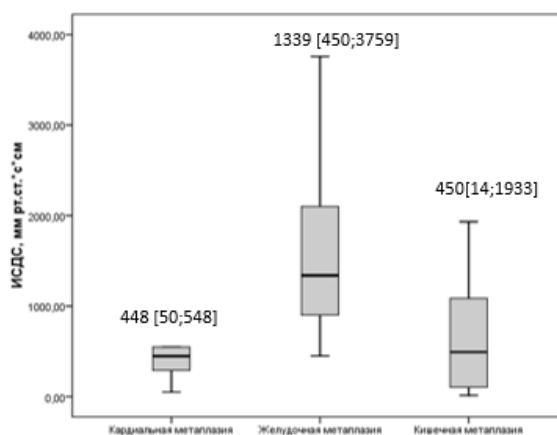


Рисунок 10 - Интегральная сократимость дистального сегмента пищевода (ИСДС) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, по данным манометрии пищевода высокого разрешения

Манометрия высокого разрешения, кроме оценки двигательной функции пищевода, позволяет диагностировать аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) размером более 2 см. В ходе проведенного нами исследования по данным МВР у 6 пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (18.7%), и у 5 с ГЭРБ без ЦКМ (16.1%) была диагностирована аксиальная ГПОД (рисунок 11). Медиана размеров ГПОД в 1-ой группе составила 2.1 [2.0; 3.0] см, во 2-ой – 3.5 [2.4; 7.8] см. Наличие ГПОД приводит к ухудшению антирефлюксной функции пищеводно-желудочного перехода и снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера [4].

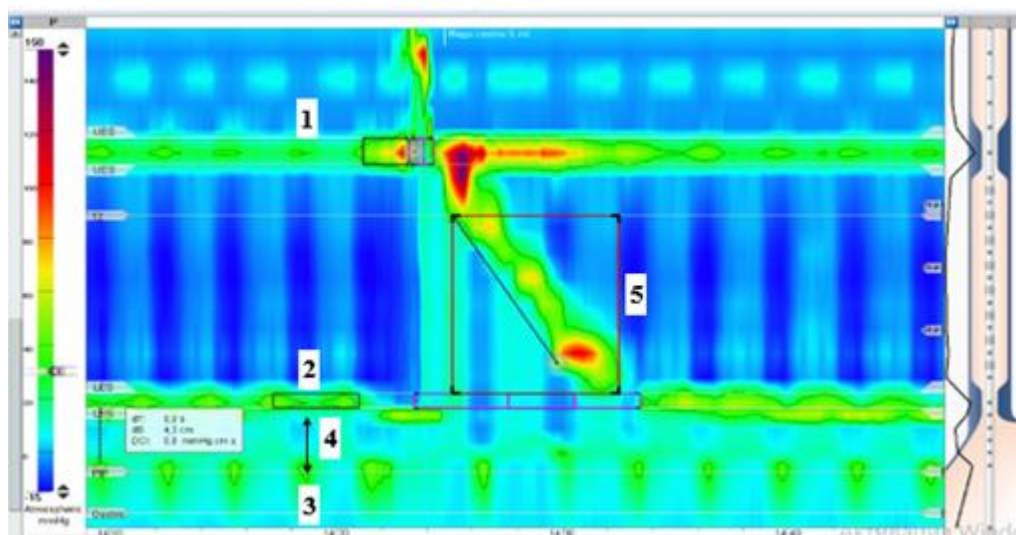


Рисунок 11 - Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы по данным манометрии пищевода высокого разрешения: 1 – верхний пищеводный сфинктер, 2 - нижний пищеводный сфинктер, 3 – ножки диафрагмы, 4 – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, 5 – сокращение грудного отдела пищевода

Таким образом, подводя итоги подглавы, в ходе манометрии пищевода высокого разрешения нами было выявлено, что нарушения двигательной функции пищевода у больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ пищевода, были выражены в большей степени, чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ.

Анализируя результаты 24-часовой рН-метрии, мы определяли % времени с  $\text{pH} < 4.0$ , общее количество ГЭР в течение суток, количество ГЭР продолжительностью более 5 мин, наибольшую продолжительность рефлюкса. В группе пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, нами было отмечено преобладание кислых ГЭР и % времени с  $\text{pH} < 4.0$  по сравнению с пациентами с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.036$  и  $p=0.092$  соответственно). Индекс DeMeester также был больше в 1-ой группе ( $p=0.004$ ) (таблица 10).

Таблица 10 - Основные показатели 24-часовой рН-метрии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и без ЦКМ

Показатель	Пациенты с ГЭРБ, осложненной ЦКМ	Пациенты с ГЭРБ без ЦКМ	p
Количество кислых ГЭР	72.5 [53.5; 91.5]	54.2 [29.9; 78.3]	<b>0.036</b>
Кол-во ГЭР продолжительностью более 5 мин	7.0 [4.4; 9.6]	5.7 [2.9; 8.4]	0.226
%времени с рН<4.0	14.5 [9.7; 19.3]	10.3 [5.6; 14.9]	0.092
Индекс DeMeester	35.4 [1.9; 114.5]	15.1 [0.2; 47.7]	<b>0.004</b>

В ходе рассмотрения данных 24-часовой рН-метрии в 65.6% случаев в группе с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, и в 58% случаев в группе без ЦКМ было выявлено удлинение периода элиминации патологического гастроэзофагеального рефлюктата из пищевода (замедление химического клиренса) (рисунок 12).

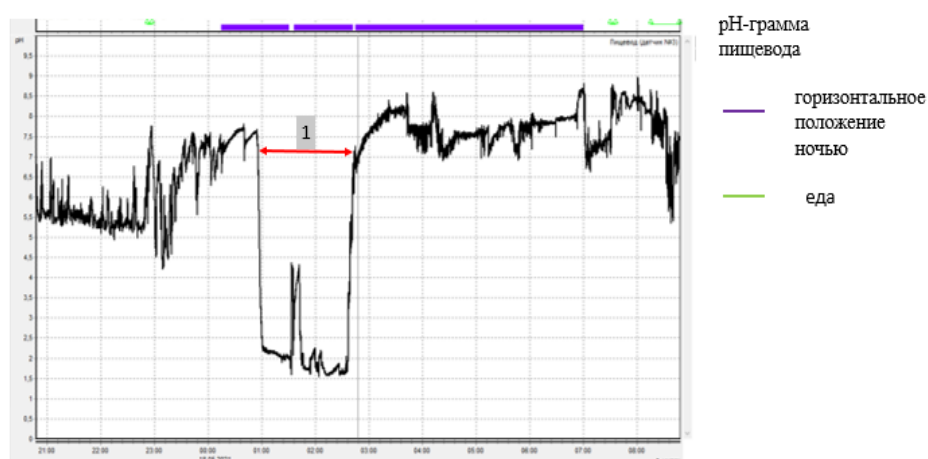


Рисунок 12 - Результаты рН-граммы у пациента с замедлением химического клиренса: 1 – период времени с кислым рН (рН<4.0) в пищеводе ночью – 2 часа (с 01:00 до 03:00)

В ходе комплексного анализа результатов манометрии пищевода высокого разрешения пищевода и 24-часовой рН-метрии замедление пищеводного клиренса было выявлено у пациентов с неэффективной перистальтикой грудного отдела пищевода и чаще встречалось при ГЭРБ, осложненной ЦКМ (37%), чем при ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.026$ ) (рисунок 13).

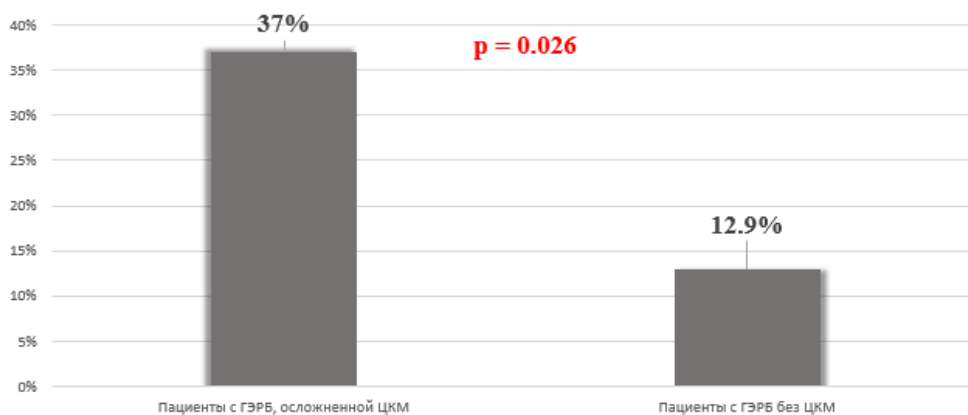


Рисунок 13 - Замедление пищеводного клиренса у пациентов с неэффективной перистальтикой пищевода

Совместное применение рН-метрии и импедансометрии позволило нам выявить не только кислые, но и слабокислые, и слабощелочные ГЭР. Последние встречались в обеих группах реже, чем кислые и слабокислые (таблица 11).

Таблица 11 - Результаты 24-часовой импедансометрии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Пациенты с ГЭРБ, осложненной ЦКМ	Пациенты с ГЭРБ без ЦКМ	p
Количество кислых ГЭР	39.5 [2; 103]	37 [0; 79]	0.332
Количество слабокислых ГЭР	32 [4; 100]	47 [12; 100]	0.010
Количество слабощелочных ГЭР	0.3 [0; 2]	0.4 [0; 2]	0.763
Количество смешанных ГЭР	38.0 [3; 93]	44.0 [3; 85]	0.847
Количество жидких ГЭР	16.0 [1; 51]	11.0 [0; 68]	0.080

Количество ГЭР, достигающих 18 см от края нижнего пищеводного сфинктера	10.0 [1; 93]	13.0 [1; 91]	0.445
---	--------------	--------------	-------

Анализ 24-часовой рН-импедансометрии показал, что кислых рефлюксов у исследуемых с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (39.5 [2; 103]), было больше, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ (37 [0; 79]) ( $p=0.332$ ). При этом во 2-ой группе (47 [12; 100]) по сравнению с 1-ой (32 [4; 100]) преобладали слабокислые гастроэзофагеальные рефлюксы ( $p=0.010$ ) (рисунок 14).

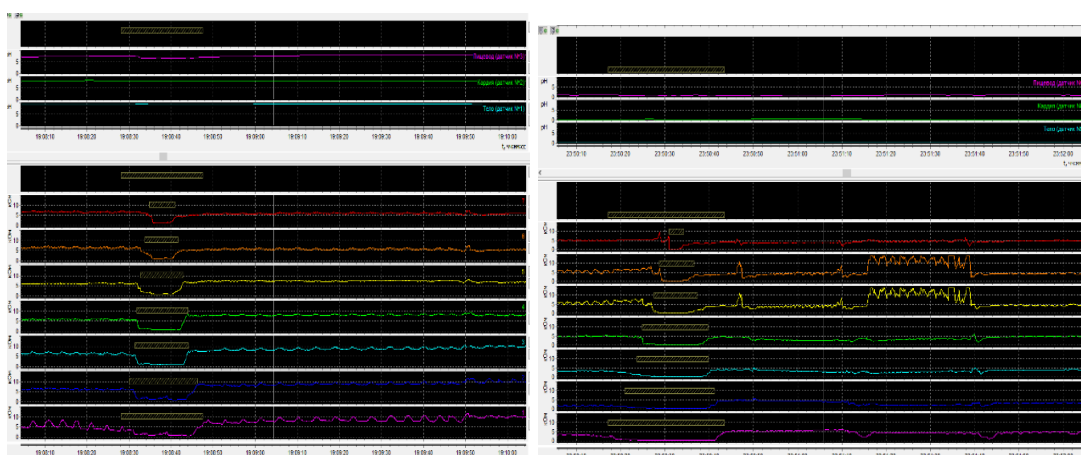


Рисунок 14 - Кислые гастроэзофагеальные рефлюксы, зарегистрированные по данным 24-часовой рН-импедансометрии, у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Таким образом, подводя итоги подглавы, неэффективная перистальтика грудного отдела пищевода и замедление химического клиренса были наиболее распространены у пациентов с цилиндроклеточной метаплазией эпителия пищевода, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что ГЭРБ – это заболевание с первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, выявленное по данным 24-часовой рН-импедансометрии преобладание кислых ГЭР в группе больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, и слабокислых – у больных с

ГЭРБ без ЦКМ позволяет предположить, что повреждение слизистой оболочки пищевода – это результат воздействия различных типов гастроэзофагеальных рефлюктов.

Полученные нами данные демонстрируют целесообразность проведения 24-часовой рН-импедансометрии как дополнительного метода диагностики ГЭРБ, что соответствует опубликованным в 2020 году клиническим рекомендациям Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

### **3. 6 Результаты исследования фенотипа макрофагов крови пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и без цилиндроклеточной метаплазии**

Фенотип макрофагов был определен после выделения моноцитов из крови и культивирования при температуре 37°C в атмосфере с содержанием CO<sub>2</sub> 5% путем определения поверхностно-клеточных маркеров CD (Cluster of Differentiation): CD25, CD80, CD163 и CD206. CD25 и CD80 поверхностные рецепторы, характерные для Th1-провоспалительного типа иммунного ответа, а CD163 и CD206 – для Th2-противовоспалительного.

Медиана CD25 поверхностных рецепторов макрофагов крови пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ (42.5 [37.3; 47.7]), была больше, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ (31.9 [27.0; 36.8]) (p=0.004) (таблица 12).

Таблица 12 - Медианы CD поверхностных рецепторов макрофагов крови пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Медиана CD поверхностных рецепторов макрофагов пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, мг/л	Медиана CD поверхностных рецепторов макрофагов пациентов с ГЭРБ без ЦКМ, мг/л	p
CD25	42.5 [37.3; 47.7]	31.9 [27.0; 36.8]	<b>0.004</b>
CD80	25.9 [21.4; 30.3]	21.0 [17.3; 24.8]	0.161
CD163	14.5 [11.5; 17.6]	18.1 [14.7; 21.5]	0.124
CD206	9.7 [7.1; 12.4]	11.2 [8.4; 13.9]	0.462

При анализе фенотипа макрофагов крови пациентов обращало на себя внимание то, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, уровень CD25 поверхностных рецепторов был выше, чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ ( $p = 0.004$ ).

Выявленное, по данным манометрии высокого разрешения, снижение уровня интегральной сократимости дистального сегмента пищевода коррелировало с уровнем CD206 ( $r = 0.317$ ,  $p = 0.077$ ), рисунок 15.

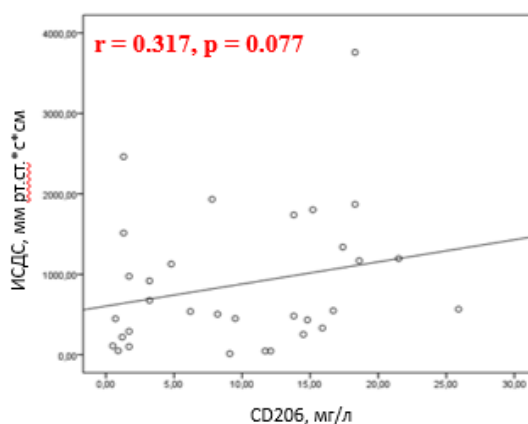


Рисунок 15 - Корреляция между CD206 и интегральной сократимостью дистального сегмента пищевода (ИСДС)

Резюмируя содержание подглавы, можно заключить, что у больных ГЭРБ, осложненной ЦКМ, по сравнению с больными с ГЭРБ без ЦКМ было выявлено преобладание Th1-провоспалительного типа иммунного ответа. Выявленная прямая взаимосвязь между CD206 (Th2-противовоспалительный иммунный ответ) и ИСДС ( $p = 0.077$ ) демонстрирует сохранение нормальной двигательной функции грудного отдела пищевода при увеличении уровня CD206. Корреляций между CD25, CD80 (Th1-провоспалительный иммунный ответ) и манометрическими характеристиками перистальтики в ходе нашего исследования выявлено не было. Полученные данные не позволяют исключить связь между типом иммунного ответа и формой ГЭРБ.

### **3. 7 Результаты анализа фенотипа перитонеальных макрофагов мышей рода C57/BL6 после воздействия на них человеческого гастроэзофагеального рефлюктата**

Определение фенотипа макрофагов после воздействия на них человеческого рефлюктата осуществляли по оценке поверхностно-клеточных маркеров CD25, CD80, характерных для провоспалительного, и CD163, CD206, характерных для противовоспалительного иммунного ответа. Функциональный фенотип макрофагов определяли по продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

Для определения CD25, CD80, CD163 и CD206 был использован метод проточной цитофлуориметрии и моноклональные антитела к CD25, CD80, CD163 и CD206 (Beckman Coulter CD25, CD80, CD163 и BD Pharmingen CD206).

Гастроэзофагеальные рефлюктаты пациентов с различными формами ГЭРБ, собранные при проведении эзофагогастродуоденоскопии, в зависимости от уровня pH были разделены на три группы: рефлюктаты с pH менее 5.0, 5.0-6.5 и более 6.5 единиц.

Анализ рецепторного фенотипа перитонеальных макрофагов мышей после воздействия на них человеческого рефлюктата показал, что смещение



pH рефлюктата в слабокислую сторону приводило к уменьшению уровня провоспалительных поверхностных рецепторов и в большей степени уровня CD25. Так, после воздействия на перитонеальные макрофаги мышей рефлюктатов с pH < 5.0 уровень поверхностных рецепторов составил: CD25 - 10.0 [8.9; 12.1] мг/л, CD80 - 10.8 [9.2; 11.8] мг/л, CD163 - 10.2 [9.6; 12.0] мг/л, CD206 - 10.6 [9.1; 12.0] мг/л; после воздействия ГЭР с pH 5.0-6.5 - CD25 - 8.7 [2.5; 12.6] мг/л, CD80 - 8.4 [2.7; 14.9] мг/л, CD163 - 8.3 [2.0; 15.0] мг/л, CD206 - 8.7 [2.1; 15.2] мг/л; после воздействия рефлюктатов с pH > 6.5 - CD25 - 21.8 [6.5; 48.2] мг/л, CD80- 9.1 [4.7; 19.4] мг/л, CD163 - 9.7 [5.8; 19.9] мг/л, CD206 - 6.3 [0.9; 15.2] мг/л.

Анализ секреторной активности макрофагов мышей после воздействия на них человеческих рефлюктатов различных типов был осуществлен путем оценки продукции цитокинов, табл.10. Повышенная продукция ИЛ-12 характерна для провоспалительного Th1-типа иммунного ответа, а ИЛ-10 – для противовоспалительного Th2-типа. Также мы исследовали продукцию таких цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-6 (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели секреторной активности перитонеальных макрофагов мышей после воздействия на них различных типов рефлюктатов

Тип ГЭР	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-12 - p70, пг/мл	ИФН-γ, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	ФНО-β, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-5, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
pH < 5.0	32,8±8,5	77,3±28,5	71,8±38,3	86,8±31,2	23,3±9,5	29,1±11,3	6,2±4,1	4,5±4,2	4,1±3,0	75,6±31,1	64,7±18,9
pH 5.0-6,5	36,1±13,9	68,7±22,1	65,3±28,8	67,1±34,8	22,8±8,6	23,1±10,3	6,8±4,9	11,0±13,4	5,7±3,1	78,3±37,8	74,2±24,4
pH > 6.5	34,9±19,0	43,7±21,1	68,5±26,6	71,6±24,4	19,3±11,1	16,0±9,4	12,3±7,5	16,9±9,0	19,4±11,7	64,9±29,4	60,3±28,6

В ходе анализа влияния человеческого рефлюктата на перитонеальные макрофаги мышей было выявлено, что смещение pH рефлюктата в кислую сторону приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-12p70, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ . При этом смещение величины pH от кислой в слабощелочную сторону приводило к увеличению экспрессии противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10.

Анализ продукции цитокинов показал более выраженное увеличение продукции ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  ФНО- $\beta$  (Th1-провоспалительный иммунный ответ) при смещении pH в кислую сторону ( $r = -0.352$ ,  $p = 0.026$ ;  $r = -0.514$ ,  $p = 0.029$  и  $r = -0.22$ ,  $p = 0.032$ , соответственно) и значительное увеличение экспрессии ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 (Th2 тип иммунного ответа) при смещении pH в слабощелочную сторону ( $r = 0.351$ ,  $p = 0.039$ ;  $r = 0.371$ ,  $p = 0.018$  и  $r = 0.697$ ,  $p = 0,001$ , соответственно) (таблица 14).

Таблица 14 - Распределение продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от величины pH действующего рефлюктата

Тип ГЭР	ИЛ-8	ФНО- $\alpha$	ФНО- $\beta$	ИЛ-4	ИЛ-5	ИЛ-10
pH < 5.0	77.3 [42.1;125.3]	23.3 [8.9;36.8]	29.2 [12.9;46.3]	6.2 [1.8;12.4]	4.5 [1.7;10.6]	4.1 [1.5;10.2]
pH 5.0 - 6,5	68.7 [30.5;120.0]	22.8 [11.1;41.5]	23.2 [5.2;52.4]	6.9 [2.1;16.2]	11.0 [1.6;63.1]	5.7 [1.3;14.2]
pH > 6,5	43.7 [8.7;89.2]	19.7 [2.7;42.5]	16.0 [4.7;35.1]	12.4 [3.2;28.3]	16.9 [4.7;38.1]	19.4 [1.6;61.3]

На рисунке 16 графически представлены изменения в экспрессии цитокинов перитонеальными макрофагами мышей в зависимости от действующего гастроэзофагеального рефлюктата.

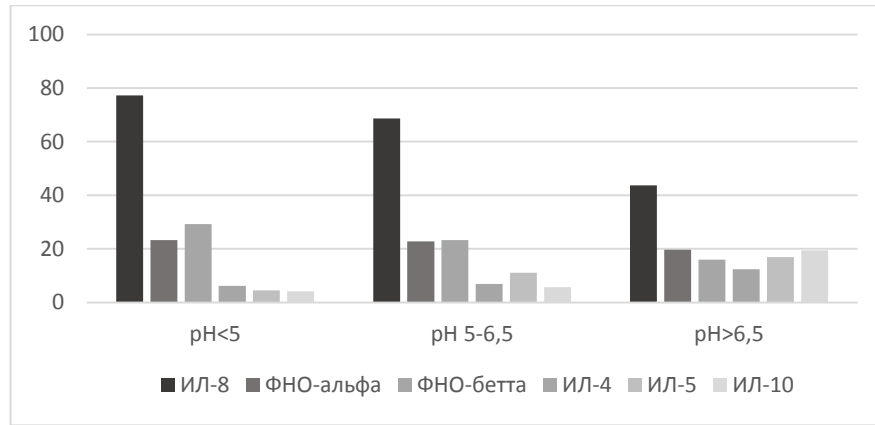


Рисунок 16 - Распределение продукции цитокинов в зависимости от величины рН действующего рефлюктата

Учитывая полученные данные, можно говорить о влиянии характера гастроэзофагеального рефлюктата на активность про- и противовоспалительных цитокинов (рисунок 17, 18).

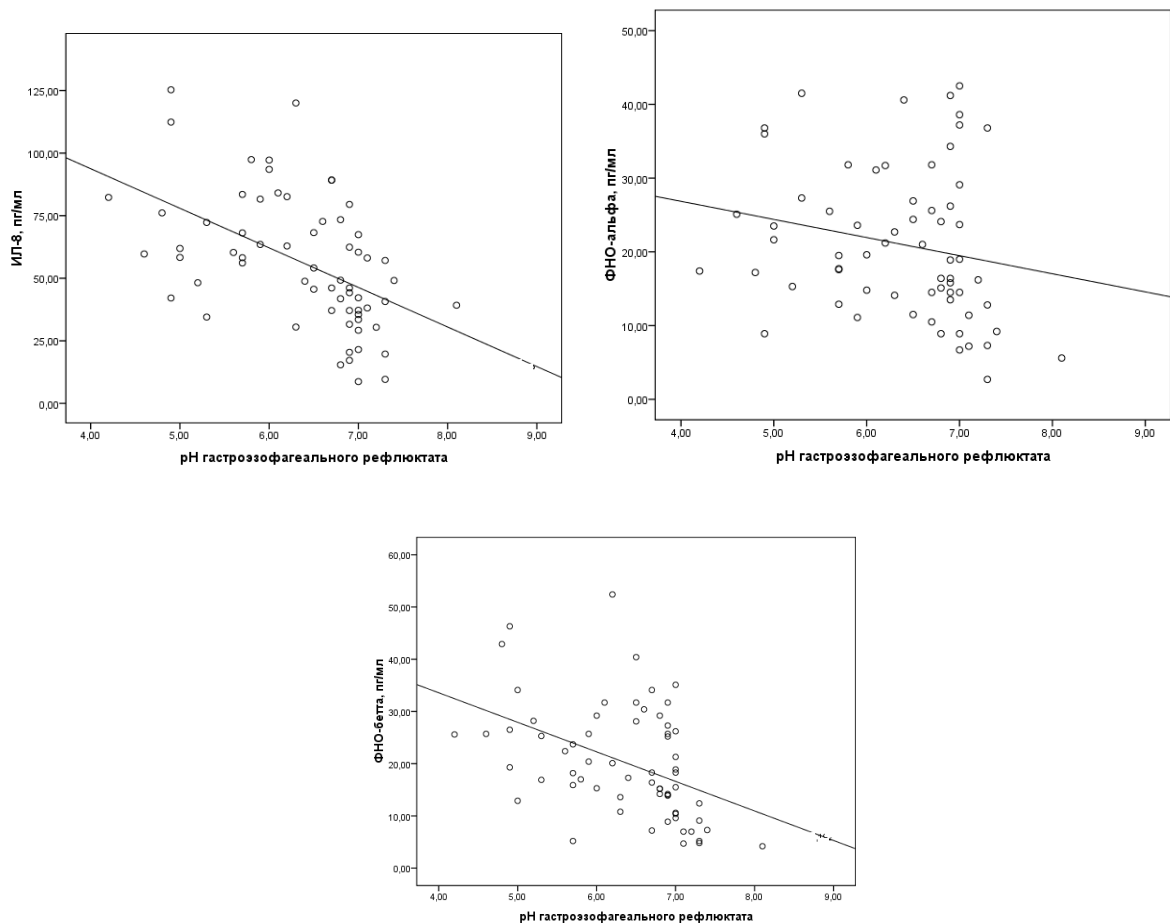


Рисунок 17 - Влияние рН рефлюктата на продукцию провоспалительных цитокинов

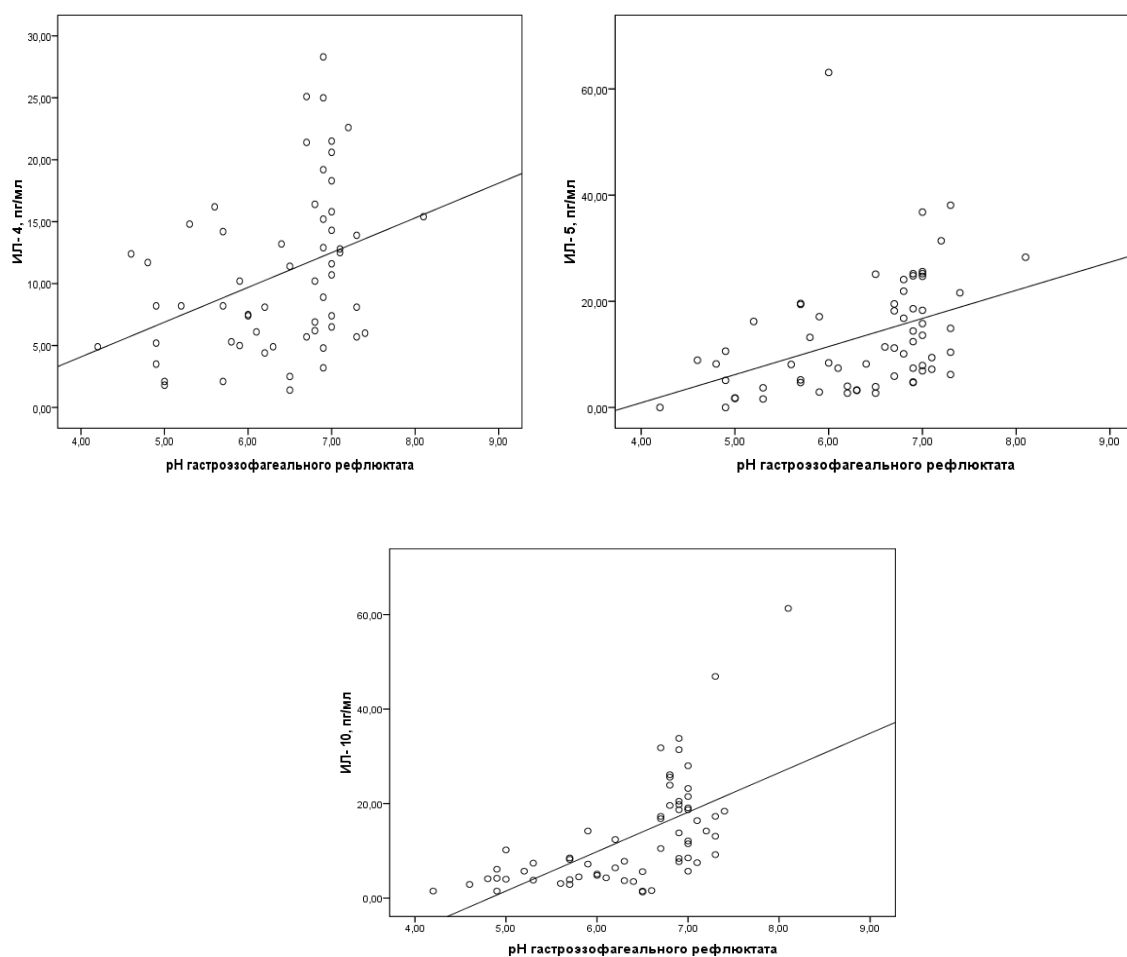


Рисунок 18 - Влияние рН рефлюката на продукцию противовоспалительных цитокинов

Резюмируя содержание подглавы, можно заключить об увеличении продукции провоспалительных цитокинов при воздействии на перитонеальные макрофаги кислого рефлюката и противовоспалительных – при воздействии слабощелочного рефлюката. Смещение рН рефлюката в сторону кислого также приводило к увеличению экспрессии CD25 провоспалительных поверхностно-клеточных маркеров перитонеальных макрофагов мышей.

Выявленные в ходе нашего исследования изменения уровня экспрессии поверхностных рецепторов макрофагов после воздействия на них различных рефлюкатов, подчеркивают целесообразность дальнейшего более детального изучения иммунного профиля пациентов с различными формами ГЭРБ.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример №1

Пациентка Д., 36 лет, ИРК (индивидуальная регистрационная карта) 25, поступила в клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко с жалобами на ежедневную выраженную изжогу, преимущественно по утрам. Из анамнеза известно, что пациентка не курит. Наследственный и аллергологический анамнез также не отягощены. При заполнении опросника FSSG сумма баллов составила – 7. При этом у пациентки преобладали жалобы, связанные с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. Она отмечала жалобы на изжогу после еды, чувство «кислого» и горечь во рту. Из анамнеза известно, что около 6 лет больная отмечает периодически изжогу после еды, проходящую самостоятельно и не требующую приема лекарственных препаратов. При обследовании – ГЭРБ: катаральный рефлюкс-эзофагит. За месяц до обращения был выявлен *H.pylori* ассоциированный гастрит, по поводу чего проводилась эрадикация препаратами первой линии в стандартной дозировке в течение 14 дней. Со слов пациентки, антибиотики принимала натошак и к концу курса лечения отметила появление выраженной изжоги.

По данным объективного обследования: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, конституция нормостеническая. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Рост 160 см, вес 55 кг. ИМТ = 21.5 кг/м<sup>2</sup>. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 70 в мин. АД 120 и 80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка

не увеличены. Почки не пальпируются. Отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В ходе обследования:

ЭГДС: слизистая пищевода гиперемирована в нижней трети и умеренно отечна, там же видны два участка железистой слизистой в виде языков пламени размерами до 0.8 см, кардия смыкается неполностью, пролапс слизистой желудка в пищевод. Заключение: недостаточность кардии, аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, катаральный рефлюкс-эзофагит с формированием малого сегмента пищевода Баррета, антральный гастрит, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс, произведены биопсии слизистой пищевода 5 фрагментов.

Результаты морфологического исследования эпителия пищевода: три фрагмента слизистой оболочки, покрытые цилиндрическим эпителием. В двух фрагментах видны признаки умеренно выраженной толстокишечной метаплазии, в третьем – участок слизистой, покрытый эпителием желудочного типа. В собственной пластинке была обнаружена слабая инфильтрация лимфоплазмочитарными элементами с примесью эозинофилов. Участки дисплазии эпителия низкой степени злокачественности.

При проведении манометрии пищевода высокого разрешения обращало на себя внимание, что значение ДП НПС находилось на нижней границе нормы – 12 мм рт. ст. (норма 10-35 мм рт. ст.). Интенсивность сокращения дистального сегмента пищевода была в норме – 567 мм рт. ст.\*с\*см (норма 450-8000 мм рт. ст.\*с\*см).

После проведения МВР пищевода пациентке была проведена 24-часовая рН-импедансометрия, в ходе которой были выявлены многочисленные патологические кислые рефлюксы (95), среди которых было зарегистрировано 8 рефлюксов продолжительностью более 5 минут, максимальной продолжительностью до 51 минуты. % времени с рН менее 6,5

был значительно повышен и составил 14%. Слабощелочных ГЭР при анализе импедансометрии выявлено не было.

Таким образом, у пациентки с длительным анамнезом изжоги была диагностирована цилиндроклеточная метаплазия эпителия слизистой оболочки пищевода (кишечная метаплазия). При этом обращали на себя внимание преобладание кислых гастроэзофагеальных рефлюксов и отсутствие слабощелочных ГЭР по данным импедансометрии. Данное клиническое наблюдение демонстрирует влияние характера патологического рефлюктата на развитие цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода.

### **Клинический пример №2**

Пациент П., 41 года, ИРК 36, поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко с жалобами на периодическую изжогу. Известно, что пациент не курит. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощены.

Из анамнеза также известно, что изжога беспокоит около 7 лет. Ранее при обследовании был выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит. Периодически курсами проводилась терапия ингибиторами протонной помпы.

По данным объективного обследования: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, конституция нормостеническая. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Рост 176 см, вес 72 кг. ИМТ = 23.2 кг/м<sup>2</sup>. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС = 70 в мин. АД 120 и 80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Почки



не пальпируются. Отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В ходе обследования:

По данным ЭГДС: слизистая оболочка пищевода в нижнегрудном отделе с поверхностным отеком. От границы плоского и железистого эпителия на фоне плоского эпителия пищевода распространяются множественные (5) очаги метаплазированного железистого эпителия более 1 см в длину каждый. Выполнена биопсия. Заключение: эндоскопическая картина многоочаговой цилиндрической метаплазии эпителия пищевода.

По данным морфологического исследования: фрагмент слизистой оболочки, покрытый местами многослойным плоским эпителием, местами – цилиндрическим эпителием желудочного типа. Фокусы фовеолярной гиперплазии. В собственной пластинке слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Признаки дисплазии низкой степени железистого эпителия. Заключение: хронический эзофагит, слабо выраженное воспаление. Дисплазия эпителия желез желудочного типа низкой степени.

По данным манометрии пищевода высокого разрешения: ДП НПС было снижено до 6 мм рт. ст., при норме 10-35 мм рт. ст. Сокращения в грудном отделе пищевода перистальтические с нормальной интенсивностью в дистальном отделе.

По данным 24-часовой рН-метрии было выявлено увеличение % времени с рН менее 4 до 10.2% времени исследования. По данным импедансометрии были определены кислые (62) и слабокислые (13) гастроэзофагеальные рефлюксы. Слабощелочные ГЭР в ходе исследования выявлены не были.

Таким образом, данное клиническое наблюдение также демонстрирует преобладание кислых и слабокислых ГЭР у пациентов с морфологически подтвержденной цилиндрической метаплазией эпителия слизистой оболочки пищевода.

Подводя итоги клинических наблюдений, можно заключить, что 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения входят в перечень необходимых современных методов диагностики ГЭРБ. рН-импедансометрия позволяет определить физические и химические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов. Результаты рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения позволяют персонализировать лечение пациентов с различными формами ГЭРБ, что предотвращает развитие осложнений, в том числе цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании были изучены клинико-морфологические характеристики ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и ГЭРБ без ЦКМ.

Цилиндроклеточная метаплазия эпителия пищевода – это трансформация многослойного плоского эпителия пищевода в ответ на взаимодействие гастроэзофагеального рефлюктата с эпителием пищевода при длительно текущей ГЭРБ [26]. В 1976 г. Paull с соавторами выделили три типа ЦКМ: кардиальный, фундальный и кишечный [25]. Согласно современным данным кишечная метаплазия эпителия пищевода – это фактор риска развития аденокарциномы пищевода. В нашем исследовании было обследовано 63 пациента с ГЭРБ, среди которых, по данным морфологического исследования пищевода, у 32 больных была выявлена цилиндроклеточная метаплазия: кардиальная метаплазия (n=9), фундальная (n=7) и кишечная (n=16). Частота развития АКП из специализированного метаплазированного эпителия кишечного типа составляет 0.5-2.1% в год в зависимости от размеров очага, наличия дисплазии и факторов риска развития АКП [1, 88, 89].

В ходе ранее проведенных исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной кишечной метаплазией эпителия пищевода, и пациентами с ГЭРБ без ЦКМ были диагностированы такие жалобы, как изжога, дисфагия. Существует предположение, что развитие ЦКМ в дистальном сегменте пищевода - это защитная реакция эпителия в ответ на длительное повреждающее воздействие патологического гастроэзофагеального рефлюктата.

В настоящем исследовании также было выявлено, что жалобы на изжогу предъявляли все больные, включенные в исследование, вне зависимости от наличия или отсутствия ЦКМ эпителия пищевода. При этом в группе с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, анамнез изжоги был достоверно более продолжительный, чем в группе с ГЭРБ без ЦКМ (p=0.001). Анализ

опросника FSSG, заполняемого пациентами на этапе включения в исследование, показал, что изжога при смене положения тела у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, встречалась чаще, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.058$ ). Чувство «затруднения» прохождения пищи по пищеводу в 1-ой группе также встречалось чаще, чем во 2-ой ( $p=0.050$ ).

При физикальном обследовании пациентов, включенных в настоящее исследование, обращает на себя внимание, что у больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, индекс массы тела был больше, чем в группе с ГЭРБ без ЦКМ ( $p<0.05$ ). Ранее при изучении исследователями влияния ИМТ на развитие ГЭРБ и кишечной метаплазии эпителия пищевода были получены противоречивые данные [90]. Так, в метаанализе, проведенном М.В. Cook и соавторами, было продемонстрировано, что увеличение ИМТ не приводит к развитию кишечной метаплазии эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ [91]. В то время как в других исследованиях было выявлено, что рост ИМТ приводит к утяжелению течения ГЭРБ [92, 93]. В исследовании D.A. Corley и соавторов было показано, что увеличение окружности живота у пациентов с ГЭРБ приводило к более тяжелому течению заболевания (ОШ = 1.86; 95% ДИ 1.03-3.38) [93]. Абдоминальное ожирение ведет к повышению внутрибрюшного давления и нарушению в области пищеводно-желудочного перехода, что в свою очередь приводит к гастроэзофагеальному рефлюксу. Также существуют данные, согласно которым у пациентов с ГЭРБ и ожирением клетки жировой ткани (адипоциты) способствуют воспалению в эпителии пищевода, приводя к продукции провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-6) и развитию цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода [90, 94].

В проведенном нами исследовании при обследовании пациентов с различными формами ГЭРБ анализ результатов манометрии пищевода высокого разрешения показал, что ДП НПС у больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, было достоверно ниже, чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.063$ ). В исследовании Helman и соавторов, включавшем в себя 46 пациентов с

коротким сегментом пищевода Баррета (<3 см) и 28 пациентов с длинным (> 3 см), по результатам МВР было диагностировано снижение ДП НПС. Снижение ДП НПС было выявлено у всех исследуемых вне зависимости от размеров очага метаплазии [95].

В исследовании М.Ф. Vaezi и J.E. Richter также было продемонстрировано, что снижение ДП НПС, нарушение перистальтики грудного отдела пищевода и удлинение времени экспозиции патологического гастроэзофагеального рефлюктата у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, встречалось чаще, чем в пациентов с ГЭРБ без ЦКМ [96]. Известно, что у больных с рефлюкс-эзофагитом патологический гастроэзофагеальный рефлюкс развивается вследствие снижения давления пика нижнего пищеводного сфинктера. При этом существуют исследования, демонстрирующие нормальное ДП НПС у пациентов с ГЭРБ. В этом случае механизм развития ГЭРБ может быть обусловлен нарушением моторно-эвакуаторной функции органов желудочно-кишечного тракта или высоким внутрибрюшным давлением [4, 97].

Развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса являются проходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), которые также можно диагностировать с помощью современной манометрии пищевода высокого разрешения [48].

L. Jiang и соавторы, проанализировав результаты МВР пищевода 48 пациентов с ГЭРБ (16 пациентов с эрозивным эзофагитом и 32 пациента с неэрозивным эзофагитом), показали, что снижение интегральной сократимости дистального сегмента пищевода (ИСДС) приводило к более тяжелому течению ГЭРБ ( $p=0.045$ ) [98]. В ходе проведенного нами исследования при проведении МВР пищевода у больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, снижение ИСДС было выявлено чаще, чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ, что не противоречит результатам ранее проведенных исследований. При анализе результатов МВР пищевода у пациентов с жалобами на чувство «затруднения» прохождения пищи по пищеводу были

выявлены признаки нарушения перистальтики пищевода. Жалоба на чувство «затруднения» прохождения пищи по пищеводу и в группе пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, и в группе с ГЭРБ без ЦКМ достоверно сопровождалась нарушениями двигательной функции пищевода по данным МВР ( $p=0.005$  и  $p=0.001$  соответственно).

В ходе нашего исследования, используя манометрию пищевода высокого разрешения, нами были диагностированы аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы как в 1-ой группе ( $n=6$ , 18.7%), так и во 2-ой исследуемых ( $n=5$ , 16.1%). Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что с помощью МВР пищевода можно выявить не только нарушения двигательной функции пищевода и снижения ДП НПС, но и аксиальную ГПОД [48, 99].

Прогрессирование нарушений перистальтической активности пищевода приводит к увеличению продолжительности воздействия на слизистую оболочку дуоденогастроэзофагеального содержимого, что в свою очередь ведет к усилению ее повреждения. Степень и продолжительность воздействия патологического рефлюктата на слизистую оболочку пищевода можно рассматривать как важные факторы развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода [32, 100].

В ходе 24-часовой рН-метрии в 65.6% случаев пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, и в 58% с ГЭРБ без ЦКМ было диагностировано удлинение периода элиминации патологического гастроэзофагеального рефлюктата. Замедление пищеводного клиренса достоверно сопровождалось нарушением двигательной функции пищевода у пациентов обеих групп ( $p < 0.001$ ). В ранее проведенных работах было продемонстрировано, что у больных с ГЭРБ отмечалось удлинение периода элиминации рефлюктата в 2-3 раза по сравнению с больными без ГЭРБ [101, 102].

В исследование Chr.A. Gutschow и соавторов было включено 92 пациента: 28 - с неэрозивным рефлюкс-эзофагитом, 52 - с эрозивным и 12 - с пищеводом Баррета. В ходе работы было показано, что у больных с ПБ экспозиция

патологического рефлюктата в ночные часы была более продолжительной, чем у больных с неэрозивным и эрозивным эзофагитом ( $p=0.043$  и  $p=0.020$ ), соответственно [103]. В проведенном нами исследовании % времени с  $pH < 4.0$  у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, был выше, чем в группе с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.092$ ). Количество кислых ГЭР по данным 24-часовой рН-метрии в 1-ой группе было больше, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.036$ ).

Для оценки результатов 24-часовой рН-метрии применяют обобщенный показатель индекс DeMeester [104]. В настоящем исследовании индекс DeMeester был повышен в обеих исследуемых группах, при этом у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, индекс DeMeester был значительно выше, чем в группе с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.004$ ). Полученные результаты подтверждают, то, что индекс DeMeester является критерием наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с ГЭРБ [104].

В исследовании, проведенном ранее на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета, было продемонстрировано влияние индекса массы тела на основные показатели 24-часовой рН-метрии. Была определена прямая корреляционная взаимосвязь ИМТ с продолжительностью снижения рН в пищеводе до кислых значений [105]. В настоящем исследовании у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, также была выявлена прямая корреляционная связь ИМТ с % времени с  $pH < 4$ .

Внедрение в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии показало, что характер патологического гастроэзофагеального рефлюктата у пациентов с ГЭРБ может быть не только кислым, но слабокислым и слабощелочным, что может объяснить неэффективность монотерапии ингибиторами протонной помпы.

Существуют исследования, демонстрирующие влияние характера ГЭР на дифференцировку стволовых клеток эпителия пищевода, что вызывает развитие цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода [53]. В

последнее время появляется все больше исследований, доказывающих влияние желчных кислот в составе рефлюктата на развитие кишечной метаплазии. Dixon M.F. и соавторы при сравнении трех групп пациентов: с ГЭРБ, осложненной кишечной метаплазией пищевода (n=100), ГЭРБ без метаплазии (n=61) и функциональной диспепсией (n=50), выявили, что у больных с кишечным типом метаплазии дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы были диагностированы достоверно чаще, чем в группе с ГЭРБ без метаплазии и с функциональной диспепсией ( $p=0.014$  и  $p=0.037$ , соответственно) [106].

В ходе нашего исследования по данным 24-часовой рН-импедансометрии у больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, было выявлено преобладание слабокислых ГЭР по сравнению с больными с ГЭРБ без ЦКМ,  $p=0.010$ . Таким образом, анализ результатов 24-часовой рН-импедансометрии продемонстрировал, что на характер повреждения эпителия пищевода кроме продолжительности ГЭР оказывают влияние еще и химические свойства рефлюктата.

Цилиндроклеточная метаплазия эпителия пищевода развивается в ответ на длительное повреждающее воздействие патологического гастроэзофагального рефлюктата. Секреция провоспалительных цитокинов, обусловленная воздействием рефлюктата на эпителий пищевода, может приводить к развитию воспаления и цилиндроклеточной метаплазии в пищеводе [10]. Цитокины – это низкомолекулярные белки, синтезируемые клетками иммунной системы. Источником цитокинов являются макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы. Иммунный ответ организма определяют про- и противовоспалительные цитокины [107].

Тип иммунного ответа у пациентов с ГЭРБ можно определить при анализе поверхностно-рецепторных маркеров макрофагов (CD25, CD80, CD163, CD206) [56].

В ходе настоящего исследования анализ крови пациентов обеих групп показал достоверное преобладание CD25 поверхностных рецепторов у



пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, по сравнению с пациентами с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.004$ ). Таким образом, у пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, отмечалось преобладание Th1- провоспалительного типа иммунного ответа. В недавнем исследовании, проведенном М. Grover и соавторами, оценивалось влияние экспрессии CD206 поверхностных рецепторов на моторно-эвакуаторную функцию желудка. В исследование были включены 11 пациентов с диабетическим и 6 с идиопатическим гастропарезом, контрольную группу составили 5 здоровых добровольцев. Возраст исследуемых был старше 18 лет. Гастропарез был выявлен при проведении сцинтиграфии, по данным которой была диагностирована задержка эвакуации содержимого желудка. В ходе данного исследования было продемонстрировано, что при наличии нарушений моторной функции желудка (как диабетической, так и идиопатической) отмечалось снижение количества клеток Кахаля. У пациентов с диабетическим и идиопатическим гастропарезом наблюдалось значительное уменьшение CD206 маркеров противовоспалительных макрофагов, что в свою очередь коррелировало с потерей интерстициальных клеток Кахаля. В свою очередь интерстициальные клетки Кахаля – это важнейшие клетки, управляющие моторикой желудочно-кишечного тракта. В 41% случаев пациентов с диабетическим гастропарезом и 37% с идиопатическим гастропарезом было отмечено снижение уровня CD206,  $p=0.04$ . При этом различий между пациентами с диабетическим и идиопатическим гастропарезом выявлено не было. По результатам исследования была определена положительная корреляция между экспрессией CD206 и количеством интерстициальных клеток Кахаля, имеющих важное значение в регуляции моторно-эвакуаторной функции органов желудочно-кишечного тракта ( $r=0.55$ ,  $p=0.008$ ,  $n=22$ ) [108].

В ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь между CD206 противовоспалительными маркерами и интегральной сократимостью дистального сегмента пищевода ( $p=0.077$ ).

Fitzgerald R.C. и соавторы в проведенном ими исследовании показали более чем двукратное увеличение секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) у пациентов с пищеводом Баррета. В ходе исследования было также выявлено, что содержащиеся в дуоденогастроэзофагеальном рефлюктате желчные кислоты приводили к увеличению экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , характерного для провоспалительного иммунного ответа. В то же время при АКП отмечалось увеличение секреции ИЛ-10, характерного для противовоспалительного Th2- типа иммунного ответа [62].

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о возможном дисбалансе между клеточным Th1 провоспалительным и гуморальным Th2-противовоспалительным типами иммунного ответа.

Тип иммунного ответа при ГЭРБ может быть связан с химическими свойствами рефлюктата, действующего на эпителий пищевода.

При исследовании секреторной активности перитонеальных макрофагов мышей после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюктата также были выявлены корреляции между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов и характером действующего рефлюктата. Смещение pH рефлюктата в сторону слабощелочного приводило к снижению продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$  ( $p=0.026$ ,  $p=0.029$  и  $p=0.032$ , соответственно), и увеличению продукции противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 ( $p = 0.039$ ,  $p = 0.018$  и  $p = 0,001$ , соответственно).

Таким образом, в основе развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как и многих других заболеваний, лежит патологический процесс воспаления. При этом на фоне нарушений двигательной функции пищевода в сочетании с выработкой спектра биологических медиаторов воспаления у одних пациентов развивается катаральный рефлюкс-эзофагит, у других – эрозивный, а у третьих – пищевод Баррета.

В ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь характера рефлюктата с типом иммунного ответа. При анализе фенотипа макрофагов, культивированных из моноцитов крови пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, было определено преобладание CD25 провоспалительных маркеров. При исследовании влияния типа человеческого рефлюктата на перитонеальные макрофаги также отмечалось преобладание провоспалительного типа иммунного ответа при воздействии кислого ГЭР и противовоспалительных цитокинов при воздействии слабощелочных ГЭР.

Выявленные в ходе нашего исследования различия иммунного ответа в зависимости от pH действующего рефлюктата подчеркивают целесообразность дальнейшего более детального изучения иммунного профиля пациентов с ГЭРБ, необходимость изучения ГЭРБ на клеточном и тканевом уровнях. Ограничением нашей работы была небольшая группа исследуемых и отсутствие контрольной группы, что делает необходимым дальнейшее изучение ГЭРБ.

Степень нарушений перистальтики пищевода коррелировала с выраженностью ГЭРБ и ее формой: неэрозивной, эрозивной или пищеводом Баррета. То есть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – мультифакторное заболевание с первичным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (ЦКМ), предъявляли жалобы на изжогу чаще, чем пациенты с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.037$ ). Жалобы на чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу также чаще встречались у пациентов 1-ой группы по сравнению с пациентами с 2-ой группы ( $p=0.050$ ).
2. При анализе результатов 24-часовой рН-импедансометрии пищевода было выявлено, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов было больше, чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.036$ ). Индекс DeMeester у больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, составил 35.4 [1.9; 114.5], что было больше, чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ – 15.1 [0.2; 47.7] ( $p=0.004$ ).
3. В ходе анализа результатов манометрии пищевода высокого разрешения в группе с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, давление покоя нижнего пищеводного сфинктера было ниже, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.063$ ). При исследовании двигательной функции грудного отдела пищевода была выявлена неэффективная перистальтика у 12 пациентов (37.5%) с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, и у 9 (29%) - с ГЭРБ без ЦКМ. Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера в группе с кишечной метаплазией эпителия пищевода было ниже, чем в группе с кардиальной и фундальной метаплазией ( $p=0.505$  и  $p=0.002$ , соответственно). Интегральная сократимость дистального сегмента пищевода у пациентов с кишечной метаплазией была ниже, чем у пациентов с фундальной метаплазией ( $p < 0.001$ ).
4. Замедление пищеводного клиренса у пациентов с неэффективной перистальтикой грудного отдела пищевода в группе больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, встречалось чаще, чем у пациентов с ГЭРБ без ЦКМ ( $p=0.026$ ), тогда как % времени с рН <4.0 единиц

у больных с ГЭРБ, осложненной развитием кишечной метаплазией, был больше, чем у больных с ГЭРБ, осложненной развитием желудочной метаплазией ( $p < 0.001$ ).

5. Анализ CD поверхностных рецепторов макрофагов (CD25, CD80, CD163, CD206) показал преобладание CD25 поверхностных рецепторов, характерных для провоспалительного иммунного ответа у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (42.5 [37.3; 47.7]), по сравнению с больными ГЭРБ без ЦКМ (31.9 [27.0; 36.8]) ( $p=0.004$ ). При этом было выявлено, что увеличение уровня CD206 поверхностных рецепторов, характерных для противовоспалительного иммунного ответа, сопровождалось увеличением уровня интегральной сократимости дистального сегмента пищевода ( $r = 0.317$ ,  $p=0.077$ ), что приводит к нормализации перистальтики грудного отдела пищевода.
6. При воздействии на перитонеальные макрофаги мышей слабощелочным рефлюккатом пациентов с ГЭРБ было отмечено увеличение продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 ( $r=0.351$ ,  $p=0.039$ ;  $r=0.371$ ,  $p=0.018$  и  $r=0.697$ ,  $p=0.001$ , соответственно) и уменьшение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ (интерлейкин)-8, ФНО (фактор некроза опухоли)- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  ( $r=-0.352$ ,  $p=0.026$ ;  $r=-0.514$ ,  $p=0.029$  и  $r=-0.22$ ,  $p=0.032$ , соответственно)).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ГЭРБ с повышенным индексом массы тела необходимо рекомендовать его нормализацию.
2. При длительном анамнезе ГЭРБ (более 5 лет) необходимо проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода.
3. Пациентам с ГЭРБ необходимо проведение манометрии пищевода высокого разрешения для выявления нарушений перистальтики грудного отдела пищевода, определения давления покоя нижнего пищеводного сфинктера, выявления аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.
4. Больным с ГЭРБ необходимо проведение 24-часовой рН-импедансометрии для определения характера рефлюктата для индивидуального подбора терапии.
5. Влияние рН гастроэзофагеального рефлюктата на тип иммунного ответа делает целесообразным назначение ингибиторов протонной помпы, которые способствуют переходу кислых рефлюксов в слабокислые и провоспалительного типа иммунного ответа в противовоспалительный.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АКП	аденокарцинома пищевода
ВПС	верхний пищеводный сфинктер
ГПОД	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ИСДС	интегральная сократимость дистального сегмента пищевода
ИФН- $\gamma$	интерферон- $\gamma$
НПС	нижний пищеводный сфинктер
ДП НПС	давление покоя нижнего пищеводного сфинктера
МВР	манометрия высокого разрешения
НЭРБ	неэрозивная рефлюксная болезнь
ПБ	пищевод Баррета
ФНО	фактор некроза опухоли
ЦКМ	цилиндроклеточная метаплазия
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
CD	Cluster of Differentiation

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению пищевода Баррета, 2014.
2. Modiano N. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(6):1035-1045.
3. Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеев М.Е. Пищевод Баррета в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления. *Вестник ВГМУ*. 2010; 9(4): 65-73.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(4):70–97.
5. Dodds W.J., Dent J., Hogan W.J., Helm J.F., Hauser R., Patel G.K., Egide M.S. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N. Engl. J. Med*. 1982; 307(25):1547-1552.
6. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2010; 298(5):571-581.
7. Jiang L., Ye B., Wang Y., Wang M., Lin L. Esophageal Body Motility for Clinical Assessment in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2017; 23(1):64-71.



8. Riddell R.H. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis," and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20 (1): 31-50.
9. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am.J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298 (5): 571-581.
10. Fitzgerald R.C., Abdalla S., Onwuegbusi B.A., Sirieix P., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J. Inflammatory gradient in Barrett's oesophagus: implications for disease complications. *Gut.* 2002; 51 (3):316-322.
11. Burska A., Boissinot M., Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:545493.
12. Grady W.M., Yu M. Molecular Evolution of Metaplasia to Adenocarcinoma in the Esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63(8):2059-2069.
13. Barrett M.T., Sanchez C.A., Prevo L.J., et al. Evolution of neoplastic cell lineages in Barrett oesophagus. *Nat. Genet.* 1999; 22:106–9.
14. Evans R.P., Mourad M.M., Fisher S.G., Bramhall S.R. Evolving management of metaplasia and dysplasia in Barrett's epithelium. *World. J. Gastroenterol.* 2016; 22(47):10316-10324.
15. Василевский Д.И., Скурихин С.С., Дворецкий С.Ю., Едников С.Н., Филин А.В., Луфт А.В., Силантьев Д.С., Кулагин В.И., Багненко С.Ф. Цилиндроклеточная метаплазия пищевода – аденокарцинома Барретта. Миф или реальность для России? *Вестник Санкт-Петербургского Университета.* 2015; 11(3): 45-54.
16. Caygill C.P., Watson A., Lao-Sirieix P., Fitzgerald R.C. Barrett's oesophagus and adenocarcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2:12.
17. Василевский Д.И., Силантьев Д.С., Михалева К.В., Прядко А.С., Филин А.В., Медников С.Н., Луфт А.В., Кулагин В.И., Багненко С.Ф. Выявляемость

- цилиндроклеточной метаплазии пищевода у жителей Ленинградской области (по данным эзофагогастродуоденоскопии). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013; 11(4): 89-94.
- 18.Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis. Mon.* 2020;66(1):100848.
- 19.Елисеев В.Г., Афанасьев Ю.И., Копаев Ю.Н., Юрин Н.А. Гистология. М.: Медицина, 1972.-616.
- 20.Spechler S.J. Cardiac Metaplasia: Follow, Treat, or Ignore? *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63(8):2052-2058.
- 21.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. – Т. 1. - М.: Издательство «Шико», 2011. - 9.
- 22.Allison P.R., Johnstone A.S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax.* 1953; 8(2):87-101.
- 23.Trier JS. Morphology of the epithelium of the distal esophagus in patients with midesophageal peptic strictures. *Gastroenterology.* 1970; 58(4):444-461.
- 24.Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2004; 1:71–77.
- 25.Paull A., Trier J.S., Dalton M.D., Camp R.C., Loeb P., Goyal R.K. The Histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N.Engl.J.Med.*1976; 295:476-480.
- 26.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. – Т. 1. - М.: Издательство «Шико», 2011. - 268-269 с.
- 27.Riddell R.H. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis," and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20(1):31-50.

28. American Gastroenterological Association, Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., Inadomi J.M., Shaheen N.J. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):1084-1091.
29. Takubo K., Aida J., Naomoto Y., Sawabe M., Arai T., Shiraishi H., Matsuura M., Ell C., May A., Pech O., Stolte M., Vieth M. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2009; 40(1):65-74.
30. Naini B.V., Souza R.F, Odze R.D. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40(5):45-66.
31. Kelty C.J., Gough M.D., Van Wyk Q., Stephenson T.J., Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42(11):1271-1274.
32. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragnath K., Ang Y., Kang J.Y., Watson P., Trudgill N. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014; 63(1):7-42.
33. Bhat S., Coleman H.G., Yousef F., Johnston B.T., McManus D.T., Gavin A.T., Murray L.J. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103(13):1049-1057.
34. Chandrasoma P., Wijetunge S., DeMeester S., Ma Y., Hagen J., Zamis L., DeMeester T. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36(1):1-7.
35. Westerhoff M., Hovan L., Lee C., Hart J. Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(11):1232-1236.

- 36.Дерижанова И.С. Метаплазия эпителиальных тканей: современные представления (на примере интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка и пищевода). Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012; 3: 23-30.
- 37.Guillem P.G. How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus. Dig. Dis. Sci. 2005; 50(3):415-24.
- 38.Balasubramanian G., Singh M., Gupta N., et al. Prevalence and predictors of columnar lined esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients undergoing upper endoscopy. Am. J. Gastroenterol. 2012;107:1655–1661.
- 39.Kim G.H. Columnar-lined Esophagus: Its Prevalence and Predictors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease (Am. J. Gastroenterol. 2012;107:1655-1661). J. Neurogastroenterol. Motil. 2013; 19(2):261-263.
- 40.Menges M., Müller M., Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96(2):331-337.
- 41.Werdmuller B.F.M., van der Putten A.B.M.M., Loffeld Ruud J.L.F. The presentation of reflux esophagitis, hiatal hernia, Barrett's esophagus and 'reflux-like) dyspepsia: A prospective clinical and endoscopic study. Diseases of the Esophagus. 1996; 9(4): 285-289.
- 42.Merry A.H., Schouten L.J., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. Gut. 2007; 56(11):1503-1511.
- 43.Jacobson B.C., Chan A.T., Giovannucci E.L., Fuchs C.S. Body mass index and Barrett's oesophagus in women. Gut. 2009; 58(11):1460-1466.
- 44.Васильев Ю.В. Табакокурение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические аспекты. Consilium Medicum. 2010; 13(7):30-33.

- 45.Gray M.R., Donnelly R.J., Kingsnorth A.N. The role of smoking and alcohol in metaplasia and cancer risk in Barrett's columnar lined oesophagus. *Gut*. 1993; 34(6):727-731.
- 46.Andrici J., Tio M., Cox M.R., Eslick G.D. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(3):415-431.
- 47.Martinucci I., de Bortoli N., Giacchino M., et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2014; 5(2):86-96.
- 48.Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Рос. Журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018; 28(2):11-23.
- 49.De Giorgi F., Palmiero M., Esposito I., Mosca F., Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2006; 26(5):241-246.
- 50.Cameron A.J. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94(8):2054-2059.
- 51.Bakhos C.T., Petrov R.V., Parkman H.P., Malik Z., Abbas A.E. Role and safety of fundoplication in esophageal disease and dysmotility syndromes. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11(12): 1610-1617.
- 52.Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery.* 1995; 117(6):699-704.
- 53.Souza R.F. The role of acid and bile reflux in oesophagitis and Barrett's metaplasia. *Biochem. Soc. Trans.* 2010; 38(2):348-352.
- 54.Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 298(5): 571-581.

55. Burska A., Boissinot M., Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:545493.
56. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам. Часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2015; 4(43): 44-48.
57. Ambarus C.A., Krausz S., van Eijk M., Hamann J., Radstake T.R., Reedquist K.A., Tak P.P., Baeten D.L. Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *J. Immunol Methods.* 2012; 375(1-2):196-206.
58. Cipriani G., Gibbons S.J., Kashyap P.C., Farrugia G. Intrinsic Gastrointestinal Macrophages: Their Phenotype and Role in Gastrointestinal Motility. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2(2):120-130.e1.
59. Kim J.W., Kim B.G., Kim S.H., et al. Histomorphological and Immunophenotypic Features of Pill-Induced Esophagitis. *PLoS One.* 2015; 10(6):e0128110.
60. Choi K.M., Kashyap P.C., Dutta N., Stoltz G.J., Ordog T., Shea Donohue T., Bauer A.J., Linden D.R., Szurszewski J.H., Gibbons S.J., Farrugia G. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2399-2409.
61. Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Tanigawa T., Watanabe K., Watanabe T., Tominaga K., Wei M., Wanibuchi H., Arakawa T. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. *J. Gastroenterol.* 2011; 46(7):883-893.
62. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut.* 2002; 50(4):451-459.
63. Wang K.K., Sampliner R.E. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103:788-97

64. Spechler S.J., Merchant J.L., Wang T.C., Chandrasoma P., Fox J.G., Genta R.M., Goldenring J.R., Hayakawa Y., Kuipers E.J., Lund P.K., McKeon F., Mills J.C., Odze R.D., Peek R.M. Jr., Pham T., Que J., Rustgi A.K., Shaheen N.J., Shivdasani R.A., Souza R.F., Storz P., Todisco A., Wang D.H., Wright N.A. A Summary of the 2016 James W. Freston Conference of the American Gastroenterological Association: Intestinal Metaplasia in the Esophagus and Stomach: Origins, Differences, Similarities and Significance. *Gastroenterology*. 2017; 153(1):e6-e13.
65. Sharma P., Dent J., Armstrong D., et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // *Gastroenterology* 2006; 131:1392–1399.
66. Mueller J., Werner M., Stolte M. Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria. *World J. Surg.* 2004; 28(2):148-154.
67. Пирогов С.С. Эндоскопические методики в уточняющей диагностике и лечении больных с пищеводом барретта: автореф. дис. канд. мед.наук: 14.00.14. - М, 2010.
68. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
69. Bazin C, Benezech A, Alessandrini M, Grimaud JC, Vitton V. Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independant Associated Factor of Barrett's Esophagus. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 24(2):216-225.
70. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 5:84–93.

- 71.Сторонова О.А., Джахая Н.Л., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Корреляция показателей расположения НПС, полученных при манометрии пищевода и роста пациентов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 20 (5): 152.
- 72.Pandolfino J.E., Fox M.R., Bredenoord A.J., Kahrilas P.J. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21(8):796-806.
- 73.Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., Pandolfino J.E. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 27(2): 160-74.
- 74.Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 23(2): 4-16.
- 75.Neto R.M.L., Herbella F.A.M., Schlottmann F., Patti M.G. Does DeMeester score still define GERD? *Diseases of the Esophagus.* 2019; 32(5): 1- 4.
- 76.Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018; 67:1351–1362.
- 77.Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29:e13067.
- 78.Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения



- заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(2):35-44.
- 79.Kauer W.K., Peters J.H., DeMeester T.R., Ireland A.P., Bremner C.G., Hagen J.A. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg.* 1995; 222(4):525-531; discussion 531-533.
- 80.Кайбышева В.О. Реакция пищевода на кислый и щелочной рефлюксы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.28. - М, 2015.
- 81.Goldman A., Chen H.D., Roesly H.B., Hill K.A., Tome M.E., Dvorak B., Bernstein H., Dvorak K. Characterization of squamous esophageal cells resistant to bile acids at acidic pH: implication for Barrett's esophagus pathogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011; 300(2):292-302.
- 82.Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108:308–312.
- 83.Shaheen N.J., Weinberg D.S., Deaberg T.D., Chou R., Qaseem A., Shekelle P., et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: Best practice advice from the clinical guidelines of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012; 157:803–816.
- 84.Yerian L., Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Vieth M., Sharma P., Franzen S., Fernstrom P., Ruth M. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto Project. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56(9):2656-2665.
- 85.Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Takubo K., Vieth M., Yerian L., et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. *Hum. Pathol.* 2010; 41: 223-231.

- 86.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. – Т. 1. - М.: Издательство «Шико», 2011. - 178-186 с.
- 87.Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Алексеенко С.А., Самсонов А.А., Сереброва С.Ю., Цуканов В.В., Карева Е.Н. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 150(2): 167–173.
- 88.Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology*. 2000; 119: 333–338.
- 89.Desai TK, Singh J, Samala N, Subbiah P. The incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus has been overestimated. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(7):1364- 1365.
- 90.Nelsen E.M., Hawes R.H., Iyer P.G. Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Surg. Clin. North Am.* 2012; 92(5):1135-1154.
- 91.Cook M.B., Greenwood D.C., Hardie L.J., Wild C.P., Forman D. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(2):292-300.
- 92.Edelstein Z.R., Farrow D.C., Bronner M.P., Rosen S.N., Vaughan T.L. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007; 133(2):403-11.
- 93.Corley D.A., Kubo A., Levin T.R., Block G., Habel L., Zhao W., Leighton P., Quesenberry C. Rumore G.J., Buffler P.A. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007; 133(1):34-41.
- 94.Rubenstein J.H., Kao J.Y., Madanick R.D., et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2009; 58(12):1583-1589.

95. Helman L., Biccas B.N., Lemme E.M., Novais P., Fittipaldi V. Esophageal manometry findings and degree of acid exposure in short and long Barrett's esophagus. *Arq. Gastroenterol.* 2012; 49:64-68.
96. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 1996; 111(5):1192-1199.
97. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2007;132(3):883-889.
98. Jiang L., Ye B., Wang Y., Wang M., Lin L. Esophageal Body Motility for Clinical Assessment in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23(1):64-71.
99. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы - М.: Медицина, 1978. - 223 с.
100. Hirota W.K., Loughney T.M., Lazas D.J., Maydonovitch C.L., Rhol V., Wong R.K. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology.* 1999; 116(2):277-85.
101. Kao C.H., Ho Y.J., ChangLai S.P., Liao K.K. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. *Digestion.* 1999; 60(3):191–195.
102. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 12 (2):14–21.
103. Gutschow C.A., Bludau M., Vallböhmer D., Schröder W., Bollschweiler E., Hölscher A.H. NERD, GERD, and Barrett's esophagus: role of acid and non-acid

- reflux revisited with combined pH-impedance monitoring. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(12):3076-3081.
104. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(6):55-68.
105. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 20(2):13-19.
106. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., Moayyedi P., Axon A.T. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut.* 2001; 49(3):359-363.
107. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 5: 4–9.
108. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J., Parkman H.P., Gibbons S.J., Tonascia J., Koch K.L., McCallum R.W., Sarosiek I., Hasler W.L., Nguyen LAB, Abell T.L., Snape W.J., Kendrick M.L., Kellogg T.A., McKenzie T.J., Hamilton F.A., Farrugia G.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29(6):10.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А. Зонд для забора пищеводной и желудочной слизи

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 179203

**ЗОНД ДЛЯ ЗАБОРА ПИЩЕВОДНОЙ И ЖЕЛУДОЧНОЙ  
СЛИЗИ**

Патентообладатели: *Закрытое акционерное общество "МедСил" (RU), федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016148249

Приоритет полезной модели 08 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных  
моделей Российской Федерации 03 мая 2018 г.

Срок действия исключительного права  
на полезную модель истекает 08 декабря 2026 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев* Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11)**179 203** (13) **U1**(51) МПК  
A61M 25/10 (2013.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ФОРМУЛА ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**(52) СПК  
A61M 25/10 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016148249, 08.12.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.12.2016Дата регистрации:  
03.05.2018Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 08.12.2016

(45) Опубликовано: 03.05.2018 Бюл. № 13

Адрес для переписки:  
119991, Москва, ул. Трубечкая, 8, стр. 2, ФГАОУ  
ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский университет),  
отдел перспективных разработок

(72) Автор(ы):

Бибер Борис Львович (RU),  
Мацко Мария Леонидовна (RU),  
Ивашкин Владимир Трофимович (RU),  
Трухманов Александр Сергеевич (RU),  
Румянцева Диана Евгеньевна (RU),  
Сторонова Ольга Андреевна (RU),  
Параскевова Анна Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Закрытое акционерное общество "МедСил"  
(RU),  
федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М.Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский университет), ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский  
университет) (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 6958052 B1, 25.10.2005. SU  
848037 A1, 23.07.1981. RU 2252041 C1,  
20.05.2005. US 2009018500 A1, 15.01.2009.(54) **ЗОНД ДЛЯ ЗАБОРА ПИЩЕВОДНОЙ И ЖЕЛУДОЧНОЙ СЛИЗИ**(57) **Формула полезной модели**

1. Зонд для забора пищеводной и желудочной слизи, содержащий корпус, внутри которого расположены гибкие трубчатые элементы, к корпусу герметично присоединены последовательно расположенные два надувных баллона, причем внутренний канал первого гибкого трубчатого элемента сообщен с верхним надувным баллоном, внутренний канал второго гибкого трубчатого элемента - с нижним надувным баллоном, расположенным ниже первого баллона, а внутренние каналы остальных гибких трубчатых элементов сообщены с внешней средой через отверстия в стенке корпуса, отличающийся тем, что

RU 179203 U1

RU 179203 U1

**Приложение Б. Шкала для оценки частоты симптомов  
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

№	Вопрос	Оцените выраженность симптома				
		Никогда	Случайно	Иногда	Часто	Все время
1	Бывает ли у Вас изжога?	0	1	2	3	4
2	Бывает ли у Вас вздутие живота?	0	1	2	3	4
3	Бывает ли у Вас чувство тяжести в животе после еды?	0	1	2	3	4
4	Бывает ли, чтобы Вы неосознанно поглаживали грудь?	0	1	2	3	4
5	Чувствуете ли Вы слабость после еды?	0	1	2	3	4
6	Бывает ли у Вас изжога после еды?	0	1	2	3	4
7	Бывает ли у Вас необычное ощущение во рту (например, жжение)?	0	1	2	3	4
8	Бывает ли у Вас чувство быстрого насыщения (ощущение "переполненности" во время еды)?	0	1	2	3	4
9	Бывает ли, чтобы еда "застревала" в пищеводе, когда Вы глотаете?	0	1	2	3	4
10	Чувствуете ли Вы горечь во рту?	0	1	2	3	4
11	Часто ли у Вас отрыжка?	0	1	2	3	4
12	Возникает ли у Вас изжога, если Вы наклоняетесь вперед?	0	1	2	3	4

Сумма баллов:

Общая:

Симптомы диспепсии, связанные с нарушением моторики (вопросы 2,3,5,8,11):

Симптомы связанные кислотным рефлюксом (вопросы 1, 4, 6,7,9,10,12):