

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЭРОЗИВНОЙ ФОРМЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Магошина И.В.¹, Мозговой С.И.¹, Ливзан М.А.¹, Федорин М.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com

Цель исследования: комплексная оценка эффективности достижения клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии при применении комбинированной терапии ингибитором протонной помпы (ИПП) и эзофагопротектором. В проспективное рандомизированное исследование включены 60 пациентов (средний возраст 43,23±13,06 года) со стадией рефлюкс-эзофагита C/D, из них 33 мужчины и 27 женщин. Длительность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) составила 21,85±15,48 месяца. Пациенты основной группы (30 человек) получали комплексную терапию: ИПП пантопразол 40 мг 1 раз в день и эзофагопротектор. Пациенты в группе сравнения (30 человек) получали только пантопразол в той же дозировке. Продолжительность курса лечения составила 4 недели. До лечения и через 4 недели от начала терапии оценивали наличие и выраженность жалоб по шкале Лайкерта, результаты эндоскопического и морфологического исследования. Через 4 недели от начала терапии в обеих группах установлено статистически значимое снижение выраженности характерных симптомов ГЭРБ. У 3 (10%) пациентов основной группы была достигнута эндоскопическая ремиссия. Комбинированная терапия позволила добиться более выраженной редукции гистологических изменений, существенного повышения экспрессии белков плотных контактов (клаудина-1, и клаудина-4) и снижения экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67. Наиболее существенные различия в скорости восстановления имелись в области эрозивных участков. Применение эзофагопротектора в дополнение к ИПП позволило достигать поставленной первичной и вторичных конечных точек существенно чаще. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность комбинированной терапии ИПП с эзофагопротектором для купирования симптомов заболевания, более быстрой и полной ремиссии рефлюкс-эзофагита. Комплексная терапия эзофагопротектором совместно с ИПП позволяет достичь клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии эрозивного рефлюкс-эзофагита в более сжатые сроки.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, слизистая оболочка эпителия пищевода, эпителиальная защита, эзофагопротекция.

NEW THERAPY OPTIONS FOR EROSIIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: OWN DATA

Matoshina I.V.¹, Mozgvoi S.I.¹, Livzan M.A.¹, Fedorin M.M.¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com

Objective of the study: a comprehensive evaluation of the effectiveness of achieving clinical, endoscopic and histological remission with the use of combined therapy with proton pump inhibitor (PPI) and esophagoprotector. 60 patients (mean age 43,23±13,06 years) with reflux esophagitis C/D stage were included in prospective randomized study. Of them 33 men and 27 women, with a duration of gastroesophageal reflux disease (GERD) of 21.85 ± 15.48 months. Patients in the main group (30 patients) received complex therapy: PPI pantoprazole 40 mg 1 time daily and esophagoprotector. Patients in the comparison group (30 patients) received only Pantoprazole in the same dosage. The duration of the treatment course was 4 weeks. Prior to treatment and 4 weeks after the beginning of treatment the presence and severity of Likert scale complaints, results of endoscopic and morphological studies were evaluated. In 4 weeks from the treatment start statistically significant decrease of GERD characteristic symptoms was revealed in both groups. Endoscopic remission was achieved in 3 (10%) patients of the main group. Combination therapy allowed to achieve more pronounced reduction of histological changes, significant increase of tight contact proteins expression (claudin-1, and claudin-4) and decrease of expression of cell proliferation marker Ki-67. The most significant differences in the rate of recovery were in the area of erosive areas. Use of esophagoprotector in addition to PPIs allowed to reach the set primary and secondary endpoints much more frequently. Obtained data demonstrate high efficacy of combined therapy of PPI with esophagoprotector for relieving symptoms of the disease, more rapid and complete remission of reflux esophagitis. Complex therapy with esophagoprotector together with PPI allows to achieve clinical, endoscopic and histological remission of erosive reflux esophagitis in a shorter time.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, esophageal mucosa epithelium of the esophagus, epithelial protection, esophagoprotection.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к одному из наиболее распространенных кислотозависимых заболеваний в практике терапевта и гастроэнтеролога [1]. К сожалению, несмотря на достигнутые успехи в курации пациентов с ГЭРБ, сохраняется ряд нерешенных вопросов, касающихся прогрессирования и формирования осложнений, в том числе пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, в связи с чем в фокусе внимания ученых и клиницистов оказывается состояние мукозального барьера слизистой оболочки пищевода у больного ГЭРБ [2, 3]. В основе прогрессирования и формирования осложнений заболевания, эффективная профилактика которых невозможна без учета состояния слизистой оболочки, лежат структурные изменения в слизистой оболочке пищевода при рефлюкс-эзофагите, что может быть сравнимо с последовательным развитием аденокарциномы желудка путем прогрессирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка (каскад P. Correa) [4].

Целью исследования стала комплексная оценка эффективности достижения клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии при применении комбинированной терапии ингибитором протонной помпы (ИПП) и эзофагопротектором.

Материал и методы исследования

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. В соответствии с критериями включения при отсутствии критериев исключения была сформирована когорта лиц, страдающих эрозивным рефлюкс-эзофагитом со стадией C/D по Лос-Анджелесской классификации [5].

Критерии включения

1. Возраст от 18 до 75 лет.
2. Диагноз «эрозивный рефлюкс-эзофагит со стадией C или D» в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией (по результатам эндоскопического исследования, сделанного на визите скрининга либо не позднее чем за 14 дней до визита включения).
3. Наличие хотя бы одного из представленных симптомов ГЭРБ (рефлюкс-эзофагита): изжога, регургитация, загрудинная боль, отрыжка - в течение не менее 3 месяцев и возникающая не менее 3 раз в неделю за прошедший месяц до начала скринингового визита.
4. При наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ исключены другие причины, которые могут быть связаны с коморбидной патологией.
5. Получение подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Наличие синдрома Барретта.

2. Наличие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.
3. Перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте.
4. Случаи гиперчувствительности или непереносимости гиалуроновой кислоты, или хондроитин сульфата, или поллоксамера-407 в анамнезе.
5. Наличие противопоказаний к эндоскопическому исследованию.
6. Беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин фертильного возраста.
7. Прием лекарственных препаратов группы альгинатов или H₂-гистаминоблокаторов в течение предыдущих 10 дней до визита, включение или прием антацидов в течение предыдущих 3 дней до визита включения.
8. Рефрактерность к терапии препаратами группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в анамнезе.

По результатам скрининга и оценки соответствия критериям включения 64 пациентов из общей выборки были исключены 4 пациента (пищевод Барретта, COVID-19). Исследовательскую когорту составили 60 пациентов (средний возраст 43,23±13,06 года), длительность течения ГЭРБ 21,85±15,48 месяца. Среди них 33 мужчины (средний возраст 40,96±13,44 года), 27 женщин (средний возраст 48,29±12,69 года), длительность течения заболевания 21,16±13,56 месяца и 21,94±15,26 месяца у мужчин и женщин соответственно.

Для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектора путем рандомизации методом конвертов были сформированы две параллельные выборки по 30 человек. Основную группу (средний возраст 43,66±10,24 года, длительность течения заболевания 21,80±17,46 месяца) составили 22 пациента с эрозивным рефлюкс-эзофагитом стадии С и 8 пациентов - стадии D. Группа сравнения (средний возраст 42,98±14,66 года, длительность течения заболевания 21,80±17,18 месяца) включала 21 больного эрозивным рефлюкс-эзофагитом стадии С и 9 пациентов - стадии D.

Пациенты основной группы получали комбинированную терапию с эзофагопротектором (гиалуроновая кислота с хондроитина сульфатом и поллоксамером-407) в дополнение к лечению ИПП (пантопразол в таблетках 40 мг 1 раз в день) в соответствии со следующим режимом приема: 10 мл 4 раза в день: 3 раза через 1 ч после еды и 1 раз перед сном - в течение 4 недель. В группу сравнения были включены 30 пациентов, которые получали стандартную терапию пантопразолом в таблетках 40 мг 1 раз в день в течение 4 недель.

Первичной конечной точкой проспективного исследования являлась доля (%) пациентов в основной группе и группе сравнения, у которых отмечалось заживление эрозий

после 4 недель лечения по результатам эндоскопического исследования.

Вторичными конечными точками исследования являлись:

1) доля (%) пациентов в основной группе и в группе сравнения, у которых отмечалось улучшение эндоскопической картины до и после лечения в течение 4 недель как минимум на 1 уровень по Лос-Анджелесской классификации;

2) средняя разность баллов по предложенному опроснику оценки частоты и тяжести симптомов ГЭРБ до и после 4 недель лечения в основной группе и в группе сравнения;

3) средняя разность баллов по шкале оценки экспрессии белков плотных контактов (клаудина-1 и клаудина-4) и белков клеточного обновления (Ki-67) до и после 4 недель лечения в основной группе и в группе сравнения.

После проведения опроса, исследования физикальными методами пациентам было предложено оценить частоту и тяжесть каждого из симптомов ГЭРБ (изжога, боль за грудиной, рефлюкс, отрыжка воздухом, дисфагия, одинофагия) согласно опроснику Лайкерта с применением оценки интенсивности симптомов с градацией от 1 до 5: 1 - симптом отсутствует; 2 - симптом можно не замечать, если не думать об этом; 3 - симптом не удается не замечать, но он не нарушает дневную активность и сон; 4 - симптом нарушает сон; 5 - симптом временно делает невозможными дневную активность и сон, выраженно их нарушает.

Эндоскопическое исследование проводилось в белом свете с применением дополнительных уточняющих методик: узкоспектральной эндоскопии (NBI), увеличительной эндоскопии (ZOOM), iScan. В случае наличия результатов исследования, выполненного ранее, но не позднее 14 дней до визита включения, повторно эндоскопическое исследование не выполнялось. У 15 пациентов в каждой группе, выбранных рандомизацией методом конвертов, была взята биопсия из области края эрозивного участка (точка 1) и из участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от нижнего пищеводного сфинктера (НПС) (точка 2).

Лабораторные исследования выполнялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) и Академического центра лабораторной диагностики (АЦЛД) ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Морфологическое исследование биоптата проводилось с окрашиванием препарата гематоксилином и эозином, оценивались гистологические признаки хронического эзофагита, такие как гиперплазия (более 15% толщины эпителиального пласта) базального слоя эпителия, гидropическая (баллонная) дистрофия клеток в поверхностных слоях, эктазия венул соединительнотканых сосочков, расширение межклеточных расстояний [6, 7]. Оценка морфологических особенностей биоптатов проводилась по трехбалльной шкале определения степени выраженности признака,

где 0 - соответствие признака нормальным значениям, 1 - признак слабо выражен, 2 - признак умеренно выражен, 3 - признак сильно выражен.

Для оценки уровня экспрессии клаудинов использовали полуколичественную систему с расчетом индекса экспрессии (ИЭ) как произведения балльной оценки интенсивности иммунного окрашивания (ИО) и полуколичественного индекса (ПИ), отражающего процент позитивно окрашенных клеток: $ИЭ = ИО * ПИ$, где градация значений выглядела следующим образом - ИО: 1 балл - слабая интенсивность окрашивания клеточной мембраны, 2 балла - умеренная интенсивность, 3 балла - выраженная интенсивность, ПИ: 1 балл - менее 10% позитивно окрашенных клеток, 2 балла - от 10% до 50% позитивно окрашенных клеток, 3 балла - 51-80% позитивно окрашенных клеток, 4 балла - более 80% позитивно окрашенных клеток. Таким образом, в случае наличия экспрессии индекс варьировался от 1 до 12 баллов. Оценка экспрессии Ki-67 производилась в процентах. Для проведения иммуногистохимической реакции парафиновые срезы наносили на адгезивные предметные стекла с положительно заряженной поверхностью. Температурную демаскировку антигенов проводили путем нагрева на водяной бане в течение 40 мин в растворе цитрата натрия при pH=6,0. Использовали следующие антитела: клаудин-1 - поликлональные кроличьи антитела, RTU (Cell Marque, США), клаудин-4 - моноклональные (клон 3E2C1) мышинные антитела (Biocare Medical, США), рабочее разведение 1:100, маркер пролиферации Ki-67 - моноклональные (клон SP6) мышинные антитела (Cell Marque, США), рабочее разведение 1:200. В качестве системы визуализации применяли безбиотиновую систему HiDef Detection HRP Polymer System (Cell Marque, США) с последующим выявлением результатов реакции с использованием хромогенной системы DAB Substrate Kit (Cell Marque, США). Метод унифицирован.

Уровнем значимости установлена вероятность α менее 0,05. Для определения вида распределения применялись критерии Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W test. Поскольку распределение в выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, для статистической обработки данных использовали непараметрические методы (Pearson, Mann-Whitney U test, Wilcoxon matched pairs test). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное (M) и стандартное отклонение (SE) в виде « $M \pm SE$ ». Статистический анализ выполнен в программном пакете Statistica 8 от Statsoft для Windows 10.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент включения в исследование 56 пациентов (93,33%) беспокоила изжога выраженностью $3,71 \pm 1,73$ балла по шкале Лайкерта, в том числе у 12 больных (20%) изжога наблюдалась и в ночные часы. Боль за грудиной установлена у 40 пациентов (66,67%)

выраженностью $3,28 \pm 0,82$ балла по шкале Лайкерта. Регургитация (отрыжка кислым) беспокоила 49 пациентов (81,67%) выраженностью $3,65 \pm 0,66$ балла. На отрыжку воздухом пожаловались 50 больных эрозивным эзофагитом (83,33%), выраженность симптома составила $2,84 \pm 0,71$ балла по шкале Лайкерта. На одинофагию пожаловались лишь 34 пациента (56,67%), выраженность составила $3,09 \pm 0,97$ балла. Дисфагия беспокоила 22 человека (36,67%), выраженность симптома составила $2,86 \pm 0,83$ балла по шкале Лайкерта.

При эндоскопическом исследовании на момент включения у 43 пациентов выявлена стадия С рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации, у 17 - стадия D [5].

При гистологическом исследовании с использованием окраски препарата гематоксилином и эозином до начала лечения в общей когорте гиперплазия базального слоя эпителия в биоптате из края эрозивного участка (точка 1) составляла $1,63 \pm 0,81$ балла и $1,07 \pm 0,53$ балла на участке неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от нижнего пищеводного сфинктера (точка 2). Выраженность эктазии венул соединительнотканых сосочков составляла $1,30 \pm 0,60$ балла в точке 1 и $1,60 \pm 0,90$ балла в точке 2. Гидропическая (баллонная) дистрофия клеток была выражена в точке 1 на $1,53 \pm 0,68$ балла и в точке 2 на $1,80 \pm 0,66$ балла. Увеличение межклеточных расстояний в области края эрозивного участка было выражено на $1,77 \pm 0,77$ балла и на $1,37 \pm 0,49$ балла на участке неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от нижнего пищеводного сфинктера. При оценке пролиферативной активности степень экспрессии маркера пролиферации ki-67 была зафиксирована на уровне $13,78 \pm 6,39\%$ и $11,56 \pm 5,83\%$ в точке 1 и точке 2 соответственно. При оценке состояния белков плотных контактов степень экспрессии клаудина-1 была выражена на $4,37 \pm 2,43$ балла в точке 1 и на $5,53 \pm 2,16$ балла в точке 2. Степень экспрессии клаудина-4 составила $3,17 \pm 2,60$ балла в области края эрозивного участка и $3,87 \pm 1,53$ балла на участке неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от нижнего пищеводного сфинктера.

По выраженности и встречаемости симптомов изжоги, боли за грудиной, регургитации (отрыжка кислым), отрыжки воздухом, одинофагии и дисфагии основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

Через 4 недели от начала терапии были оценены встречаемость и выраженность характерных клинических симптомов ГЭРБ. В обеих группах встречаемость изжоги, боли за грудиной, регургитации, отрыжки воздухом, одинофагии и дисфагии после лечения была статистически значимо ниже, чем до начала терапии (Pearson, во всех случаях $p < 0,05$).

Установлено статистически значимое снижение выраженности всех исследуемых симптомов в обеих группах (во всех случаях Wilcoxon Matched Pairs Test, $p < 0,05$).

После проведения терапии в течение 4 недель выраженность боли за грудиной и отрыжки воздухом была статистически значимо ниже в группе, принимающей ИПП и

эзофагопротектор, чем в группе сравнения (в обоих случаях Mann-Whitney U test<0,05). Выраженность изжоги и регургитации также была несколько ниже в основной группе, чем в группе, принимавшей только ИПП, однако статистические различия выявлены не были (в обоих случаях Mann-Whitney U test>0,05). В связи с недостаточным для статистического сравнения количеством больных, имеющих симптомы дисфагии (2 участника в основной группе и 4 участника в группе сравнения) и одинофагии (4 участника в основной группе и 10 участников в группе сравнения), после проведения терапии статистические различия не оценивались. Встречаемость изжоги, боли за грудиной, одинофагии и дисфагии была статистически значимо ниже в группе, принимавшей ИПП и эзофагопротектор, чем в группе, принимавшей только пантопразол (во всех случаях Pearson, p<0,05). Встречаемость регургитации и отрыжки воздухом существенно не различалась (в обоих случаях Pearson, p>0,05).

При эндоскопическом исследовании на момент включения в основной группе зафиксированы 22 пациента с эрозивным рефлюкс-эзофагитом стадии С и 8 пациентов - стадии D. В группу сравнения до начала терапии были включены 21 больной эрозивным рефлюкс-эзофагитом стадии С и 9 пациентов - стадии D.

Через 4 недели от начала терапии при проведении эндоскопического исследования было установлено, у больных основной группы отмечалась более выраженная редукция макроскопических изменений. В основной группе у 3 (10%) пациентов была достигнута эндоскопическая ремиссия, у 27 (90%) зафиксировано уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита до стадии А-В. В то же время в группе сравнения случаев эндоскопической ремиссии не выявлено, а уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита описано лишь у 24 человек (80%). Существенное улучшение эндоскопической картины значимо чаще выявлялось у больных основной группы, чем у пациентов группы сравнения (100% против 80%, Pearson, p=0,01).

До начала терапии выраженность гиперплазии базального слоя эпителия в обеих точках взятия биопсии не имела статистически значимых различий между группами (табл. 1). Установлено существенное снижение выраженности гиперплазии базального слоя после лечения в области края эрозивного участка (точка 1) в группе, принимавшей ИПП и эзофагопротектор (Wilcoxon matched pairs test, p<0,01). Однако в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС (точка 2) снижение выраженности гиперплазии базального слоя после лечения оказалось статистически не значимым (Wilcoxon matched pairs test, p=0,06). В группе монотерапии ИПП в точке 1 зафиксировано существенное снижение гиперплазии базального слоя эпителия слизистой оболочки пищевода (Wilcoxon matched pairs test, p=0,04), в то же время в точке 2 снижение было статистически значимым (Wilcoxon matched pairs test, p=0,57 в точке 2). После

проведения терапии в течение 4 недель выраженность гиперплазии базального слоя эпителия в области края эрозивного участка в группе, принимавшей ИПП и эзофагопротектор, оказалась значимо ниже, чем в группе сравнения. В то же время в точке 2 выраженность гиперплазии базального слоя эпителия между группами существенно не различалась (табл. 1).

Таблица 1

Гиперплазия базального слоя эпителия слизистой оболочки пищевода
до и после проведения терапии

Гиперплазия базального слоя эпителия, баллов				
Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	1,66±0,89	0,73±0,46	1,01±0,53	0,73±0,46
Группа сравнения	1,60±0,73	1,13±0,52	1,13±0,64	1,01±0,65
Mann-Whitney U test	p=0,72	p=0,03	p=0,52	p=0,23

Степень эктазии венул соединительнотканых сосочков до лечения в обеих точках взятия биопсии не имела статистически значимых различий между группами (табл. 2). В группе, принимавшей комбинированную терапию (ИПП и эзофагопротектор), зафиксировано статистически значимое снижение выраженности эктазии венул соединительнотканых сосочков после лечения как в области края эрозивного участка (точка 1) (Wilcoxon matched pairs test, p=0,01), так и в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС (точка 2) (Wilcoxon matched pairs test, p=0,01). В группе сравнения в обеих точках взятия биопсии снижение выраженности эктазии венул соединительнотканых сосочков эпителия слизистой оболочки пищевода было статистически не значимым (Wilcoxon matched pairs test, p=0,14 и p=0,68 в точке 1 и в точке 2 соответственно). Через 4 недели от начала терапии при оценке состояния венул соединительнотканых сосочков эпителия слизистой оболочки пищевода в точке 1 установлена значимо более низкая степень эктазии вен в основной группе, чем в группе сравнения. В области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС после лечения различия между группами являлись статистически не значимыми (табл. 2).

Таблица 2

Эктазия венул соединительнотканых сосочков эпителия слизистой оболочки пищевода
до и после проведения терапии

Эктазия венул соединительнотканых сосочков, баллов
--

Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	1,33±0,62	0,67±0,49	1,60±0,83	1,01±0,53
Группа сравнения	1,27±0,59	0,99±0,38	1,53±0,99	1,06±0,59
Mann-Whitney U test	p=0,74	p=0,04	p=0,89	p=0,74

При оценке строения эпителиоцитов в поверхностных слоях слизистой оболочки пищевода больных эрозивной формой ГЭРБ степень гидропической дистрофии не имела статистически значимых различий в основной группе и в группе сравнения (табл. 3). В группе, принимавшей ИПП и эзофагопротектор, после терапии в течение 4 недель зафиксировано статистически значимое снижение выраженности гидропической дистрофии эпителиоцитов как в области края эрозивного участка (точка 1) (Wilcoxon matched pairs test, p=0,03), так и в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС (точка 2) (Wilcoxon matched pairs test, p=0,01). В группе сравнения в точке 1 снижение выраженности гидропической дистрофии эпителиоцитов оказалось статистически незначимым (Wilcoxon matched pairs test, p=0,08), однако в точке 2 установлено значимое снижение выраженности гидропической дистрофии (Wilcoxon matched pairs test, p=0,01). При оценке выраженности дистрофических изменений в обеих группах через 4 недели от начала терапии существенных различий не было выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Гидропическая дистрофия поверхностного слоя клеток эпителия слизистой оболочки пищевода до и после проведения терапии

Гидропическая дистрофия клеток, баллов				
Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	1,60±0,74	0,93±0,46	1,93±0,59	1,20±0,56
Группа сравнения	1,47±0,64	1,07±0,72	1,67±0,72	1,13±0,52
Mann-Whitney U test	p=0,64	p=0,06	p=0,23	p=0,71

При оценке межклеточных расстояний в слизистой оболочке пищевода больных эрозивной формой ГЭРБ степень выраженности расширения межклеточных расстояний не имела статистически значимых различий между группами (табл. 4). В основной группе через 4 недели от начала терапии зафиксировано статистически значимое снижение выраженности

межклеточных расстояний в слизистой оболочке пищевода как в области края эрозивного участка (точка 1) (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,03$), так и в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС (точка 2) (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,01$). В группе сравнения в точке 1 также определялось значимое снижение выраженности межклеточных расстояний (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,03$), однако в точке 2 статистически значимых улучшений не установлено (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,14$). При оценке степени расширения межклеточных расстояний через 4 недели от начала терапии в области края эрозивного участка в группе, принимавшей ИПП и эзофагопротектор, определялись статистически более выраженные улучшения. В точке 2 существенных различий между группами не выявлено (табл. 4).

Таблица 4

Расширение межклеточных расстояний эпителия слизистой оболочке пищевода до и после проведения терапии

Расширение межклеточных расстояний, баллов				
Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	1,80±0,77	0,93±0,46	1,40±0,51	0,87±0,35
Группа сравнения	1,73±0,80	1,33±0,49	1,34±0,50	1,07±0,59
Mann-Whitney U test	$p=0,79$	$p=0,03$	$p=0,71$	$p=0,27$

Для оценки пролиферативной активности была исследована выраженность экспрессии маркера пролиферации ki-67. До начала лечения статистических различий между группами в обеих точках взятия биопсийного материала не выявлено (табл. 5). Установлено значимое снижение уровня экспрессии ki-67 после лечения в обоих участках взятия биопсии в основной группе (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,01$ и $p=0,02$ в точке 1 и точке 2 соответственно). В группе сравнения после 4 недель монотерапии ИПП как в области края эрозивного участка, так и в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС выявлено снижение экспрессии ki-67, которое не являлось статистически значимым (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,25$ и $p=0,16$ в точке 1 и в точке 2 соответственно). Уровень экспрессии ki-67 в области края эрозивного участка после проведения терапии был существенно ниже в группе, принимающей ИПП и эзофагопротектор, чем в группе сравнения. В то же время в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС уровень экспрессии ki-67 после лечения был ниже в основной группе, однако разница не являлась статистически значимой (табл. 5).

Степень экспрессии ki-67 до и после проведения терапии

Степень экспрессии ki-67, %				
Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	13,80±6,33	8,93±2,69	12,4±6,67	9,73±3,17
Группа сравнения	14,01±6,32	12,07±4,46	11,86±5,14	10,27±3,83
Mann-Whitney U test	p=0,96	p=0,45	p=0,93	p=0,75

С целью исследования состояния белков плотных контактов проведена оценка экспрессии клаудинов-1 и клаудина-4. При оценке выраженности экспрессии клаудина-1 в биоптате, взятом из края эрозивного участка (точка 1), и биоптате участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС (точка 2) до лечения статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения не было выявлено (табл. 6). Зафиксировано существенное повышение уровня экспрессии клаудина-1 после лечения в обоих участках взятия биопсии как в основной группе (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,02$ и $p<0,01$ в точке 1 и точке 2 соответственно), так и в группе сравнения (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,04$ и $p=0,01$ в точке 1 и точке 2 соответственно). При этом выраженность экспрессии клаудина-1 в области края эрозивного участка была статистически значимо выше в группе приема ИПП и эзофагопротектора, чем в группе монотерапии ИПП. В области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС уровень экспрессии клаудина-1 также был выше в основной группе, однако различия не являлись статистически значимыми (табл. 6).

Таблица 6

Степень экспрессии клаудина-1 до и после проведения терапии

Степень экспрессии клаудина-1, баллов				
Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	4,33±2,77	7,73±2,02	5,61±2,13	7,99±3,09
Группа сравнения	4,41±2,13	6,02±3,02	5,47±2,26	6,87±2,77
Mann-Whitney U test	p=0,73	p=0,03	p=0,75	p=0,37

Существенных различий выраженности экспрессии клаудина-4 до лечения между

группами не выявлено (табл. 7). Установлено существенное повышение уровня экспрессии клаудина-4 после лечения в обоих участках взятия биопсии как в основной группе (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ в обеих точках), так и в группе сравнения (Wilcoxon matched pairs test, $p = 0,01$ и $p = 0,02$ в точке 1 и точке 2 соответственно). При этом выраженность экспрессии клаудина-4 как в области края эрозивного участка, так и в области участка неизменной слизистой оболочки на расстоянии 2 см от НПС была статистически значимо выше в группе приема ИПП и эзофагопротектора, чем в группе монотерапии ИПП (табл. 7).

Таблица 7

Степень экспрессии клаудина-4 до и после проведения терапии

Степень экспрессии клаудина-4, баллов				
Группа	Точка 1		Точка 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа	3,07±2,60	6,40±1,72	3,80±1,42	5,87±1,19
Группа сравнения	3,27±1,94	4,73±1,75	3,93±1,76	4,87±1,25
Mann-Whitney U test	$p = 0,47$	$p = 0,02$	$p = 0,89$	$p = 0,02$

Полученные результаты демонстрируют, что применение комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором позволяет более эффективно купировать симптомы и достигать эндоскопической ремиссии у больных ГЭРБ. Более выраженная редукция гистологических изменений слизистой оболочки пищевода также определялась при применении комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором, оказывающим заживляющее действие при эрозивных повреждениях эпителия пищевода. Применение комбинированной терапии позволило добиться существенного повышения экспрессии исследуемых белков плотных контактов (клаудина-1, и клаудина-4) и снижения экспрессии маркера клеточной пролиферации ki-67, что свидетельствует о более эффективном восстановлении барьерной функции слизистой оболочки пищевода и препятствии формированию осложнений в виде пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы пищевода у больных эрозивной формой ГЭРБ. Стоит отметить, что наиболее существенные различия в скорости восстановления имелись в области эрозивных участков.

Таким образом, применение эзофагопротектора в дополнение к ИПП позволило достигать поставленной первичной и вторичных конечных точек существенно чаще, что позволяет говорить о высокой эффективности применения ИПП в комбинации с эзофагопротектором.

Заключение. Таким образом, полученные данные демонстрируют высокую

эффективность комбинированной терапии ИПП с эзофагопротектором для купирования симптомов заболевания, более быстрой и полной ремиссии рефлюкс-эзофагита путем дополнительного восстановления резистентности слизистой оболочки пищевода. Комплексная терапия эзофагопротектором совместно с ИПП позволяет достичь клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии эрозивного рефлюкс-эзофагита в более сжатые сроки.

Ограничения исследования. Наличие критериев включения и исключения не позволило оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором у бессимптомных больных, пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ, лиц с синдромом Барретта, сопутствующей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики или глюкокортикостероиды.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 4. С. 70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
2. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Клинически значимые стигмы выраженности ГЭРБ и диссоциация со степенью повреждения слизистой пищевода - обязательность эзофагопротекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 6. № 190. С. 5-11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-5-11.
3. Günther C., Neumann H., Vieth M. Esophageal epithelial resistance. Dig Dis. 2014. vol. 32. no 1-2. P. 6-10. DOI: 10.1159/000357001.
4. Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 34-39. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39.
5. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006. vol. 101. no. 8. P. 1900-1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
6. Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F., Katzka D.A. The Esophageal Epithelial Barrier in Health

and Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. vol. 16. no. 5. P. 608-617. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.035.

7. Zhao X., Zeng H., Lei L., Tong X., Yang L., Yang Y., Li S., Zhou Y., Luo L., Huang J., Xiao R., Chen J., Zeng Q. Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *Int. J. Biol. Sci.* 2021. vol. 17. no 3. P. 712-727. DOI: 10.7150/ijbs.45885.