

*На правах рукописи*



**Макушина Анастасия Алексеевна**

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

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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:**

**Лоранская Ирина Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой; терапевтический факультет, декан факультета

**Масловский Леонид Витальевич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, доцент кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» мая 2026 г. В 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлена как высокой заболеваемостью и распространенностью, значительным снижением качества жизни пациентов и повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, так и ростом числа рефрактерных к проводимой антисекреторной терапии случаев заболевания (Delshad S., 2020; Ивашкин В.Т., 2020; Davis T., 2024).

По последним оценкам общемировая распространенность ГЭРБ составляет около 13,3% (Eusebi L., 2018). Согласно данным литературы, в структуре заболеваемости ГЭРБ – около 70% случаев приходится на неэрозивную форму заболевания (Savarino E., 2017). Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) – фенотип ГЭРБ, характеризующийся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий слизистой оболочки (СО) пищевода, выявляемых при проведении эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии на момент исследования (Ивашкин В. Т., 2020).

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) представляют собой золотой стандарт терапии НЭРБ, тем не менее современные исследования демонстрируют, что до 40% пациентов не достигают желаемого клинического улучшения даже на фоне регулярного приема данной группы препаратов. Также значительная часть пациентов отмечает быстрый рецидив симптомов после окончания курса лечения (Delshad S., 2020; Zhang J., 2013).

Стоит отметить, что значительное влияние симптомов ГЭРБ на качество жизни и работоспособность пациентов представляет собой важную медико-социальную проблему, что подчеркивает актуальность изучения дополнительных подходов к терапии, нацеленных на основные патогенетические механизмы для достижения и поддержания длительной ремиссии заболевания (Rydén A., 2013; Ивашкин В. Т., 2024).

Существенную роль в патогенезе заболевания играет нарушение барьерной функции СО пищевода. Одной из ключевых причин служит дисфункция белков плотных контактов, что приводит к снижению межклеточного сопротивления и повышению проницаемости эпителия (Farre R, 2013). Основные белки, обеспечивающие межклеточную адгезию, это клаудины (– 1, – 3, – 4) и окклюдин. Их главная защитная роль заключается в предотвращении диффузии ионов водорода (H<sup>+</sup>) и прочих агрессивных субстанций в СО (Mönkemüller K., 2012).

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

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

### **Степень разработанности темы исследования**

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

### **Цель и задачи исследования**

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

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клиническую картину, функциональное состояние пищевода, а также морфологические и иммуногистохимические особенности слизисто – эпителиального барьера у пациентов с НЭРБ.
2. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на клиническое течение НЭРБ.
3. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на функциональное состояние пищевода у пациентов с НЭРБ.
4. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с НЭРБ.
5. Оценить влияние комбинированной терапии антисекреторным препаратом и эпителиопротективным препаратом на повышение тканевой резистентности СО пищевода путем воздействия на экспрессию белков плотных контактов (окклюдина, клаудина – 1, клаудина – 4).

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

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

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

### **Научная новизна**

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

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в комплексной оценке клинических проявлений, функционального состояния пищевода, структурных изменений СО при неэрозивном рефлюкс – эзофагите, а также в изучении слизисто – эпителиального барьера пищевода. Результаты исследования расширяют представления о патогенезе НЭРБ, демонстрируя наличие нарушения проницаемости на эпителиальном уровне слизисто – эпителиального барьера пищевода. Доказано, что включение в терапию НЭРБ препарата,

повышающего резистентность слизистой оболочки пищевода, патогенетически обосновано и достоверно увеличивает эффективность лечения.

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

### **Методология и методы исследования**

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

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

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

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

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

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

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология; область науки – медицинские науки; группе научных специальностей – клиническая медицина; области исследований согласно пунктам 6, 7, 8.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

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

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

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, характеристики пациентов и методов исследования, собственные результаты

исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Библиографический указатель включает 155 источников (38 – отечественных, 117 – зарубежных). Работа иллюстрирована 22 рисунками, 22 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (протокол № 03 – 23 от 16.02.2023).

Исследование выполнено на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. В. Т. Ивашкин). В период с апреля 2023 г. по август 2024 г. было обследовано 60 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет.

В группу НЭРБ включены 39 пациентов, диагноз которых верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (Ивашкин В. Т., 2020). Для изучения патогенеза функциональной патологии и в качестве группы сравнения для оценки специфичности выявленных при НЭРБ изменений дополнительно включены 8 пациентов с диагнозом «гиперчувствительный пищевод» и 13 пациентов с диагнозом «функциональная изжога». Диагнозы были подтверждены с помощью суточной рН – импедансометрии пищевода. Включение пациентов проводилось после получения информированного добровольного согласия.

*Критерии включения:* возраст старше 18 лет, сохранённая способность заполнять опросники и оценивать своё состояние по шкалам, наличие актуальных жалоб. *Критерии невключения:* повышенная чувствительность к компонентам препарата; терминальная стадия почечной и/или печёночной недостаточности; заболевания или состояния, затрудняющие интерпретацию результатов или проведение процедур (по мнению исследователя); нейромышечные заболевания пищевода; хирургическое лечение верхних отделов ЖКТ в анамнезе; беременность; лактация; возраст менее 18 лет. *Критерии исключения из исследования:* отказ пациента от дальнейшего участия; беременность; возникновение серьёзного нежелательного явления, связанного с приёмом исследуемого препарата; необходимость в дополнительном лечении, влияющем на оцениваемые параметры; значимые нарушения протокола (по мнению исследователя).

На первом этапе отобранным участникам исследования проводились: оценка объективного статуса; оценка выраженности жалоб с использованием опросника по шкале Лайкерта; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с четырехквadrантным взятием биопсии из

нижнего отдела пищевода (на 3 см выше кардиоэзофагеального перехода); морфологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, морфометрия для оценки ширины межклеточных пространств; ИГХ исследование биоптатов СО пищевода с оценкой экспрессии белков межклеточной адгезии слизистой оболочки пищевода: клаудина – 1, клаудина – 4, окклюдина; суточная рН – импедансометрия пищевода; манометрия пищевода высокого разрешения (МВР).

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

Третьим этапом, после окончания терапии, проводилось обследование в аналогичном исходному объему. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

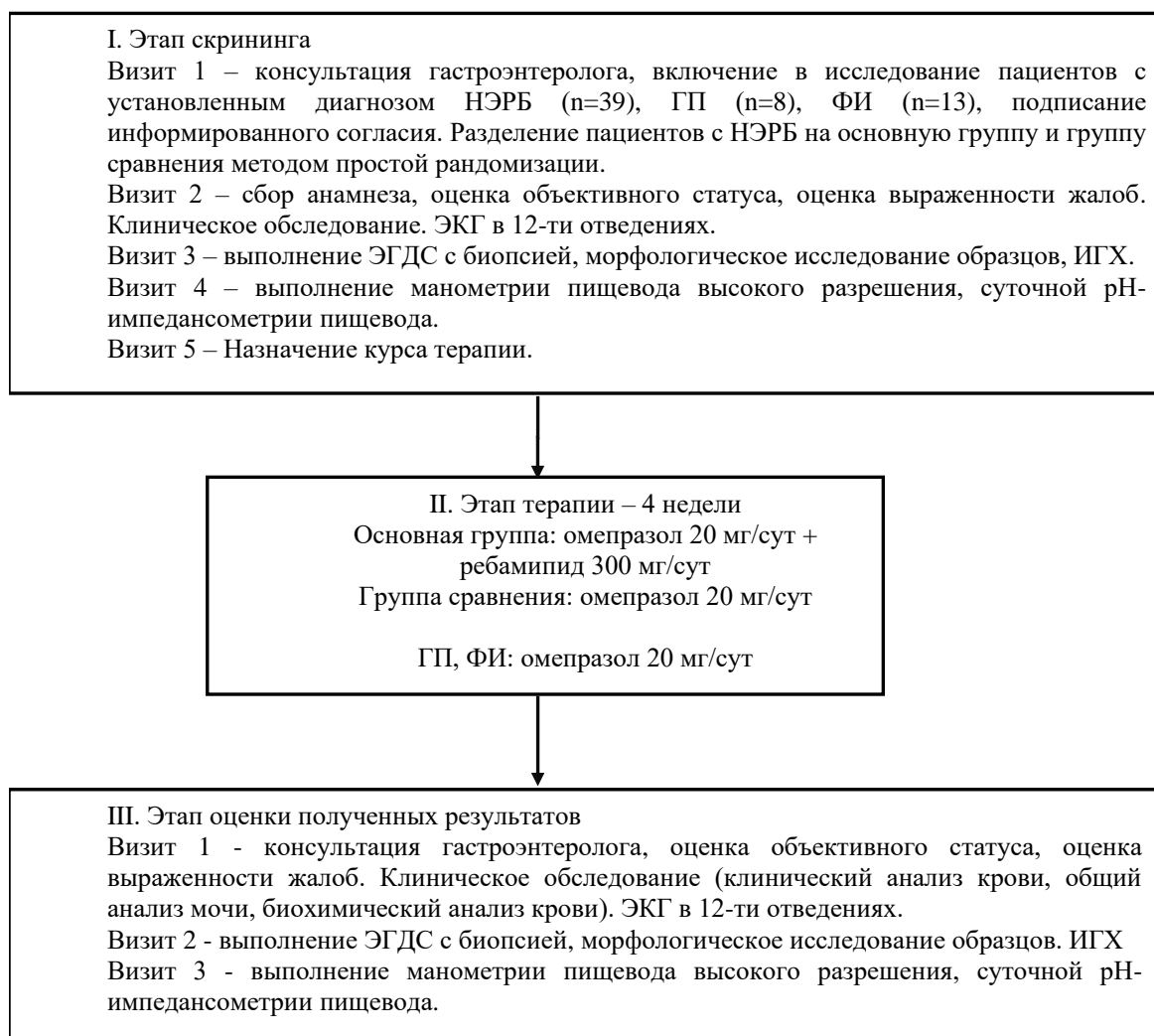


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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

Степень микроскопического поражения оценивали в соответствии со стандартами «The Esohisto project» – руководства по применению гистологических маркеров для оценки повреждений слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, опубликованного в 2009 г. и дополненного в 2011 г. международной группой патологов (Yerian L., 2009; Fiossa R., 2011).

При проведении суточной рН – импедансометрии пищевода оценивались следующие показатели: % времени с рН<4, число гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), индекс DeMeester, характер рефлюктата (кислый, слабокислый, слабощелочной), структура ГЭР (жидкие, смешанные, газовые), количество высоких рефлюксов (17 см над краем нижнего пищеводного сфинктера (НПС)), средний ночной базальный импеданс (СНБИ).

Общее время с рН <4,0 единиц в пищеводе менее 4% расценивалось как норма, 4–6% – сомнительно в установлении диагноза ГЭРБ, более 6% характерно для ГЭРБ. Количество ГЭР менее 40 расценивалось как физиологическое, 40-80 эпизодов ГЭР – неубедительно для установления диагноза ГЭРБ, а более 80 эпизодов рефлюксов является патологическим и характерным для ГЭРБ (Guawali S., 2024).

СНБИ – параметр, отражающий средний уровень базального импеданса СО пищевода, использовался в качестве дополнительного критерия оценки целостности СО. Его измерение проводилось в трех 10-минутных интервалах (примерно в 1:00, 2:00 и 3:00), исключая эпизоды глотков, ГЭР и падений рН. Нормальные значения приняты за >2500 Ω.

При проведении МВР оценивались следующие параметры: интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), латентный период дистального сегмента (ЛПДС), давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС), наличие преходящих расслаблений НПС (ПРНПС), а также тип пищеводно-желудочного перехода (ПЖП).

ИСДС представляет собой показатель, оценивающий эффективность перистальтической активности грудного отдела пищевода, позволяя выявить нарушения его двигательной функции. В норме ИСДС составляет 450–8000 мм рт. ст.×с×см. К неэффективной перистальтике относятся случаи, когда значение ИСДС становится меньше 100 мм рт. ст.×с×см (непроведенная перистальтика) или находится в диапазоне от 100 до 450 мм рт. ст.×с×см (ослабленная перистальтика) (Ивашкин В. Т., 2020).

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

С помощью программы MS Excel проводилось ведение базы данных пациентов. Анализ полученных результатов и оценку статистической значимости проводили в среде R (версия 4.5.0) [R Core Team, 2025] с использованием встроенных функций расчета критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера для таблиц сопряженности произвольной размерности R×C и непараметрических тестов Краскела-Уоллиса, U-критерия Манна-Уитни и теста Вилкоксона для зависимых (парных) данных. Результаты тестов считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика включенных в исследование пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

В исследование было включено 39 пациентов с диагнозом «неэрозивная рефлюксная болезнь». Характеристика лиц с НЭРБ, включенных в исследование, отражена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико – демографические характеристики пациентов с НЭРБ

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

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

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

### Выраженность жалоб у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

В исходном состоянии преобладала изжога, оцененная большинством пациентов как значительная или постоянная (средний балл  $2.82 \pm 1.02$ ). Отрыжка и регургитация имели слабую или умеренную выраженность, а боль за грудиной и слизееобразование в глотке у большинства отсутствовали. Распределение симптомов между основной группой и группой сравнения до лечения было сопоставимым. Данные об исходной выраженности симптомов в обеих группах приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Выраженность симптомов согласно опроснику по шкале Лайкерта у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	p-value*
Изжога	Вся выборка	39	2,82	3	0	4	$\pm 1,02$	0,4
	Основная	22	2,82	3	1	4	$\pm 1,05$	
	Сравнения	17	2,82	3	0	4	$\pm 1,01$	
Регургитация	Вся выборка	39	0,62	0	0	4	$\pm 1,16$	0,9
	Основная	22	0,59	0	0	4	$\pm 1,22$	
	Сравнения	17	0,65	0	0	3	$\pm 1,11$	
Отрыжка	Вся выборка	39	1,26	1	0	4	$\pm 1,31$	0,4
	Основная	22	1,59	2	0	4	$\pm 1,33$	
	Сравнения	17	0,82	0	0	4	$\pm 1,19$	
Боль за грудиной	Вся выборка	39	0,03	0	0	1	$\pm 0,16$	1
	Основная	22	0,05	0	0	1	$\pm 0,21$	
	Сравнения	17	0	0	0	0	0	
Эпизоды кашля	Вся выборка	39	0,59	0	0	3	$\pm 1,09$	0,6
	Основная	22	0,55	0	0	3	$\pm 1,01$	
	Сравнения	17	0,65	0	0	3	$\pm 1,22$	
Слизееобразование в глотке	Вся выборка	39	0,41	0	0	4	$\pm 1,07$	0,7
	Основная	22	0,27	0	0	4	$\pm 0,94$	
	Сравнения	17	0,59	0	0	4	$\pm 1,23$	

Примечание: \* тест Фишера, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

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

Среди всех пациентов с НЭРБ % времени с  $pH < 4$  составил  $7,21 \pm 7,66$  %, индекс DeMeester (норма  $< 14,72$ ) –  $18,89 \pm 10,8$ . По данным импедансометрии было зафиксировано в

среднем  $107 \pm 43,5$  эпизодов ГЭР. Количество кислых рефлюксов составило  $54,16 \pm 24,13$ , слабокислых –  $43,1 \pm 30,51$ , слабощелочных –  $6,55 \pm 14,2$ . Высокие рефлюксы (17 см над краем НПС) регистрировались в среднем  $27,26 \pm 22,3$  раза. Значение СНБИ (норма  $>2500 \Omega$ ) составило  $2,33 \pm 1,55$ , что отражает нарушение целостности СО в исследуемой когорте. При анализе показателей суточной рН-импедансометрии статистически значимых различий между основной и группой сравнения выявлено не было.

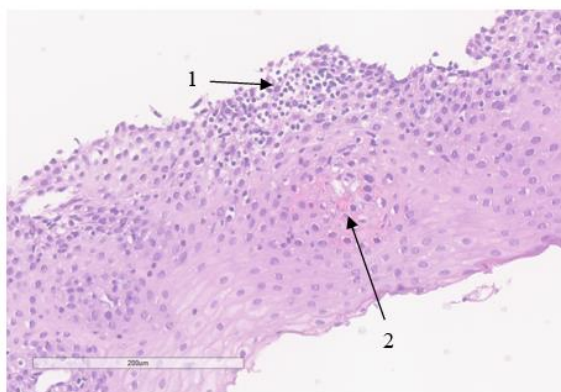
При оценке показателей МВР в когорте НЭРБ давление покоя НПС в среднем составило  $18,8 \pm 7,67$  мм рт. ст., что соответствует нормальному диапазону (10–35 мм рт. ст.). Среднее значение ИСДС, показателя отражающего двигательную функцию грудного отдела пищевода, у всех пациентов с НЭРБ составило  $646 \pm 629$  мм рт. ст.×с×см, что соответствовало нормальным значениям (450–8000 мм рт. ст.×с×см.). Только у одного пациента были выявлены ПРНПС. При оценке типа ПЖП, у большинства пациентов ПЖП соответствовал I типу (нормальная анатомия); у одного пациента диагностирован ПЖП III типа, что соответствует грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

При сравнительном анализе показателей МВР в группе, получавшей монотерапию ИПП, было зафиксировано снижение давления покоя НПС до  $16,1 \pm 7,55$  мм рт. ст. по сравнению с основной группой ( $21,4 \pm 7,1$  мм рт. ст.;  $p = 0,029$ ). При этом все полученные значения находились в пределах принятой нормы (10–35 мм рт. ст.).

### **Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью**

Исходно в общей когорте пациентов с НЭРБ у большинства (74%) наблюдались невыраженное расширение межклеточных промежутков и спонгиоз умеренной степени выраженности. Кроме того, у подавляющего числа пациентов отсутствовали признаки лейкоцитарной, эозинофильной и мононуклеарной инфильтрации. Наиболее выраженными гистологическими маркерами воспаления были удлинение стромально-сосудистых сосочков и гиперемия сосудов собственной пластинки СО: у 27 пациентов удлинение сосочков достигало 50% исходной длины эпителия; у 77% ( $n=30$ ) пациентов гиперемия сосудов оценивалась как умеренная или выраженная. Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациента с НЭРБ до лечения представлена на Рисунке 2.

Статистически значимых различий между основной и группой сравнения по всем оцениваемым гистологическим параметрам выявлено не было.



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

Рисунок 2 – Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациента с НЭРБ до лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$

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

Оценка интенсивности реакции проводилась по 6 – ти балльной системе: 2 балла — до 20% окрашенных клеток; 4 балла—от 20% до 40% окрашенных клеток; 6 баллов — более 40% окрашенных клеток.

У пациентов в когорте НЭРБ отмечалось выраженное снижение уровня экспрессии белков плотных контактов (клаудина–1, клаудина – 4, окклюдина), средний балл по каждому показателю не превышал 2. Детальное распределение показателей экспрессии по группам представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Экспрессия белков плотных контактов у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения до начала лечения

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	Мин	Макс	SD	P-value*
Экспрессия клаудина-1	Вся выборка	37	1,62	0	0	6	2,44	0,07
	Основная	21	0,95	0	0	6	1,96	
	Сравнения	16	2,5	1	0	6	2,78	
Экспрессия клаудина-4	Вся выборка	35	2,06	0	0	6	2,81	0,22
	Основная	20	1,5	0	0	6	2,5	
	Сравнения	15	2,8	0	0	6	3,1	
Экспрессия окклюдина	Вся выборка	38	1,05	0	0	6	2,01	0,58
	Основная	21	1,33	0	0	6	2,31	
	Сравнения	17	0,71	0	0	6	1,57	

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

## Динамика исследуемых показателей на фоне лечения: пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью

Терапия привела к достоверному снижению средней интенсивности изжоги по шкале Лайкerta в обеих группах (Рисунок 4). В основной группе снижение составило 58,1% ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения – 47,9% ( $p < 0,01$ ). В основной группе после лечения зафиксировано достоверное снижение интенсивности отрыжки на 37,1% ( $p < 0,05$ ), средний балл выраженности симптома уменьшился с  $1,59 \pm 1,33$  до  $1,00 \pm 1,07$  (Рисунок 5). В группе сравнения наблюдалась тенденция к снижению среднего балла интенсивности отрыжки, однако разница до и после лечения была не значимой ( $p = 0,168$ ).

При оценке динамики внепищеводных проявлений НЭРБ в группе комплексной терапии зафиксировано значимое снижение интенсивности кашля на 50% (средний балл —  $0,27 \pm 0,77$ ;  $p = 0,048$ ). При анализе других симптомов (боль за грудиной, слизеобразование, регургитация) – значимой динамики не зафиксировано.

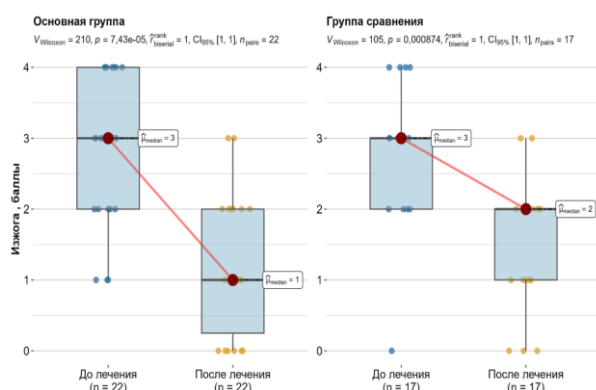


Рисунок 4 – Интенсивность изжоги у пациентов с НЭРБ до и после лечения

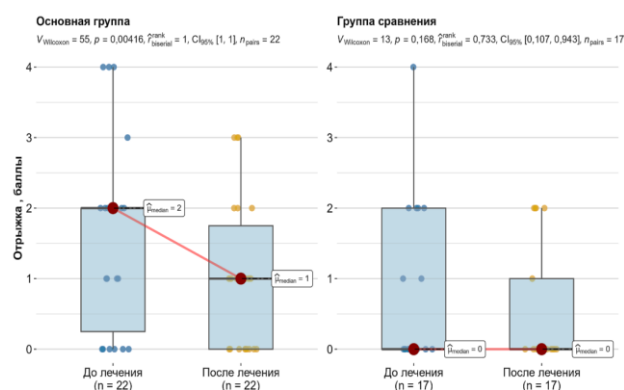


Рисунок 5 – Интенсивность отрыжки у пациентов с НЭРБ до и после лечения

При оценке изменения функциональных показателей пищевода на фоне лечения, в основной группе зафиксировано статистически значимое снижение доли % времени с  $pH < 4$  после лечения: с  $8,62 \pm 9,63\%$  до  $4,5 \pm 3,9\%$  ( $p < 0,05$ ) и индекса DeMeester – почти вдвое ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения значимых изменений ни доли % времени с  $pH < 4$  ( $p = 0,465$ ), ни индекса DeMeester ( $p = 0,765$ ) выявлено не было. При оценке СНБИ в динамике статистически значимых изменений не отмечено ни в одной группе ( $p > 0,05$ ). Однако отмечалась тенденция к его повышению, и средние значения СНБИ после лечения соответствовали нормальному диапазону ( $> 2500 \Omega$ ) в обеих группах: в основной группе –  $2810 \pm 1820 \Omega$ , в группе сравнения –  $2600 \pm 2030 \Omega$ . Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели суточной рН-импедансометрии у пациентов с НЭРБ в основной группе и группе сравнения на фоне лечения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	Различия между группами
<b>Время с рН &lt; 4, (%)</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	8,62 ± 9,63	5,51 ± 3,95	0,258
После лечения	4,5 ± 3,9	5,35 ± 4,25	0,649
p-value*	0,048*	0,465	
<b>Количество ГЭР длительностью &gt; 5 мин</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	3,0 ± 2,5	2,29 ± 2,76	0,542
После лечения	2,77 ± 3,39	2,45 ± 3,01	0,809
p-value*	0,675	0,4	
<b>Индекс DeMeester</b>	<b>n=14/12</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	20,1 ± 10,7	17,7 ± 11,2	0,408
После лечения	12,6 ± 9,6	18,1 ± 15,1	0,487
p-value*	0,039*	0,765	
<b>Количество ГЭР (рН-импеданс)</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	97,7 ± 40,1	118 ± 46,2	0,171
После лечения	90,5 ± 23,2	97,1 ± 27,5	0,664
p-value*	0,327	0,123	
<b>Количество слабокислых рефлюксов</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	39,4 ± 35,2	47,6 ± 24,1	0,108
После лечения	41,5 ± 25,3	42,7 ± 12,7	0,582
p-value*	0,724	0,929	
<b>Количество кислых рефлюксов</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	51,4 ± 24,7	57,5 ± 23,9	0,45
После лечения	42,5 ± 18,1	50,6 ± 27,2	0,542
p-value*	0,182	1	
<b>Количество слабощелочных рефлюксов</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	4,29 ± 8,68	9,29 ± 19,0	1
После лечения	6,15 ± 13,8	3,27 ± 4,56	0,76
p-value*	0,259	0,889	
<b>Количество жидких рефлюксов</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	69,6 ± 36,3	88,6 ± 46,1	0,226
После лечения	73,9 ± 24,5	75,3 ± 34,3	0,908
p-value*	0,889	0,966	
<b>Количество смешанных рефлюксов</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	21,8 ± 17,3	25,9 ± 17,8	0,512
После лечения	16,2 ± 16,4	21,4 ± 18,1	0,486
p-value*	0,41	0,055	
<b>Жидкие + Смешанные рефлюксы</b>	<b>n=17/13</b>	<b>n=14/11</b>	
До лечения	89,9 ± 40,5	114 ± 44,7	0,062
После лечения	90,1 ± 23,5	96,6 ± 27,9	0,602
p-value*	1	0,206	

Продолжение Таблицы 4

Газовые рефлюксы	n=17/13	n=14/11	
До лечения	2,65 ± 5,12	3,93 ± 11,4	0,774
После лечения	0,46 ± 1,66	0,45 ± 1,04	0,545
p-value*	0,207	0,201	
Количество высоких рефлюксов (17 см над краем НПС)	n=17/13	n=14/11	
До лечения	29,6 ± 22	24,4 ± 23,2	0,512
После лечения	27,5 ± 20,1	16 ± 14,1	0,139
p-value*	0,35	0,306	
СНБИ (Ω)	n=16/13	n=14/11	
До лечения	2,63 ± 1,7	1,99 ± 1,34	0,166
После лечения	2,81 ± 1,82	2,6 ± 2,03	0,91
p-value*	0,38	0,638	
Примечание: Различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

На основании результатов МВР, значимой динамики показателей двигательной функции пищевода и ПЖП (давление НПС, ИСДС, ЛПДС) не выявлено.

При оценке гистологической картины на фоне лечения, достоверное снижение количества эозинофилов в СО пищевода зафиксировано только в основной группе (p < 0,05): у 91% пациентов инфильтрация отсутствовала, у 9% наблюдались единичные клетки. В группе, получавшей монотерапию ИПП, изменений не выявлено (p=0,844).

Значимой динамики лейкоцитарно – мононуклеарной инфильтрации и структурных изменений (спонгиоз, расширение межклеточных промежутков) во обеих группах не отмечено. Однако в основной группе полностью регрессировали случаи выраженного расширения межклеточных промежутков (с 9% до 0%). Статистически значимое уменьшение гиперемии сосудов (p<0,01) наблюдалось исключительно в группе сравнения. Динамика удлинения сосудисто – стромальных сосочков >75% статистически незначима в обеих группах.

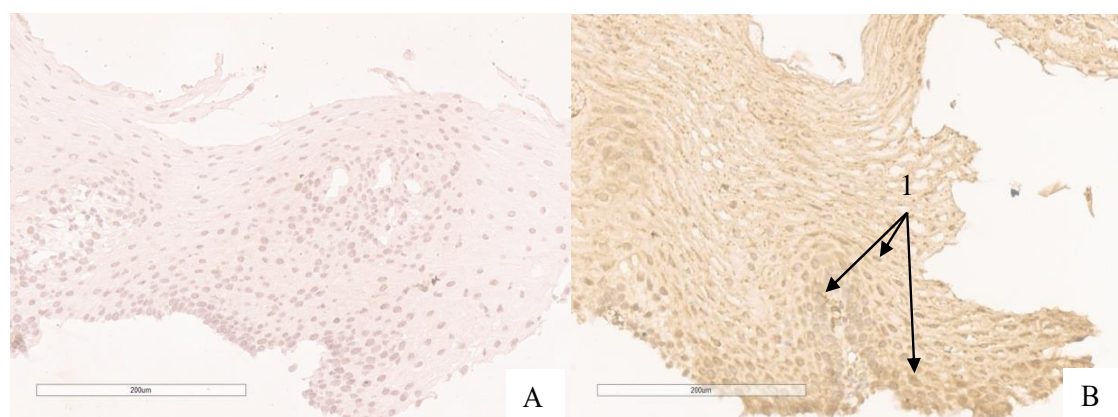
В основной группе выявлено достоверное повышение экспрессии белков плотных контактов: окклюдина, клаудина – 1 (Рисунок б) и клаудина – 4 (p<0,05). В группе сравнения также отмечено повышение уровня этих белков, однако статистически значимым было только увеличение экспрессии окклюдина (p<0,01). Подробные результаты отражены в Таблице 5.

Таблица 5 – Динамика экспрессии белков плотных контактов у пациентов с НЭРБ на фоне лечения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=17)	p-value*
Экспрессия клаудина 1	n=21	n=16	
До лечения	0,95 ± 1,96	2,5 ± 2,78	0,074
После лечения	3,05 ± 2,65	3,75 ± 2,72	0,402

Продолжение Таблицы 5

Абсолютное изменение	2,1 ± 2,64	1,25 ± 3,09	0,552
Относительное изменение	220	50	0,2
Величина эффекта	0,645	0,450	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,0047*	0,115	
<b>Экспрессия клаудина 4</b>	<i>n</i> =20	<i>n</i> =15	
До лечения	1,5 ± 2,5	2,8 ± 3,1	0,216
После лечения	2,9 ± 2,79	4,13 ± 2,77	0,198
Абсолютное изменение	1,4 ± 2,1	1,3 ± 2,5	0,621
Относительное изменение	93,3	47,6	0,289
Величина эффекта	0,627	0,515	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,013*	0,089	
<b>Экспрессия окклюдина</b>	<i>n</i> =21	<i>n</i> =17	
До лечения	1,33 ± 2,31	0,71 ± 1,57	0,582
После лечения	3,33 ± 2,92	2,59 ± 2,72	0,348
Абсолютное изменение	2 ± 2,5	1,88 ± 2,69	0,861
Относительное изменение	150	267	0,837
Величина эффекта	0,682	0,587	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,005*	0,0187*	
Примечание: Различия показателей статистически значимы ( <i>p</i> < 0,05)			



А – до лечения: мембранное окрашивание полностью отсутствует.  
 В – после лечения: выраженная иммуногистохимическая реакция (1) с повышением экспрессии клаудина-1

Рисунок 6 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода у пациента из основной группы в динамике на фоне лечения: экспрессия клаудина – 1. Увеличение x200

### Характеристика включенных в исследование пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

В исследование были включены 8 пациентов с установленным диагнозом «гиперчувствительный пищевод» и 13 пациентов с диагнозом «функциональная изжога». Характеристика обследованных подгрупп пациентов представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-демографические характеристики пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

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

#### **Выраженность жалоб у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода**

У пациентов с ГП преобладала выраженная изжога (3,12  $\pm$  1,13 балла). При ФИ изжога была умеренной (2,08  $\pm$  1,19 балла). Отрыжка отмечалась в обеих группах (ГП: 1,25  $\pm$  1,49; ФИ: 1,54  $\pm$  1,05). Остальные симптомы (реургитация, боль за грудиной, кашель, слезообразование) были минимально выражены или отсутствовали.

#### **Характеристика показателей функционального состояния пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода**

У пациентов с ГП и ФИ показатели кислотного воздействия были в пределах нормы (% времени pH<4: 1,67  $\pm$  1,53% и 1,44  $\pm$  1,04%; индекс DeMeester: 5,39  $\pm$  4,13 и 5,3  $\pm$  3,58). Зарегистрировано преобладание слабокислых рефлюксов. Значения СНБИ соответствовали норме (>2500  $\Omega$ ), отражая сохранную целостность СО пищевода (ГП: 3,58  $\pm$  1,88; ФИ: 5,15  $\pm$  1,32). Данные МВР также не выявили патологии: давление НПС и перистальтика были в норме, ПРНПС отсутствовали. Неэффективная моторика наблюдалась у единичных пациентов.

#### **Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода**

При гистологическом исследовании у пациентов с ГП и ФИ наблюдались умеренные изменения: незначительное расширение межклеточных промежутков и слабо выраженный спонгиоз. Признаков выраженного воспаления (эозинофильная, лейкоцитарная, мононуклеарная

инфильтрация) не выявлено. Наиболее характерными находками были удлинение сосудисто-стромальных сосочков более чем на 50% и гиперемия сосудов собственной пластинки СО.

### **Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода: экспрессия белков плотных контактов**

ИГХ СО пищевода у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода выявил нормальную экспрессию клаудина-1, клаудина-4, окклюдина (Таблица 7).

Таблица 7 – Экспрессия белков плотных контактов у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода

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

### **Динамика исследуемых показателей на фоне лечения: больные ФИ и ГП.**

Всем участникам проводилась кислотосупрессивная терапия ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг/сут) на протяжении 4 недель в рамках протокола лечения.

Терапия привела к значимому снижению интенсивности изжоги в обеих группах (Таблица 9), с более выраженным эффектом в когорте ГП, где улучшение отмечалось у 100% пациентов ( $p < 0,05$ ), средний балл интенсивности симптома снизился с  $3,12 \pm 1,13$  до  $1,12 \pm 0,83$ . В группе ФИ позитивная динамика наблюдалась у 83% пациентов ( $p < 0,05$ ), средний балл выраженности изжоги снизился с  $2,08 \pm 1,19$  до  $0,83 \pm 0,94$ . При анализе других симптомов (отрыжка, боль за грудиной, кашель, слизееобразование, регургитация) – значимой динамики не зафиксировано. Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Выраженность симптомов согласно опроснику по шкале Лайкерта у пациентов с функциональными заболеваниями пищевода на фоне лечения

Показатель	ГП (n=8)	ФИ (n=13)	Различия между группами
<b>Изжога</b>			
До лечения	$3,12 \pm 1,13$	$2,08 \pm 1,19$	0,068
После лечения	$1,12 \pm 0,83$	$0,83 \pm 0,94$	0,39
Абсолютное изменение	$-2 \pm 0,76$	$-1,08 \pm 0,79$	0,018
Относительное изменение	64	60	0,513
Величина эффекта	0,905	0,882	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,013	0,0036	

Продолжение Таблицы 8

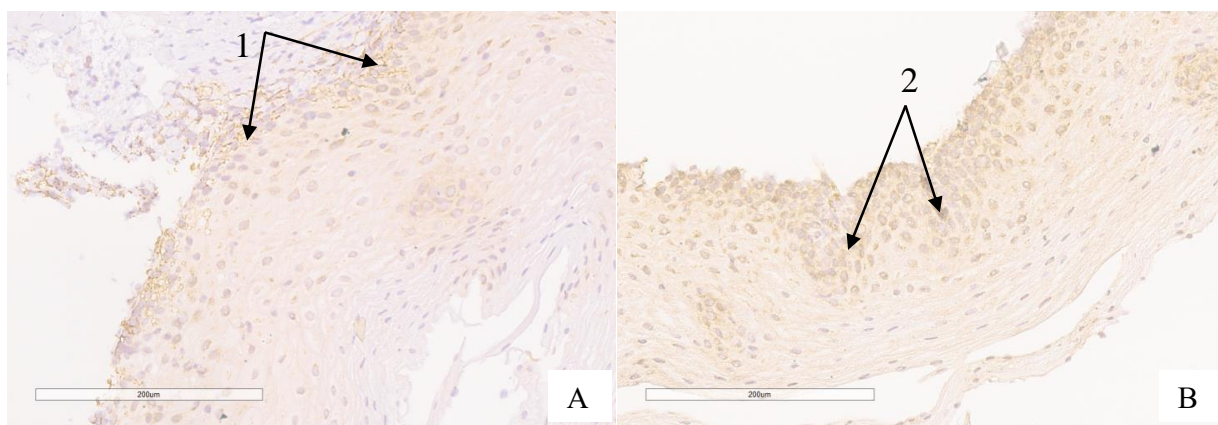
Регургитация			
До лечения	0,25 ± 0,71	0,69 ± 1,18	0,357
После лечения	0	0,38 ± 0,77	0,171
Абсолютное изменение	-0,25 ± 0,71	-0,31 ± 0,63	0,672
Относительное изменение	100	44	0,456
Величина эффекта	0,354	0,480	
Статистическая значимость, <i>p</i>	1	0,174	
Отрыжка			
До лечения	1,25 ± 1,49	1,54 ± 1,05	0,513
После лечения	0,62 ± 1,06	0,75 ± 0,87	0,639
Абсолютное изменение	-0,63 ± 0,74	-0,67 ± 0,89	1
Относительное изменение	50	51	0,523
Величина эффекта	0,701	0,641	
Статистическая значимость, <i>p</i>	0,089	0,0533	
Боль за грудиной			
До лечения	0	0,23 ± 0,6	0,287
После лечения	0	0,08 ± 0,29	0,475
Абсолютное изменение	0	-0,17 ± 0,58	0,475
Относительное изменение	-	64	
Величина эффекта		0,289	
Статистическая значимость, <i>p</i>	-	1	
Эпизоды кашля			
До лечения	0,38 ± 1,06	0,77 ± 1,09	0,317
После лечения	0,38 ± 1,06	0,17 ± 0,39	0,95
Абсолютное изменение	0	-0,5 ± 0,80	0,087
Относительное изменение	0	78	
Величина эффекта	-	0,575	
Статистическая значимость, <i>p</i>	-	0,095	
Слизеобразование в глотке			
До лечения	0	0,38 ± 0,87	0,171
После лечения	0	0,08 ± 0,29	0,475
Абсолютное изменение	0	-0,25 ± 0,62	0,267
Относительное изменение	-	78	
Величина эффекта	-	0,408	
Статистическая значимость, <i>p</i>	-	0,371	

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

У пациентов с ФИ исходные гистологические изменения носили минимальный характер. На фоне терапии клинически значимой динамики данных параметров не выявлено; обнаруженное статистически значимое изменение распределения по степени лейкоцитарной инфильтрации ( $p=0,0498$ ), вероятно, не имеет клинической интерпретации и может быть обусловлено малым объемом выборки.

У пациентов с ГП динамика по данным показателям отсутствовала, однако на фоне лечения у данной группы пациентов установлено снижение выраженности удлинения сосуристо – стромальных сосочков и гиперемии сосудов. Снижение выраженности эозинофильной, мононуклеарной инфильтрации, базально – клеточной гиперплазии в СО пищевода в обеих группах на фоне терапии было статистически незначимым.

При анализе экспрессии белков плотных контактов у пациентов с ГП и ФИ на фоне стандартной терапии показано, что по всем исследуемым маркерам (клаудин – 1, клаудин–4, окклюдин) не выявлено статистически значимых различий между группами ГП и ФИ как до, так и после лечения ( $p>0,05$ ). Однако, до начала лечения в обеих группах экспрессия каждого из белков плотных контактов уже характеризовалась как выраженная, что подтверждалось интенсивным мембранным окрашиванием –  $>40\%$  окрашенных клеток (Рисунок 7).



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

В – после лечения: выраженная иммуногистохимическая реакция (2) экспрессии окклюдина

Рисунок 7 – Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки пищевода пациента с ГП на фоне лечения: экспрессия окклюдина. Увеличение  $\times 200$

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Значение среднего ночного базального импеданса и показателей манометрии высокого разрешения в определении прогноза течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / **А.А. Макушина**, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин // Материалы 29-й объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 26–28 сентября 2023 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т.33, №5/ приложение № 62. – С. 5.

2. Рефрактерная форма неэрозивной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, диагностики и лечения / **А.А. Макушина**, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, В.Т. Ивашкин // **Вопросы детской диетологии**. – 2024. – Т. 22, №1. – С. 40–50.

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

4. Изменение показателей функционального состояния пищевода на фоне комплексной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью / **А.А. Макушина**, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, П.Г. Ермишина, В.А. Миронова, В.Т. Ивашкин // **Вопросы детской диетологии**. – 2025. – Т. 23, №1.– С. 61–68.

5. Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью / **А.А. Макушина**, А.С. Трухманов, А.Б. Пономарев, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, П.Г. Ермишина, В.А. Миронова, В.Т. Ивашкин // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2025. – Т.35, №2. – С. 69–82

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

<https://GastroScan.ru/literature/>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГП – гиперчувствительный пищевод

ИГХ – иммуногистохимия

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИСДС – интегральная сократимость дистального сегмента

ЛПДС – латентный период дистального сегмента

МВР – манометрия высокого разрешения

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

НПС – нижний пищеводный сфинктер

ПЖП – пищеводно – желудочный переход

ПРНПС – преходящие расслабления НПС

СО – слизистая оболочка

СНБИ – средний ночной базальный импеданс

ФИ – функциональная изжога

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия