

Патогенетические особенности повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.Н.Тарасова[✉], Е.А.Смирнова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29
[✉]doctor-gastro@yandex.ru

Цель – изучить протеомный паттерн и экспрессию E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода в зависимости от состава патологического гастроэзофагеального рефлюктата у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. В проспективное исследование в параллельных группах включены больные с ГЭРБ – 39 пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата и 25 – с щелочным и слабощелочным рефлюксом. Диагноз ГЭРБ верифицирован в соответствии со стандартным протоколом обследования. Проводилось протеомное и иммуногистохимическое исследование эзофагобиоптатов из дистальной части пищевода. Масс-спектры получали с помощью тандемного MALDI-TOF/TOF масс-спектрометра Ultraflex II (Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию белков и пептидов проводили путем поиска соответствующих кандидатов в базах данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) и Swiss-Prot/UniProt. Иммуногистохимическое исследование эзофагобиоптатов осуществлялось стрептавидин-биотиновым методом с использованием моноклональных мышиных антител к E-кадгерину (Dako, США). Для статистического анализа данных использовался пакет модулей программы Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США).

Результаты. У больных с ГЭРБ выделены и типированы девять протеинов, ответственных за формирование цитоскелета и пролиферацию эпителиоцитов, а также участвующих в сложных каскадах воспалительных процессов в слизистой оболочке пищевода. В группе пациентов с кислым характером рефлюктата дифференциально экспрессировались винкулин, кальпонин-1, цистатин С; с щелочным – белок-1, стимулируемый гипоксией, прихинитин-2, тиоредоксин. Выявлена тенденция к снижению экспрессии E-кадгерина у пациентов с щелочным характером рефлюктата.

Заключение. Отличия в белковом профиле и экспрессии E-кадгерина патогенетически обосновывают содержание терапии ГЭРБ с учетом повреждающего характера патологического рефлюктата.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, протеомный анализ, белки межклеточных контактов, E-кадгерин.

Для цитирования: Тарасова Г.Н., Смирнова Е.А. Патогенетические особенности повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 7–12. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.7-12

ORIGINAL RESEARCH

Pathogenetic features of contamination of the esophagus mucosa in gastroesophageal reflux disease

G.N.Tarasova[✉], E.A.Smirnova

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29
[✉]doctor-gastro@yandex.ru

Abstract

Objective – to study the proteome pattern and the expression of E-cadherin in the esophageal mucosa, depending on the composition of pathological gastroesophageal refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. This parallel group prospective study included patients with GERD – 39 patients with acidic and slightly acidic nature of reflux and 25 – with alkaline and slightly alkaline reflux. The diagnosis of GERD is verified in accordance with the standard survey protocol. Proteomic and immunohistochemical studies of biopsy from the distal esophagus were conducted. Mass spectra were obtained using a tandem MALDI-TOF/TOF Ultraflex II (Bruker Daltonics, Germany) mass spectrometer. Identification of proteins and peptides was carried out by searching for relevant candidates in the NCBI (National Center for Biotechnology Information) and Swiss-Prot/UniProt databases. Immunohistochemical study of biopsies was carried out by labeled streptavidin-biotin method using monoclonal mouse antibodies to E-cadherin (Dako, the USA). For statistical data analysis, the Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, the USA) program package was used.

Results. Nine proteins responsible for the formation of the cytoskeleton and the proliferation of epithelial cells are identified and typed in patients with GERD. These proteins are involved in complicated cascades of inflammatory processes in the esophageal mucosa. In the group of patients with acidic character of refluxate were differentially expressed vinculin, calponin-1, cystatin C; with alkaline character – protein-1, which is stimulated by hypoxia, prihinitin-2, thioredoxin. The tendency to decrease of E-cadherin expression in patients with alkaline character of refluxate was revealed.

Conclusion. Differences in the protein profile and E-cadherin expression pathogenetically substantiate the content of GERD therapy, especially taking into account the damaging nature of pathological character of refluxate.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proteomic analysis, proteins of intercellular contacts, E-cadherin.

For citation: Tarasova G.N., Smirnova E.A. Pathogenetic features of contamination of the esophagus mucosa in gastroesophageal reflux disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 7–12. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.7-12

Согласно последним эпидемиологическим данным в мире отмечается неуклонный рост распространенности кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, среди которых лидирующие позиции занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [1]. Актуальность большинства исследований, посвященных данной проблеме, обусловлена значительным снижением качества жизни пациентов с ГЭРБ и высокими рисками осложненного течения [2]. Так, длительная экспозиция и

агрессивный характер рефлюктата приводят к эрозивно-язвенным поражениям слизистой оболочки пищевода (СОП) и развитию таких грозных осложнений, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения, пищевод Барретта (ПБ) [3].

Современные представления о ГЭРБ как о кислотозависимом заболевании формализуют применение в качестве базисных препаратов с кислотосупрессивным эффектом. Однако при этом резистентность к такой медикаментоз-

Название белка	Процесс, в котором участвует белок	Номер в базе Swiss-Prot	Mm, кДа	pI
α1-Кислый гликопротеин	Белок острой фазы, регулятор иммунного ответа	P02763	44,1	2,2
Белок S100-A9	Регулятор антиоксидантной активности, связывание ионов кальция	P06702	13,2	5,7
Белок теплового шока 90	Регулятор АТФазной активности и активности РНК	P07900	83,2	4,9
γ-Цепь фибриногена	Связывание молекул адгезии, белков	P02679	94,9	5,5
Периплакин	Связывание кадгерина, структурный компонент цитоскелета	O60437	20,4	5,4
Кальмодулин	Ингибитор активности кальциевых каналов	P0DP23	16,8	3,7
Статмин-1	Формирование цитоскелета, сигнальная трансдукция, связывание тубулина	P16949	17,2	5,8
Протимозин α	Регуляция пролиферативной активности	P06454	12,2	3,5
Тропомозин-2	Формирование цитоскелета	P07951	33	4,6

Характер рефлюктата	Название белка	Биологические процессы	Номер в базе Swiss-Prot	Mm, кДа/pI
Кислый	Винкулин	Связывание актина, кадгерина	P18206	12,3/5,7
	Кальпонин-1	Связывание актина, кальмодулина	P51911	33,1/9,1
	Цистатин С	Ингибитор протеиназ	P01040	11/4,1
Щелочной	Белок-1, стимулируемый гипоксией	Регулятор транскрипции	Q16665	11,1/5
	Прихитин-2	Фолдинг белков	Q99623	33,2/10,2
	Тиоредоксин	Регулятор оксидоредуктазной активности	P10599	11,5/4,8

ной терапии составляет от 10 до 40%, что, по мнению S.Jürgens и соавт. (2012 г.), связано с особенностями состава гастроэзофагеального рефлюктата [4]. Кроме этого, хорошо известно, что результат влияния патологического рефлюкса на СОП также определяется длительностью воздействия и собственной резистентностью слизистой пищевода. Установлен высокий деструктивный потенциал кислого характера рефлюктата, отличающийся от щелочного механизмами повреждения СОП [3, 5]. Впервые повреждающее действие щелочного рефлюкса описано в работе F.Cross и соавт. (1951 г.) [6], где было показано, что желчные кислоты в рефлюктате приводят к эрозивному эзофагиту. Более того, ряд клинических исследований [7–9] подтвердил роль щелочного рефлюктата в формировании резистентного течения ГЭРБ, развитии метаплазии эпителия ПБ с последующей трансформацией в аденокарциному пищевода. При этом установлено, что в основе патогенетического механизма токсического действия желчных кислот на СОП лежит модуляция процессов апоптоза, пролиферации, клеточной дифференцировки и синтеза воспалительных цитокинов [7, 9]. Так, под воздействием щелочного рефлюктата происходят повреждение ДНК эпителиоцитов пищевода с последующим нарушением регуляции генов, вовлеченных в их цилиндрическую и/или плоскоклеточную дифференцировку, а также синтез оксида азота, который, в свою очередь, снижая экспрессию изоформ p53, способствует стратификации плоского эпителия и увеличивает экспрессию CDX2 – фактора интестинальной дифференцировки. Именно таким образом, по мнению M.Abdel-Latif (2016 г.), рефлюкс дуоденального содержимого запускает перепрограммирование в экспрессии ключевых факторов транскрипции и процесс трансдифференцировки [10]. Установлено, что у пациентов с верифицированным ПБ длительная экспозиция желчных кислот в пищеводе генерирует свободные радикалы и активирует NF-κB, инициируя неконтролируемый апоптоз в отношении неповрежденной СОП [11]. Однако фрагментарность исследований роли характера рефлюктата в патогенезе заболелания диктует поиск инновационных методик, направленных на детализацию молекулярных механизмов влияния биологических жидкостей с различным рН на СОП, структуру протеома и состояние межклеточных кон-

тактов. К современным биоинформационным возможностям можно отнести протеомное профилирование и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии E-кадгерина.

Целью нашей работы явилось изучение у больных с ГЭРБ протеомного паттерна и экспрессии E-кадгерина в СОП в зависимости от состава патологического гастроэзофагеального рефлюктата.

Настоящее исследование выполнено в период с 2016 по 2017 г. на базе консультативно-диагностической поликлиники и гастроэнтерологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ, медицинского центра «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону). На I этапе проводилось комплексное клиническое обследование по стандартному протоколу для пациентов с ГЭРБ [1]. Диагноз верифицирован с использованием клиничко-анамнестических данных, инструментальных методов обследования, включающих: видеоэзофагогастроуденоскопию с детальным осмотром дистального отдела пищевода в режиме NBI, хромовидеоэзофагоскопию с витальным красителем (4% раствор Люголя), биопсией и морфологическим исследованием эзофагобиоптатов; 24-часовую внутрипищеводную рН-импедансометрию. Критериями включения пациентов в исследование являлись: амбулаторные и стационарные больные с диагнозом ГЭРБ и ПБ в возрасте от 18 до 55 лет, ограничение приема антисекреторных препаратов в течение 1 мес. Ранжирование больных проводилось в зависимости от результатов 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии, демонстрирующих особенности преобладающего характера рефлюктата. Сформированы две исследовательские когорты больных: 1-я группа – 39 пациентов (16 женщин и 23 мужчины, средний возраст 48,2±14,3 года) с кислым и слабокислым характером рефлюктата, 2-я группа – 25 больных (11 женщин, 14 мужчин, средний возраст 43,2±12,2 года) с щелочным и слабощелочным рефлюксом. В 1-й группе преобладали пациенты с грацией эрозивного эзофагита А и В, во 2-й доминировали больные с эрозивным эзофагитом грации С, D и ПБ (Лос-Анджелеская классификация рефлюкс-эзофагита, 1994). Группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев.

На II этапе осуществлялось протеомное и ИГХ-исследование эзофагобиоптатов, полученных в ходе эндоскопиче-

ского исследования из дистальной части пищевода. Для предварительного фракционирования образцов СОП использовали стандартные наборы для профилирования, содержащие магнитные микрочастицы с различными поверхностями MB-NIS C8, MB-IMAC Cu, MB-WCX, согласно методике производителя (Bruker Daltonics, Германия). Подготовка к проведению масс-спектрометрического анализа состояла в следующем: элюаты наносили на стальную мишень AnchorChip™, после высушивания на воздухе образец покрывали раствором матрицы. В качестве последней использовали смесь 2,5-дигидроксibenзойной и α -цианогидроксикоричной кислот в смеси метанол/ацетонитрил/вода (5:4:1). Масс-спектры получали с использованием tandemного MALDI-TOF/TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) масс-спектрометра Ultraflex II (Bruker Daltonics, Германия). Спектры калибровали с помощью внешних стандартов, представляющих смесь белков и пептидов с известными массами (Bruker Daltonics, Германия). Каждый масс-спектр был проанализирован программами Flex-Analysis 3.0 и ClinProTools 2.1 (Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию белков и пептидов проводили путем поиска соответствующих кандидатов в базах данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) и Swiss-Prot/UniProt с использованием программы Mascot Search (v 2.1, Matrix Science, Великобритания). Результаты идентификации белков принимались как достоверные при уровне значимости не менее 95% и показателе сиквенс-покрытия не менее 60%.

ИГХ-исследование эзофагобиоптатов осуществлялось по стандартной методике стрептавидин-биотиновым методом с использованием моноклональных мышинных антител к E-кадгерину (Dako, США). Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере с pH 6,0. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Маейра в течение 15–60 с. Оценка интенсивности экспрессии молекул E-кадгерина дана полуколичественным методом (от 0 до 3 баллов) в различных эпителиальных структурах: в многослойном плоском эпителии, покровном эпителии железистого типа, зонах кишечной метаплазии [12].

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет модулей программы Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США). Величины, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Величины, не подчиняющиеся нормальному распределению, описывались медианой (Me), нижней ($Q_{0,25}$) и верхней

($Q_{0,75}$) квантилью, минимальным (Min) и максимальным (Max) значениями. Проверка распределений на соответствие нормальному закону проводилась на основе критерия Колмогорова–Смирнова. Во всех процедурах статистического анализа пороговый уровень значимости различий принят $p=0,05$.

У больных с ГЭРБ выделены и типированы девять протеинов, ответственных за формирование цитоскелета и пролиферацию эпителиоцитов, а также участвующих в сложных каскадах воспалительных процессов в СОП (табл. 1). При сопоставлении протеомного профиля СОП больных с ГЭРБ и здоровых волонтеров совпадений белкового профиля не выявлено.

Результаты анализа протеомного паттерна в зависимости от характера патологического рефлюктата показали, что в группе пациентов с преимущественно кислым рефлюксом зарегистрирована экспрессия трех белков: винкулин, кальпонин-1, цистатин С (табл. 2).

Винкулин (vinculin) – актинсвязывающий белок, преимущественно локализующийся в области кадгеринопосредованных межклеточных соединений и интегриновых рецепторов клеточной мембраны. Белок играет ключевую роль в формировании фокальной адгезии, пролиферации клеток и регуляции актин-цитоскелета. Ранее V.Lifschitz-Mercer и соавт. (1997 г.) установили, что белок играет протективную роль при повреждении, его повышенная экспрессия связана с нарушением целостности слизистой пищевода, а ее снижение зарегистрировано при аденокарциноме пищевода [13]. Кальпонин-1 (calponin-1) является основным белком гладкомышечных клеток, обеспечивающим стабильность цитоскелета. Цистатин С – член ингибиторов цистеиновых протеаз, снижает активность катепсина В, тем самым предотвращая глубокое повреждение слизистой оболочки. Таким образом, основным механизмом повреждающего действия кислого рефлюктата является нарушение целостности цитоскелета.

В клинических исследованиях S.Legendre и соавт. (2014 г.), J.Phelan и соавт. (2016 г.) продемонстрировано, что в основе патологического воздействия желчных кислот на СОП лежат процессы гипоксии, сопровождающиеся экспрессией белка-1, стимулируемого гипоксией, прихитина-2, тиоредоксина [14, 15]. Нами получены аналогичные результаты, что дополняет имеющуюся базу данных. Следует подчеркнуть, что гипоксия является благоприятным фактором с высоким злокачественным потенциалом. Белок-1, стимулируемый гипоксией (Hypoxia-

Рис. 1. Пациент М.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Резко сниженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в многослойном плоском эпителии. Ув. 10/0,25.

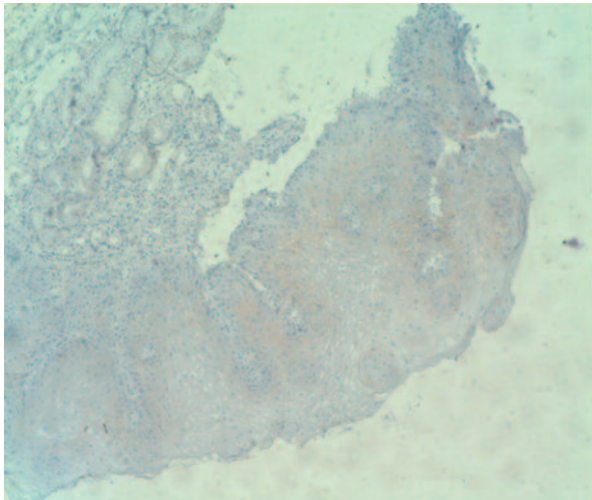


Рис. 2. Пациент М.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Умеренная, мембранная преимущественно базальная экспрессия Е-кадгерина в покровном железистом эпителии. Ув. 10/0,25.

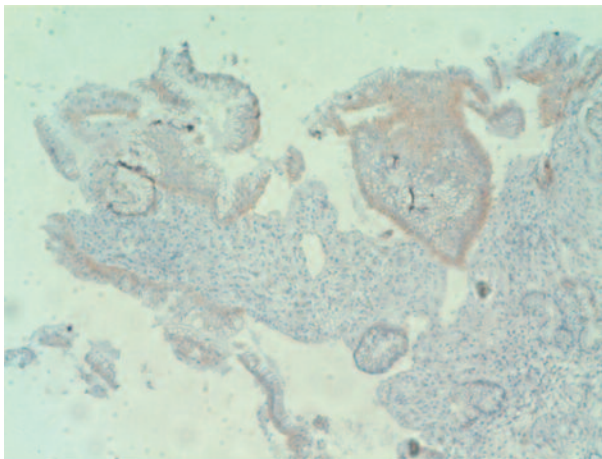


Рис. 3. Пациент Л.: умеренно выраженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в зонах кишечной метаплазии. ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Ув. 10/0,25.

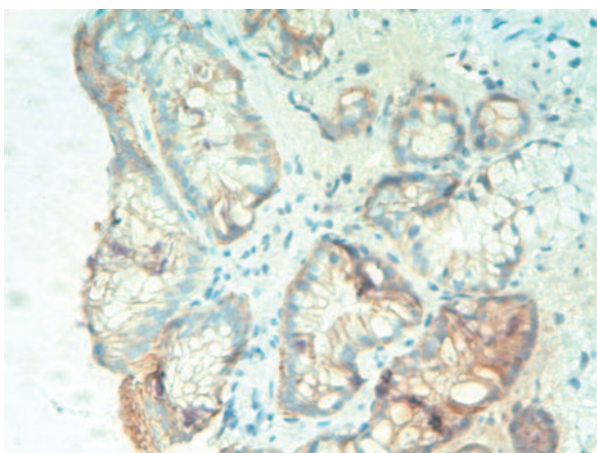


Рис. 4. Пациент П.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Умеренная мембранная экспрессия Е-кадгерина в многослойном плоском эпителии. Ув. 20.

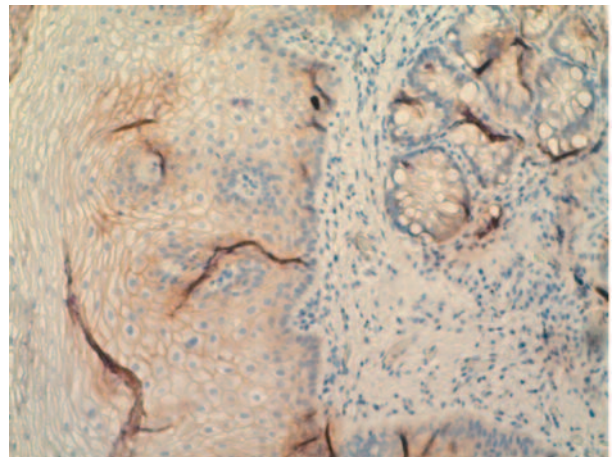
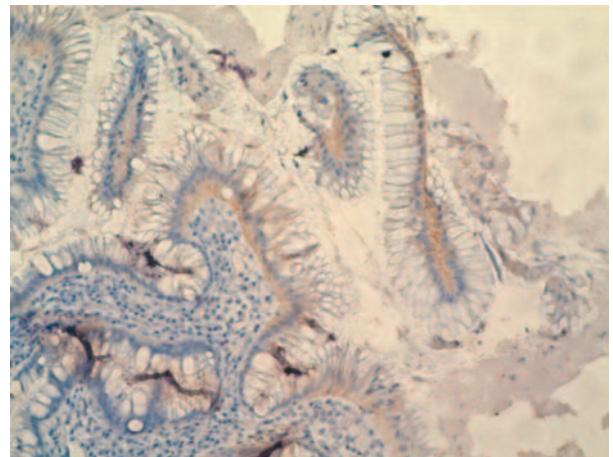
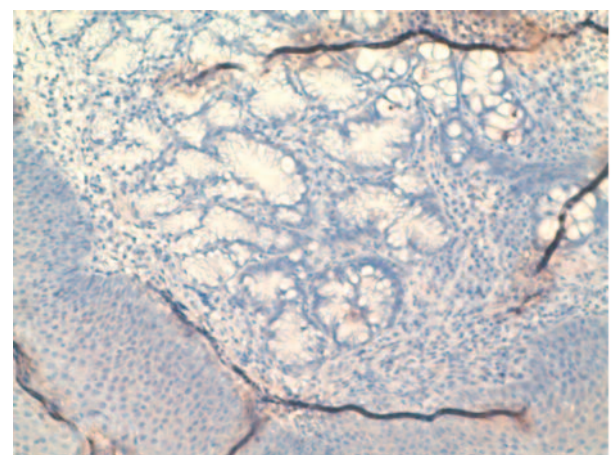


Рис. 5. Пациент Р.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Резко сниженная, преимущественно базальная мембранная экспрессия Е-кадгерина в покровном железистом эпителии. Ув. 10/0,25.



**Здесь и в рис. 6: ув. 20.

Рис. 6. Пациент Р.: низкая, практически полностью отсутствующая экспрессия Е-кадгерина в зонах кишечной метаплазии. ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Ув. 20.



inducible factor 1-alpha), является активатором ангиогенеза и одним из триггеров развития апоптоза эпителиоцитов СОП, при этом его экспрессия напрямую коррелирует с

активностью тиоредоксина. В свою очередь, тиоредоксин (thioredoxin), относящийся к классу малых окислительно-восстановительных молекул, которые экспрессируются

почти во всех тканях организма, имеет важное значение для жизнеспособности клетки, регулирует активность апоптоза через сигналрегулирующую киназу-1 и протеинкиназу. Прихитин-2 (prohibitin-2) участвует в регуляции прогрессии клеточного цикла, может подавлять репликацию ДНК, снижать оксидативный стресс. Таким образом, в основе повреждающего действия щелочного рефлюктата лежат процессы тканевой и клеточной гипоксии, инициирующие апоптоз клеток СОП, и процессы пролиферации клеток базальной мембраны пищевода [14].

Если оценивать последствия обнаруженного нами изменения экспрессии белков при ГЭРБ, то они в подавляющем большинстве имеют отрицательный характер. Вне зависимости от характера рефлюктата у больных с ГЭРБ имеют место нарушения межклеточного взаимодействия, изменения пролиферативной активности слизистой оболочки и активация оксидативного стресса.

Известно, что основным компонентом плотных межклеточных контактов, выполняющим важную роль в поддержании нормальной гистоархитектоники эпителиальных тканей, является Е-кадгерин [16]. Первые работы, посвященные роли Е-кадгерина в прогрессировании ГЭРБ, были проведены в 1994 г. J.Jankowski и соавт. и показали, что экспрессия Е-кадгерина снижается в метапластических и диспластических клеточных линиях [17]. Однако в ряде последующих исследований получены неоднозначные результаты об изменении экспрессии Е-кадгерина при различных формах и градациях ГЭРБ [18, 19], что подчеркивает актуальность изучения этого биомаркера клеточной адгезивности.

В ходе исследования было установлено, что экспрессия Е-кадгерина регистрировалась на мембране эпителиальных клеток. Для оценки степени выраженности нарушений межклеточных контактов экспрессия Е-кадгерина оценивалась в таких структурах, как: многослойный плоский эпителий, покровный железистый эпителий и зоны кишечной метаплазии. Полуколичественная оценка экспрессии Е-кадгерина 3 (+++) отражает состоятельность эпителиального барьера, 1 (+) – проявление выраженных нарушений гистоархитектоники.

В 1-й группе у 7 (17,9%) больных была выявлена кишечная метаплазия СОП. При анализе мембранной экспрессии Е-кадгерина в многослойном плоском эпителии у 21 (65,6%) человека мембранная экспрессия Е-кадгерина была выражена умеренно (2++), 6 (15,3%) – резко выражена (3+++), и 5 (12,8%) – резко снижена (1+); рис. 1. В покровном железистом эпителии кардиального отдела пищевода в большинстве случаев (у 21 пациента, 65,6%) отмечена умеренная (2++) мембранная экспрессия Е-кадгерина, резко выраженная экспрессия (3+++) наблюдалась у 11 (33,7%) больных (рис. 2). В зонах кишечной метаплазии у 5 (71,6%) случаев отмечена умеренно выраженная (2++) мембранная экспрессия Е-кадгерина, у 1 (14,2%) больного – слабовыраженная (1+), 1 (14,2%) – резко (3+++); рис. 3. Таким образом, кислый рефлюкс не оказывает выраженного влияния на межклеточные контакты, что подтверждается умеренным уровнем экспрессии Е-кадгерина у большинства пациентов 1-й группы.

У пациентов 2-й группы были зарегистрированы более существенные различия рассматриваемого показателя. В многослойном плоском эпителии у 12 больных выраженность экспрессии Е-кадгерина распределялась в равной степени между умеренной (2++; 43%) и резко выраженной (3+++; 43%), у 2 (14%) человек была резко снижена – 1+ (рис. 4). Экспрессия Е-кадгерина в железистом эпителии у больных, у которых он был представлен в биоптатах (8 человек, 60%), была резко снижена – 1+ (рис. 5). Кишечная метаплазия в СОП была констатирована в 11 (44%) случаях, при этом в измененном эпителии отмечено резкое снижение экспрессии Е-кадгерина: так, умеренная экспрессия (2++) выявлена у 3 (25%) пациентов,

у 8 (75%) она носила характер мелких фокусов (1+); рис. 6. Выявленные изменения экспрессии Е-кадгерина свидетельствуют о большем повреждающем воздействии щелочного рефлюктата на СОП.

Таким образом, у 46% пациентов обеих групп выявлено снижение мембранной экспрессии Е-кадгерина как в покровном железистом эпителии, так и в зонах кишечной метаплазии. Экспрессия Е-кадгерина у всех пациентов, имеющих кишечную метаплазию, снижалась от слабой (1+) до умеренной (2++). Отмечалось значительное снижение экспрессии Е-кадгерина (1+) в зонах кишечной метаплазии у пациентов с рефлюксом желчи относительно всех больных с кишечной метаплазией при кислом и/или слабощелочном рефлюксе.

Принимая во внимание состав щелочного рефлюктата, представленного желчными кислотами, трипсином, лизолецитином, и механизмы его повреждающего действия – повышение проницаемости клеточной мембраны, влияние на клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку, остаются открытыми вопросы расширения стандартного протокола лечения пациентов с ГЭРБ [20, 21]. Особенности протеомного профиля СОП и экспрессии Е-кадгерина у пациентов с преимущественно щелочным характером рефлюктата позволяют предположить необходимость длительной цитопротективной терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [22, 23]. Обоснованность данного предложения подтверждается целым рядом исследований. Так, J.Amaral и соавт. (2009 г.) были получены данные, достоверно показывающие, что применение препаратов УДХК позволяет ингибировать классические пути апоптоза и регулирует процессы окислительного стресса [23]. Клиническая эффективность дифференцированного подхода к терапии ГЭРБ с учетом характера рефлюктата была продемонстрирована в исследовании Н.Б.Лишук и соавт. «ВозможноСТИ ОПтимизации диагностики и терапии различных вариантов ГастроЭзофагеальной Рефлюксной Болезни» (2017 г.). Оценивая 6-недельный курс терапии ГЭРБ Урсосаном и Итомедом, авторы формулируют вывод о том, что комбинированное назначение прокинетиков и препаратов УДХК у пациентов с преобладанием слабощелочных рефлюксов оказывает благоприятное влияние на клинко-эндоскопическую картину и моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта [22].

Таким образом, современные биоинформационные диагностические подходы обеспечивают возможность представления более детализированной оценки патогенетических изменений в СОП при ГЭРБ. Анализ характерных особенностей повреждения слизистой пищевода в зависимости от характера рефлюктата определяет и содержание патогенетической терапии. Полученные данные указывают на возможность расширения стандартного протокола лечения ГЭРБ путем включения препаратов УДХК.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (4): 75–95. / Ivashkin, V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (4): 75–95. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Барретта. В 2 т. М.: Шико, 2011. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Pishchevod Barretta. V 2 t. M.: Shiko, 2011. [in Russian]
- Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Trukhmanov A.S. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni': klinicheskie varianty, prognoz, lechenie: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]

4. Jürgens S, Meyer F, Spechler SJ et al. The role of bile acids in the neoplastic progression of Barrett's esophagus – a short representative overview. *Z Gastroenterol* 2012; 50 (9): 1028–34.
5. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 5: 28–36. / Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. i dr. Morfofunktsional'nye izmeneniia v pishchevode pri GERB v zavisimosti ot kharaktera. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014; 5: 28–36. [in Russian]
6. Cross FS, Wangenstein OH. Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anaemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77: 862–6.
7. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (8): 13.
8. Kunsch S, Linhart T, Fensterer H et al. Prevalence of a pathological DGER (duodeno-gastric-oesophageal reflux) in patients with clinical symptoms of reflux disease. *Z Gastroenterol* 2008; 46 (5): 409–14.
9. Nguyen DM et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1266–8.
10. Abdel-Latif MM, Inoue H, Kelleher D, Reynolds JV. Factors regulating nuclear factor-kappa B activation in esophageal cancer cells: Role of bile acids and acid. *J Cancer Res Ther* 2016; 12 (1): 364–73.
11. Björkman EV, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (10): 1118–26.
12. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 3rd ed. New York: Ch. Livingstone, 2010.
13. Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B, Feldberg E. Expression of the adherens junction protein vinculin in human basal and squamous cell tumors: relationship to invasiveness and metastatic potential. *Hum Pathol* 1997; 28 (11): 1230–6.
14. Legendre C, Reen FJ, Woods DF. Bile acids repress hypoxia-inducible factor 1 signaling and modulate the airway immune response. *Infect Immun* 2014; 82 (9): 3531–41.
15. Phelan JP et al. Bile acids destabilise HIF-1a and promote anti-tumour phenotypes in cancer cell models. *BMC Cancer* 2016: 645–53.
16. Chetty R, Serra S. Nuclear E-cadherin immunorexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology. *Advanc Anatom Pathol* 2008; 15: 234–40.
17. Jankowski J, Newham P, Kandemir O. Differential expression of e-cadherin in normal, metaplastic and dysplastic esophageal mucosa – a putative biomarker. *Int J Oncol* 1994; 4 (2): 441–8.
18. Seery JP et al. Abnormal expression of the E-cadherin-catenin complex in dysplastic Barrett's oesophagus. *Acta Oncol* 1999; 38 (7): 945–8.
19. Swami S, Kumble S, Triadafilopoulos G. E-cadherin expression in gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma: an immunohistochemical and immunoblot study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (10): 1808–13.
20. Fein M, Fuchs KH, Freys SM et al. Is duodeno-gastro-esophageal reflux just a bystander of acid reflux? *Zentralbl Chir* 2002; 127 (12): 1068–72.
21. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (2): 146–65.
22. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевт. архив*. 2017; 89 (4): 57–63. / Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Differentirovannaia terapiia «nekislykh» form gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Terapevtich. arkhiv*. 2017; 89 (4): 57–63. [in Russian]
23. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009; 50 (9): 1721–34.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: doctor-gastro@yandex.ru

Смирнова Елизавета Александровна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ