

Параскевова Анна Владимировна

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

14.01.28 – Гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Трухманов Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Самсонов Алексей Андреевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры

Булгаков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра гастроэнтерологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «28» июня 2021 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Развитие цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода – это одно из осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Grady W., Yu M., 2018; Barrett M., 1999). Распространенность цилиндроклеточной метаплазии (ЦКМ) эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ составляет 10-15% (Ивашкин В.Т. и соавт., 2011).

Нормальная слизистая оболочка пищевода представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием толщиной 200-300 мкм (Елисеев В.Г. и соавт., 1972). Развитие цилиндроклеточной метаплазии в слизистой оболочке эпителия пищевода связано с многоступенчатым процессом нарушения дифференцировки стволовых клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия под воздействием патологического гастроэзофагеального рефлюктата (ГЭР). Выделяют три типа метаплазии: кардиальный, фундальный и специализированный кишечный тип (Paull A. et al., 1976). Продолжительное воздействие патологического ГЭР на слизистую оболочку пищевода с метаплазированным эпителием кардиального типа может приводить к появлению в нем париетальных клеток и трансформации слизистой в кислотопродуцирующую (Ивашкин В.Т., 2011). В свою очередь, появление в метаплазированном эпителии желудочного типа бокаловидных клеток характеризует развитие кишечной метаплазии, которой дано определение пищевода Баррета. На настоящий момент – это единственный тип цилиндроклеточной метаплазии, отличающийся наиболее высоким риском развития аденокарциномы пищевода (Ивашкин В.Т., 2014; Spechler S.J. et al., 2011).

Нарушения двигательной функции пищевода влияют на развитие ГЭРБ и появление таких ее осложнений, как цилиндроклеточная метаплазия (Bakhos C.T. et al., 2019). При ГЭРБ повреждение слизистой оболочки пищевода может быть связано непосредственно с характером патологического ГЭР (кислый, слабокислый или слабощелочной) (Vaezi M.F., Richter J.E., 1995). В настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние типа иммунного ответа у пациентов с ГЭРБ на развитие цилиндроклеточной метаплазии. У пациентов с ГЭРБ было отмечено преобладание Th1-типа иммунного ответа, сопровождающееся увеличением секреции провоспалительных цитокинов: ИЛ (интерлейкин)-1 β , ИЛ-8, ИФН (интерферон)- γ , ФНО (фактор некроза опухоли)- α , в то время как у пациентов с пищеводом Баррета преобладал Th2-тип иммунного ответа, для которого характерно увеличение продукции противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10 (Kohata Y. et al., 2011; Souza R.F., 2010).

Следует отметить, что до настоящего времени в литературе практически не встречаются сведения об особенностях клинических, эндоскопических, морфологических и функциональных проявлений ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (ЦКМ) эпителия пищевода. Проведение данного исследования вносит вклад в совершенствование диагностики и предотвращение развития цилиндроклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ.

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.

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.

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 работы

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 прорепедвтики 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 пищевода 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)- α и ФНО- β , 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)). 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 7 - в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации, в том числе 3 в журналах базы цитирования Scopus Q3. 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.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационной работы изложены на 99 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 18 рисунками и 14 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач клиническая часть работы была выполнена на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с сентября 2017 года по август 2019 года. В исследование были включены пациенты с ГЭРБ, проходившие амбулаторное или стационарное лечение.

Анализ макрофагов, выделенных из крови пациентов с различными формами ГЭРБ, и экспериментальная часть исследования (изучение изменения фенотипа перитонеальных макрофагов мышей генетической линии C57/BL6 после воздействия на них человеческого

рефлюктата) были осуществлены на базе Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Все обследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, 2 группа – с ГЭРБ без ЦКМ.

Критерии включения в исследование: в исследование были включены женщины и мужчины в возрасте от 18 до 65 лет, подписавшие письменное информированное согласие; подтвержденный диагноз ГЭРБ.

Критерии исключения из исследования: беременность или период грудного вскармливания; прием антисекреторных препаратов в течение 7 дней до включения в исследование; опухоли желудочно-кишечного тракта; язвы пищевода и желудка с угрозой кровотечения; соматическая патология сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, печени в стадии декомпенсации.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились клинические (сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр), лабораторные, инструментальные (ЭГДС с биопсией пищевода (30 биоптатов пищевода были проанализированы, используя классификацию Esohisto project), манометрия пищевода высокого разрешения, 24 – часовая рН-импедансометрия) методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 65 человек. Всем пациентам проводили ЭГДС с биопсией пищевода и последующим морфологическим исследованием биоптатов, в результате чего были выделены две группы: 1-я – больные с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (ЦКМ) и 2-я – больные с ГЭРБ без ЦКМ. По результатам морфологического исследования пищевода два человека были исключены из исследования. В последующем больные, включенные в исследование (n=63), заполняли опросник FSSG (Frequency scale for the symptoms of GERD) (шкала для оценки частоты симптомов ГЭРБ), им проводили манометрию пищевода высокого разрешения и 24-часовую рН-импедансометрию. Также у всех пациентов был осуществлен забор венозной крови для анализа рецепторного фенотипа макрофагов (CD25, CD80, CD163, CD206).

На экспериментальном этапе было проведено исследование фенотипа макрофагов мышей после воздействия на них человеческого рефлюктата, используя оценку поверхностно-клеточных маркеров макрофагов и анализ секреторной активности макрофагов.

После выполнения непосредственного и инструментального обследования пациентов были проведены анализ и статистическая обработка полученных данных.

В ходе проведения ЭГДС у 29 пациентов (46%) была выявлена неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 12 (19.1%) – эрозивный эзофагит, у 22 (34.9%) были диагностированы эндоскопические признаки цилиндроклеточной метаплазии дистального сегмента пищевода (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты эзофагогастродуоденоскопии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

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

Пациенты с эрозивным эзофагитом 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%).

Во всех биоптатах пищевода были выявлены морфологические признаки эзофагита (гиперплазия базального слоя, утолщение сосочкового слоя эпителиального пласта, расширение межклеточных пространств, инфильтрация внутриэпителиальными эозинофилами, нейтрофилами, мононуклеарными клетками) (рисунок 1).

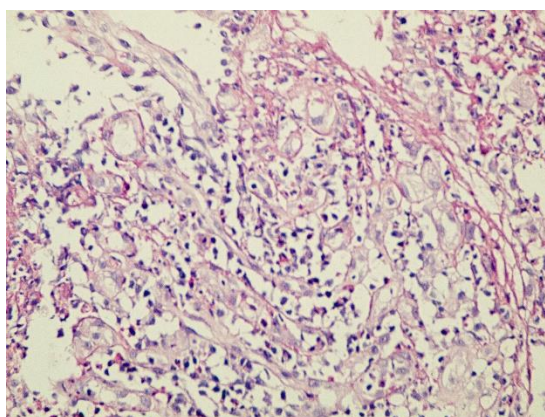


Рисунок 1. Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода пациента с ГЭРБ (расширение межклеточных пространств, внутриэпителиальная инфильтрация нейтрофилами, эозинофилами), x200

Наряду с воспалительно-дистрофическими изменениями эпителия пищевода нами были обнаружены признаки цилиндроклеточной метаплазии (50.8%). Среди биоптатов пищевода, содержащих признаки цилиндроклеточной метаплазии, в 28.1% случаев были выявлены признаки метаплазии кардиального типа, в 21.9% - фундального, а в 50% - специализированного кишечного типа (рисунок 2).

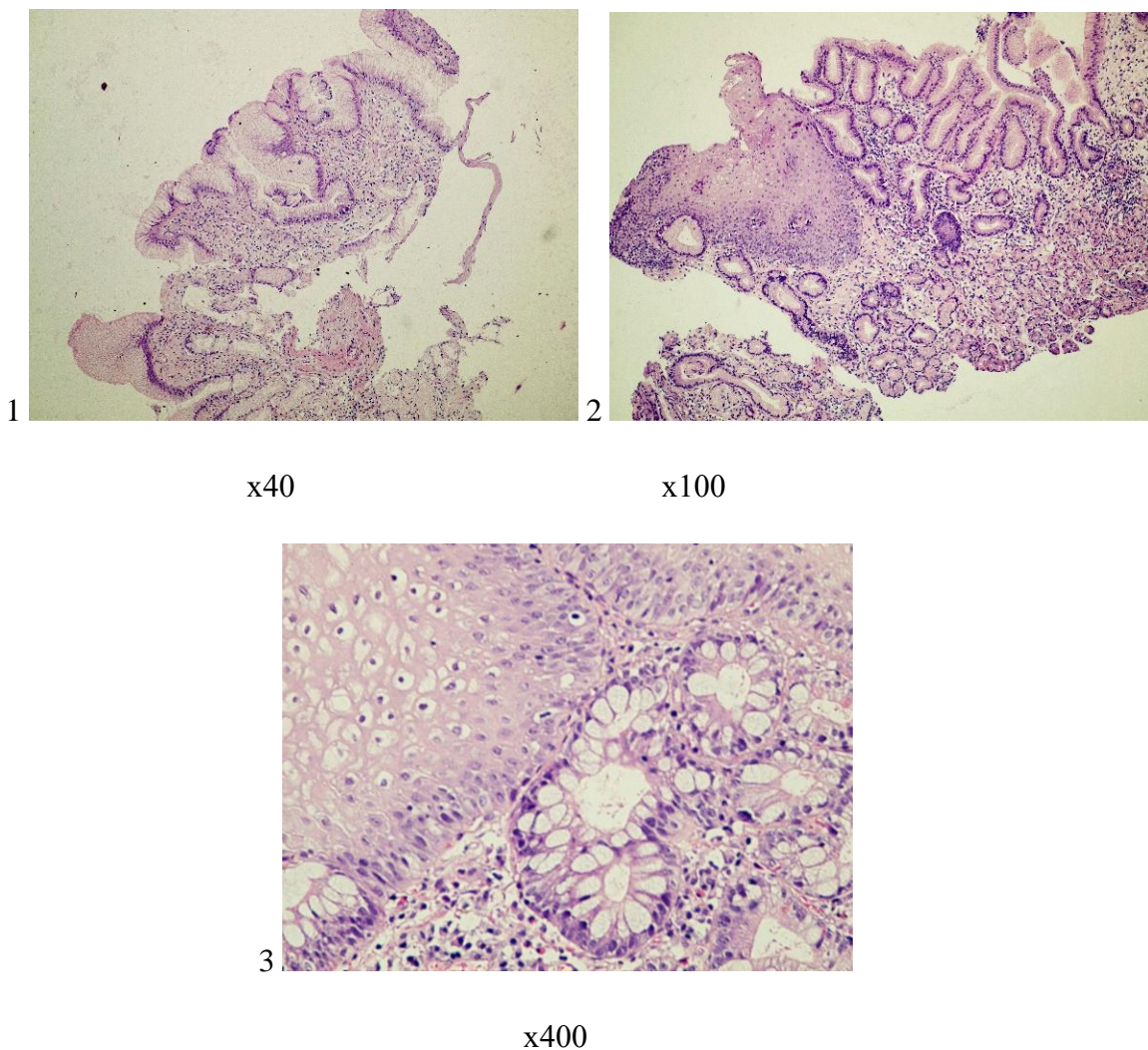


Рисунок 2. Результаты морфологического исследования слизистой оболочки пищевода пациента с ГЭРБ, осложненной, осложненной ЦКМ (1-кардиальная, 2-фундальная, 3-кишечная метаплазия)

Биоптаты пищевода 30 пациентов с ГЭРБ (47.6%) были проанализированы согласно гистологической классификации Esohisto project. 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 слоя, 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 обнаружено 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 3).

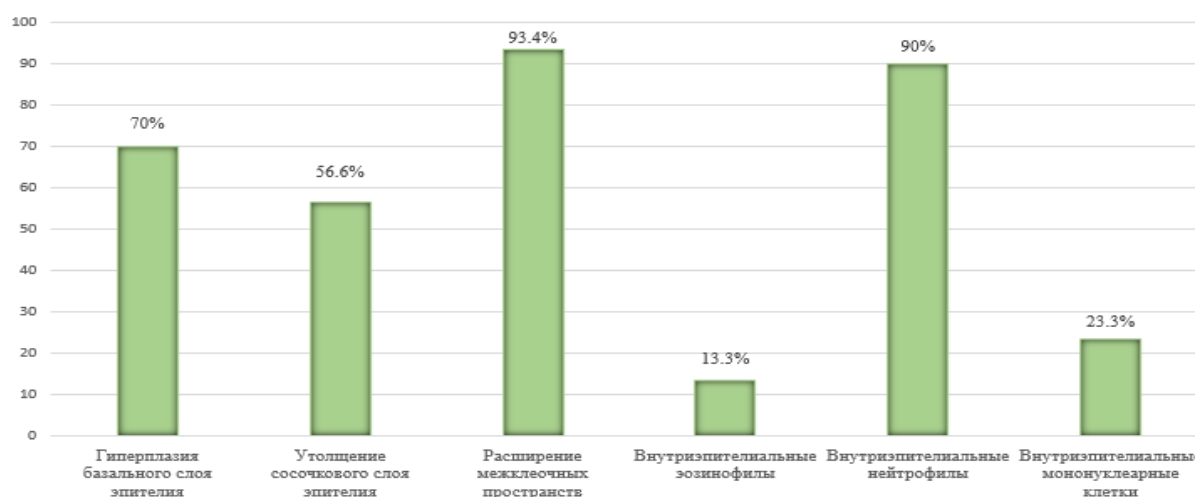


Рисунок 3. Результаты морфологического исследования биоптатов пищевода пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (n=30)

В 14 биоптатах из 30, проанализированных по классификации Esophisto project, была выявлена цилиндроклеточная метаплазия многослойного плоского эпителия пищевода. При сравнительном анализе морфологических изменений многослойного плоского эпителия пищевода больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (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).

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 цилиндроклеточной метаплазией (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 больных первой группы был 49.4 [18; 65] лет, второй группы – 44.4 [23; 63] лет. Распределение пациентов по полу и возрасту между группами не достигли уровня статистической значимости (p=0.480).

Индекс массы тела у больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, были более высокие (27.8 ± 3.4 кг/м²), чем у больных с ГЭРБ без ЦКМ (25.9 ± 3.4 кг/м²) (p<0.05).

Анализ клинической картины при заполнении опросников FSSG показал, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, по сравнению с пациентами с ГЭРБ без ЦКМ преобладали частые жалобы на изжогу (p=0.037), чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу испытывали 81.3% больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, по сравнению с 42% пациентов с ГЭРБ без ЦКМ (p<0.013), жалобы на чувство горечи во рту предъявляли 48.4% больных с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, по сравнению с 75% пациентов с ГЭРБ без ЦКМ (p=0.031).

При анализе анамнеза заболевания обращало на себя внимание, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, число больных с изжогой продолжительностью свыше 5 лет было больше, чем в группе пациентов с ГЭРБ без метаплазии эпителия пищевода (p=0.001) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика анамнеза изжоги у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и ГЭРБ без ЦКМ

Пациенты с ГЭРБ	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	-

Анализ результатов манометрии пищевода высокого разрешения был проведен согласно Чикагской классификации 3-го пересмотра.

Медиана давления покоя нижнего пищеводного сфинктера (ДП НПС) у пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, составила 15 [1; 45.5] мм рт. ст., у больных с ГЭРБ без ЦКМ – 22 [6; 42] мм рт. ст. ($p = 0.063$) (рисунок 4).

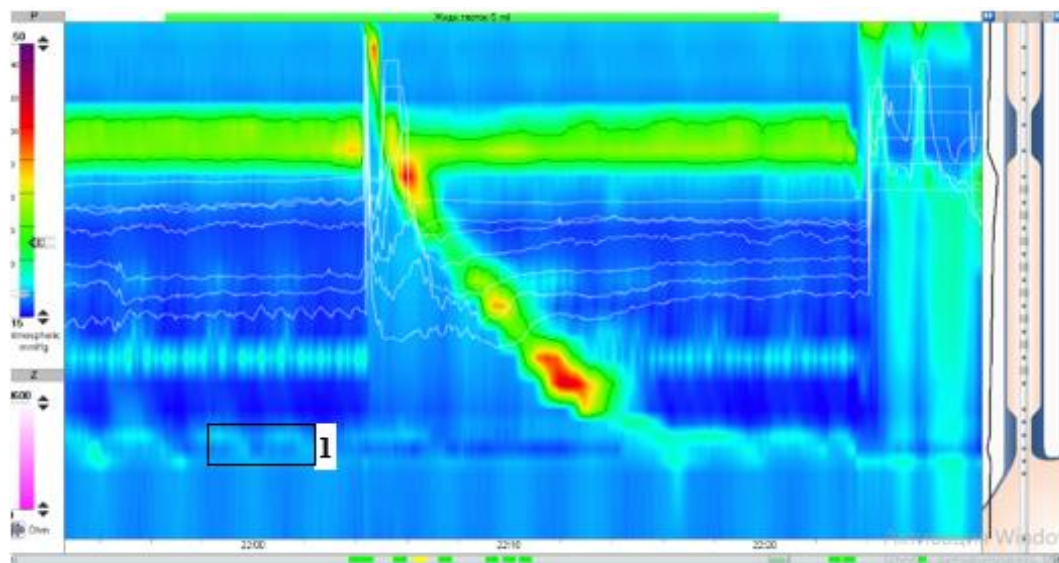


Рисунок 4. Результаты манометрии пищевода высокого разрешения у пациента с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией: 1 – снижение давления покоя нижнего пищеводного сфинктера

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. \times с \times см). В группе пациентов с ГЭРБ, осложненной ЦКМ, ИСДС составила 543 [14; 3759] мм рт. ст. \times с \times см а в группе с ГЭРБ без ЦКМ – 763 [41; 3164] мм рт. ст. \times с \times см ($p=0.487$). Снижение уровня ИСДС менее 450 мм рт. ст. \times с \times см, по данным манометрии пищевода высокого разрешения, свидетельствует о таких нарушениях сокращений грудного отдела пищевода, как непроведенная и ослабленная перистальтика (рисунок 5). Неэффективная перистальтика пищевода (ИСДС <450 мм рт. ст. \times с \times см) была диагностирована у 12 пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (37.5%), и у 9 больных (29%) – с ГЭРБ без ЦКМ.

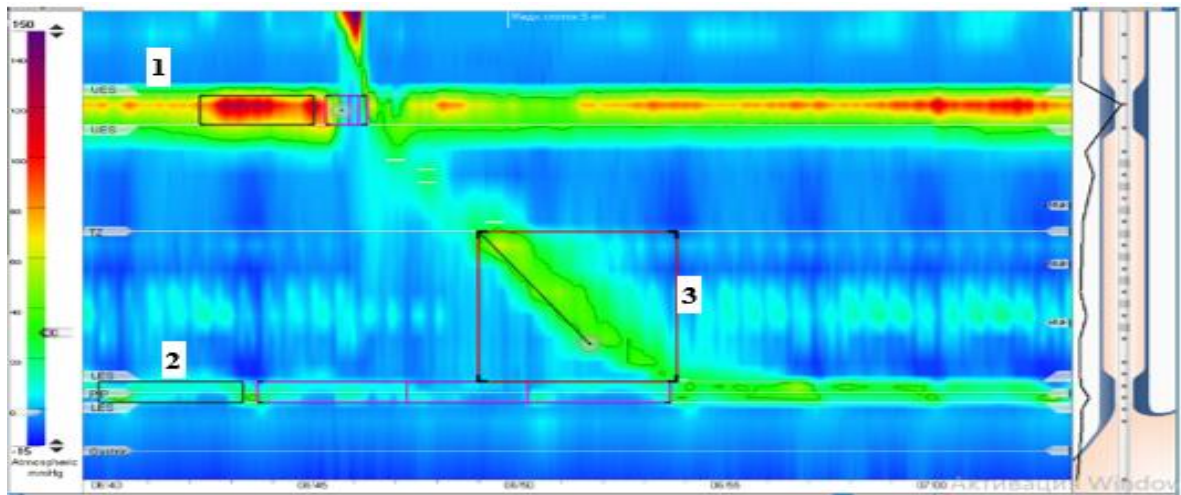


Рисунок 5. Результаты манометрии пищевода высокого разрешения у пациента с ослабленной перистальтикой грудного отдела пищевода: 1 – верхний пищеводный сфинктер, 2 - нижний пищеводный сфинктер, 3 – сокращение грудного отдела пищевода со сниженной интегральной сократимостью дистального сегмента

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. 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 (рисунок 6).

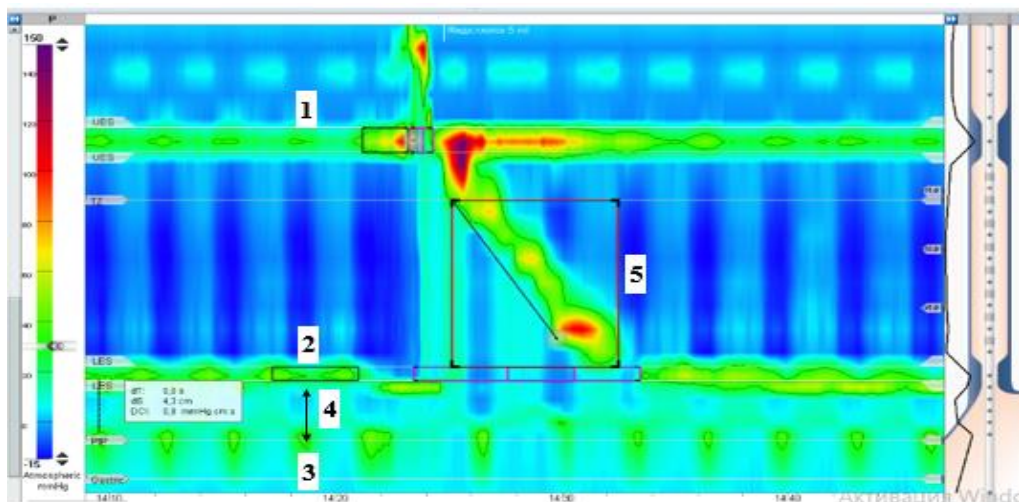


Рисунок 6. Результаты манометрии высокого разрешения у пациента с аксиальной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы: 1 – верхний пищеводный сфинктер, 2 - нижний пищеводный сфинктер, 3 – ножки диафрагмы, 4 – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, 5 – сокращение грудного отдела пищевода

Анализируя результаты 24-часовой рН-метрии, мы определяли % времени с рН <4.0, общее количество гастроэзофагеальных рефлюксов в течение суток, количество ГЭР продолжительностью более 5 мин, наибольшую продолжительность рефлюкса. В группе пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, нами было отмечено преобладание кислых ГЭР и % времени с рН <4.0 по сравнению с пациентами с ГЭРБ без ЦКМ ($p=0.036$ и $p=0.092$ соответственно). Индекс DeMeester также был больше у больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией ($p=0.004$) (таблица 3).

Таблица 3 – 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]	0.036
Количество 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]	0.004

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 7).

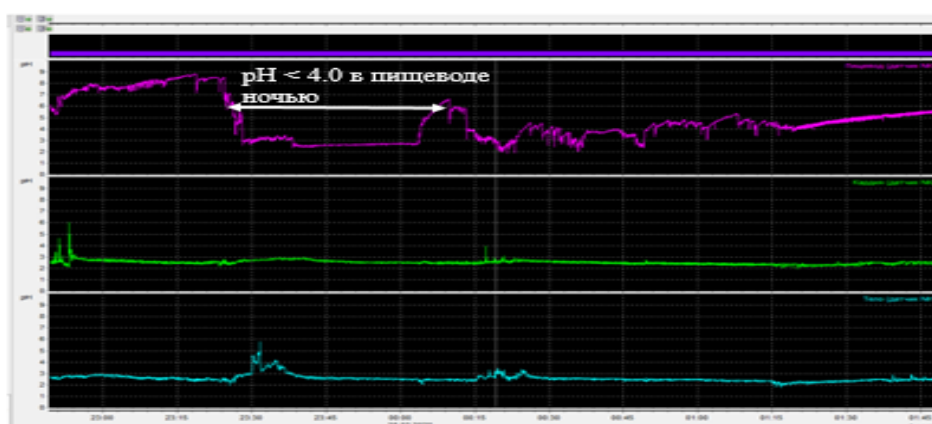


Рисунок 7. Результаты 24-часовой рН-метрии у пациента с замедлением химического клиренса: время с рН<4.0 единиц в пищеводе ночью составило 40 минут (с 23:30 до 00:10)

В ходе рассмотрения данных 24-часовой рН-метрии в 65.6% случаев в группе больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и в 58% случаев в группе пациентов без ЦКМ было выявлено удлинение периода элиминации патологического гастроэзофагеального рефлюктата из пищевода (замедление химического клиренса). 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 цилиндроклеточной метаплазией (37%), чем при ГЭРБ без ЦКМ ($p=0.026$).

Анализ 24-часовой рН-импедансометрии показал, что у больных с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией преобладали кислые рефлюксы (39.5 [2; 103]) по сравнению с пациентами с ГЭРБ без ЦКМ (37 [0; 79]) ($p=0.332$). Количество слабокислых рефлюксов, при этом, преобладало у больных с ГЭРБ без ЦКМ (47 [12; 100]) по сравнению с пациентами с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией (32 [4; 100]) ($p=0.010$).

Результаты исследования фенотипа макрофагов крови пациентов с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и пациентов с ГЭРБ без ЦКМ

Фенотип макрофагов был определен после выделения моноцитов из крови и культивирования при температуре 37°C в атмосфере с содержанием CO₂ 5% путем определения поверхностно-клеточных маркеров CD (Cluster of Differentiation): CD25, CD80, CD163 и CD206. CD25 и CD80 поверхностные рецепторы характерны для Th1-провоспалительного типа иммунного ответа, а CD163 и CD206 – для Th2-противовоспалительного.

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 ($p = 0.004$) (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика CD (Cluster of Differentiation) поверхностных рецепторов пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Пациенты с ГЭРБ, осложненной цилиндроклеточной метаплазией	Пациенты с ГЭРБ без цилиндроклеточной метаплазии	p
CD25, мг/л	42.5 [37.3; 47.7]	31.9 [27.0; 36.8]	0.004
CD80, мг/л	25.9 [21.4; 30.3]	21.0 [17.3; 24.8]	0.161
CD163, мг/л	14.5 [11.5; 17.6]	18.1 [14.7; 21.5]	0.124
CD206, мг/л	9.7 [7.1; 12.4]	11.2 [8.4; 13.9]	0.462

Также было выявлено, что увеличение уровня экспрессии 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 (рисунок 8).

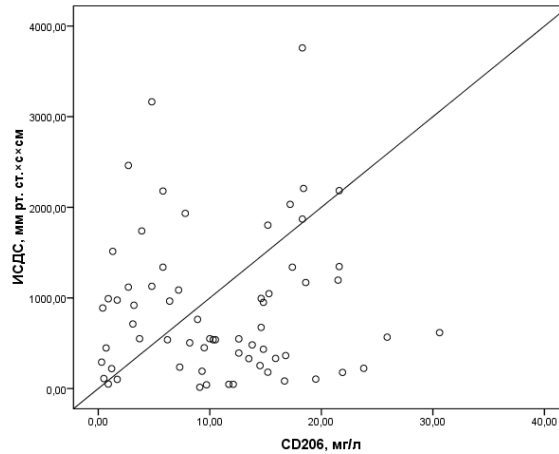


Рисунок 8. Взаимосвязь уровня экспрессии CD206 поверхностных рецепторов, характерных для противовоспалительного иммунного ответа, и снижения интегральной сократимости дистального сегмента пищевода (неэффективная перистальтика пищевода)

Результаты анализа фенотипа перитонеальных макрофагов мышей рода C57/BL6 после воздействия на них человеческого гастроэзофагеального рефлюктата

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.

В то же время Анализ продукции цитокинов показал более выраженное увеличение продукции ИЛ (интерлейкин)-8, ФНО (фактор некроза опухоли)- α ФНО- β (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 рН в слабощелочную сторону ($r = 0.351$, $p = 0.039$; $r = -0.371$, $p = 0.018$ и $r = 0,697$, $p = 0,001$, соответственно) (рисунок 9,10)

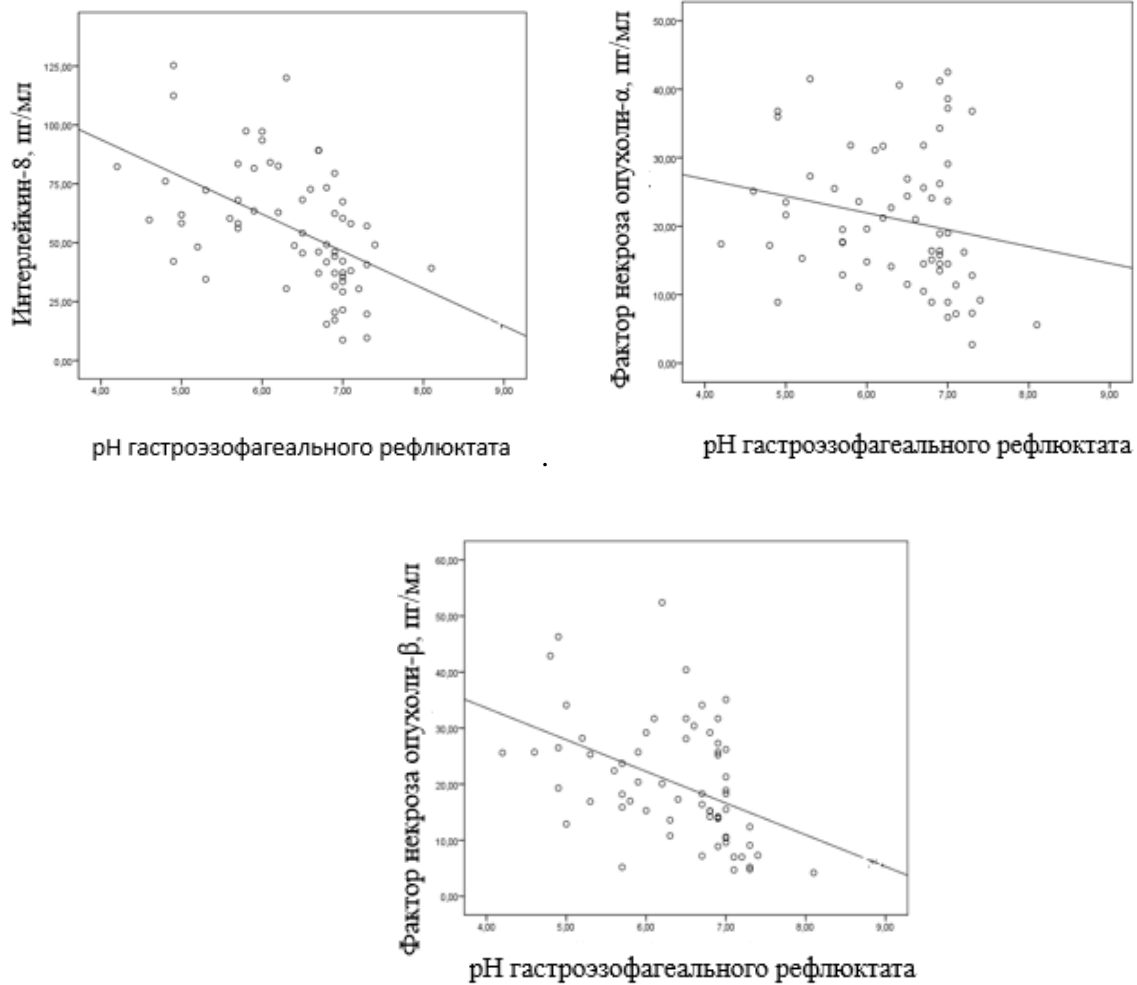
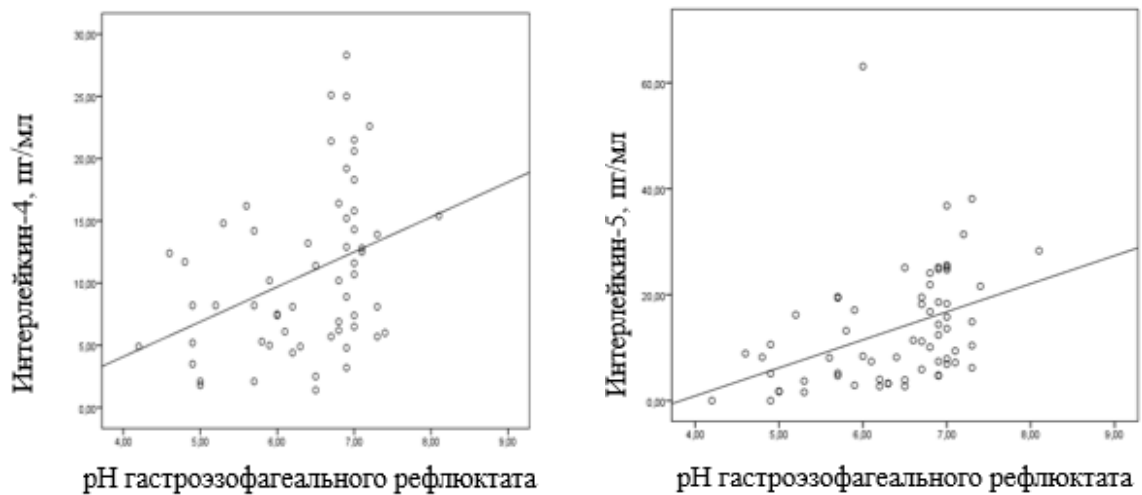


Рисунок 9. Влияние pH рефлюктата на продукцию провоспалительных цитокинов



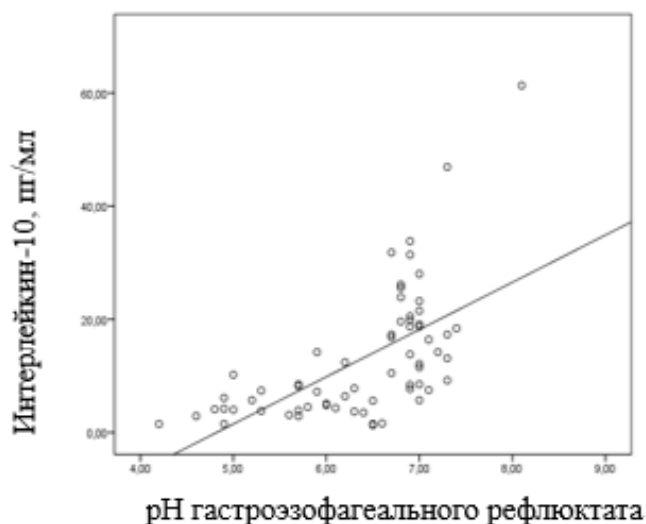


Рисунок 10. Влияние pH рефлюктата на продукцию противовоспалительных цитокинов

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 pH-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 пациентов 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 пищевого 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 $pH < 4.0$ 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 рефлюктом 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)- α и ФНО- β ($r=-0.352$, $p=0.026$; $r=-0.514$, $p=0.029$ 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 пищевого сфинктера, выявления аксиальной грыжи пищевого отверстия диафрагмы.
4. Больным с ГЭРБ необходимо проведение 24-часовой pH-импедансометрии для определения характера рефлюксата 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Параскевова А.В.**, Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пономарев А.Б., Ивашкин В.Т. Клинико-морфологические и функциональные показатели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при наличии цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода. // **Вопросы детской диетологии.** 2020; 18(2): С. 61-68. [Scopus]
2. **Параскевова А.В.**, Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пономарев А.Б., Ивашкин В.Т. Результаты 24-часовой рН-импедансометрии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндроклеточной метаплазией, и без цилиндроклеточной метаплазии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Том 30, №5. Приложение №56. Материалы Двадцать шестой Объединённой Российской Гастроэнтерологической Недели. 28-30 сентября 2020 г., Москва. №11, С. 6.
3. **Патент на полезную модель №179203**, Российская Федерация, А61М 25/10. Зонд для забора пищеводной и желудочной слизи / Б.Л. Бибер, М.Л. Мацко, В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева, О.А. Сторонова, **А.В. Параскевова**; заявитель и патентообладатель, Закрытое акционерное общество «МедСил», федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) – 2016148249, заявл. 08.12.2016; опубл **03.05.2018**, Бюллетень №13.
4. **Параскевова А.В.**, Лямина С.В., Калиш С.В., Сторонова О.А., Пирогов С.С., Пономарев А.Б., Румянцева Д.Е., Иванов М.И., Трухманов А.С., Малышев И.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Фенотип макрофагов и данные 24-часовой рН-импедансометрии у пациентов с НЭРБ, эрозивным эзофагитом и пищеводом Баррета // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017г. Т.27. №5. Приложение №50. Материалы Двадцать третьей Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели 9-11 октября 2017г., Москва. №15, С.7.
5. Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пирогов С.С., **Параскевова А.В.**, Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Клиническое наблюдение пациентки с множественными эрозиями пищевода и очагами кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии в верхне-, средне- и

нижнегрудном отделах пищевода, обсемененными *H. pylori*, в сочетании с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. // **Вопросы детской диетологии.** 2020; 18(1): С. 64–69. [Scopus]

6. Морковина А.В., Куликова Н.Д., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Сторонова О.А., **Параскевова А.В.**, Тертычный А.С., Павлов П.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Длительное наблюдение пациента с эозинофильным эзофагитом (клинический случай). // **Вопросы детской диетологии.** 2020; 18(5): С. 75–80. [Scopus]

7. 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): С. 35-44.

8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С., Жаркова М.Ю., Королев М.П., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Маевская М.В., Охлобыстин А.В., Павлов Ч.С., **Параскевова А.В.**, Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Царьков П.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** 2019;29(5): С. 53-74.

9. Сторонова О.А., Макушина А.А., **Параскевова А.В.**, Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Взаимосвязь среднего ночного базального импеданса и процента времени рН < 4, его значение в прогнозе развития эрозивных поражений пищевода у больных ГЭРБ // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** 2018. Т. 28. № 5. Приложение №52. Материалы Двадцать четвертой Объединённой Российской Гастроэнтерологической Недели. 8-10 октября 2018 г., Москва. №25, С. 10.

10. Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., **Параскевова А.В.**, Сторонова О.А., Пономарев А.Б. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** 2018;28(4): С. 36-46.

11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., **Параскевова А.В.** Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** 2018;28(6): С. 84-98.

12. **Параскевова А.В.**, Шелковникова И.И., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Картавенко И.М, Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т. Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода (клинический разбор). // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. 2017; 27(4): С. 62-74.
13. **Paraskevova A.**, Trukhmanov A., Lyamina S., Kalish S., Storonova O., Pirogov S., Ponomarev A., Rumyantseva D., Sokolov K., Malyshev I., Maev I., Ivashkin V. The effect of different pH refluxate on the type of immune response in GERD patients. *United European Gastroenterology Journal* – October 2019: vol. 7 (8S): 709-710, P.1285.
14. Storonova O., Makushina A., **Paraskevova A.**, Trukhmanov A., Ivashkin V. Analysis of PSPW index is consider as a method for for evaluating the effectiveness of esophageal clearance and the criterion for phenotyping of GERD. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2019; 31; 96: P87.
15. **A. Paraskevova**, S. Lyamina, S. Kalish, O. Storonova, S. Pirogov, A. Ponomarev, K. Sokolov, D. Rumyantseva, A. Trukhmanov, I. Malyshev, I. Maev, V. Ivashkin. Esophageal dysmotility and prevalence of expression CD25 marker in GERD patients. *United European Gastroenterology Journal* – October 2018: Vol.6 (8S): Suppl. 1– P. A512, P 1149.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюктат
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИЛ	интерлейкин
ИСДС	интегральная сократимость дистального сегмента пищевода
ИФН-γ	интерферон-γ
ДП НПС	давление покоя нижнего пищеводного сфинктера
НЭРБ	неэрозивная рефлюксная болезнь
ФНО	фактор некроза опухоли
ЦКМ	цилиндроклеточная метаплазия
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
CD	Cluster of Differentiation