

Клеточные и молекулярные механизмы воспаления слизистой оболочки пищевода при различном клиническом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений

С.В. ЛЯМИНА, И.В. МАЕВ, О.В. КЛАДОВИКОВА, И.Ю. МАЛЫШЕВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены современные данные о клеточных и молекулярных механизмах воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода при воздействии на нее различных типов рефлюктатов (желудочный, желчный или дуоденогастральный/смешанный). Авторами приведены данные о ключевых медиаторах воспаления при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и их основных клеточных источниках, изменении иммунного профиля пациентов. Рассматриваются вопросы возможного влияния изменений клеточных и молекулярных компонентов формирования воспалительной реакции в пищеводе на особенности клинического течения ГЭРБ и развитие ее рефрактерных к терапии форм.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, рН-метрия, воспаление, рефлюкс, фиброгенез, цитокины, макрофаги, фенотип макрофагов.

Cellular and molecular mechanisms of inflammation of esophageal mucosa under different clinical course of gastroesophageal reflux disease and its complications

S.V. LYAMINA, I.V. MAEV, O.V. KLADOVIKOVA, I.Yu. MALYSHEV

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The review presents modern data on the cellular and molecular mechanisms of inflammatory changes of esophageal mucosa exposed to different types of refluents (gastric, biliary or duodenal/mixed). The authors describe data on key mediators of inflammation in gastroesophageal reflux disease (GERD) and their major cellular sources, changes of the immune profile of patients. Discusses the possible impact of changes in the cellular and molecular components in the development of the inflammatory response in the esophagus on the clinical features of GERD and its therapy-refractory forms.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, pH-metry, inflammation, reflux, fibrogenesis, cytokines, macrophages, the phenotype of macrophages.

АКП – аденокарцинома пищевода
ГМК – гладкомышечные клетки
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГПР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибиторы протонной помпы
РФК – реактивные формы кислорода
ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β
NF-κB – ядерный фактор каппа В

В последнее десятилетие гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), будучи одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний, привлекает к себе повышенное внимание не только клиницистов, но и патофизиологов. Актуальность проблемы ГЭРБ связана как с увеличением распространенности за последние десятилетия среди детского и взрослого населения, снижением качества жизни и развитием осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу, так и большой долей рефрактерных к существующей терапии форм патологии [1; 2]. Симптомы ГЭРБ периодически испытывают 40–50% взрослого населения, а заболеваемость ею за последние 15 лет существенно возросла и составляет на настоящий момент 5 на 1000 населения в год, что с полным правом позволяет отнести ГЭРБ к социально значимым заболеваниям XXI в. [3, 4].

Учитывая разнообразие клинических и морфологических проявлений заболевания, пациенты с ГЭРБ сегодня рассматриваются как весьма неоднородная группа. Согласно Монреальскому определению, к клиническим проявлениям ГЭРБ относятся как пищеводные синдромы: симпто-

матические (типичный рефлюксный синдром, синдром болей в грудной клетке, связанный с рефлюксом) и синдромы с повреждением пищевода (рефлюкс-эзофагит, рефлюксные стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода – АКП), так и внепищеводные синдромы. Среди последних выделяют синдромы с доказанной ассоциацией (синдром рефлюксного кашля, синдром рефлюксного ларингита, синдром рефлюксной астмы, синдром рефлюксных эрозий зубов) и имеющие вероятную ассоциацию (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующее воспаление среднего уха) [5, 6]. По результатам инструментальных исследований, морфологически гастроэзофагеальный рефлюкс может приводить к развитию незрозивной рефлюксной болезни и эрозивного эзофагита у пациентов. В связи с этим указанные состояния расцениваются как две различные формы ГЭРБ, проявляющиеся часто единой симптоматикой, несмотря на четкие морфологические различия [7, 8].

ГЭРБ редко приводит к смерти, но значительно снижает качество жизни и ассоциируется с высокой заболеваемостью и серьезными осложнениями, такими как изъязвле-

ние пищевода, пептическая стриктура, пищевод Барретта, и рассматривается сегодня в качестве одной из ведущих причин АКП [9]. О связи ГЭРБ и АКП также свидетельствует тот факт, что в странах с низкой распространенностью ГЭРБ и пищевода Барретта также определяется низкая частота встречаемости АКП, и наоборот [3, 10]. Представленные данные подтверждают безусловный риск развития злокачественных новообразований пищевода у больных ГЭРБ и подтверждают актуальность ее своевременной диагностики и адекватного лечения.

Несмотря на современные достижения и усовершенствование диагностики и лечения ГЭРБ, в настоящее время среди наиболее актуальных вопросов остается обеспечение эффективности терапии у пациентов с рефрактерной ГЭРБ, у которых отмечено прогрессирование заболевания с ростом прогностически неблагоприятных осложнений без улучшения клинической и/или эндоскопической картины, несмотря на лечение.

Клинико-патогенетические компоненты различных форм течения ГЭРБ – новые данные. В последнее время клинико-патогенетические аспекты различных форм ГЭРБ (в том числе ГЭРБ, рефрактерной к проводимой терапии) рассматриваются на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, учитывая данные о воспалительных изменениях и повреждении слизистой оболочки пищевода в зависимости от характера рефлюктата с учетом анализа экспрессии медиаторов воспаления и их потенциальных клеточных источников.

Предполагается, что клиническая симптоматика и воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ могут быть обусловлены воздействием различных типов рефлюктата (кислого, желчного и смешанного) и последующим изменением слизистой оболочки пищевода. Эти данные в некоторой степени объясняют резистентность к лечению при применении только группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые, согласно клиническим рекомендациям, составляют основу терапии ГЭРБ [5, 11, 12].

Установлено, что состав рефлюктата может определяться содержимым желудка (пепсин, соляная кислота, компоненты пищи), а также дуоденальным содержимым (желчь, бикарбонат и ферменты поджелудочной железы). У взрослых людей рефлюкс дуоденального содержимого в просвет желудка является физиологическим процессом, особенно в постпрандиальном периоде и в ночное время. В случае заброса дуоденального содержимого в пищевод возникает дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) [13]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии эффекта синергизма в индукции повреждений пищевода между кислотным и дуоденогастральным рефлюксом [14]. Симптомы ГЭРБ, сопоставляемые с данными пролонгированной рН-метрии, указывают на более частую связь их возникновения с эпизодами кислотных рефлюксов по сравнению с не кислотными. Однако симптомы, персистирующие во время проведения кислотосупрессивной терапии, чаще связаны с эпизодами не кислотных рефлюксов [13]. При использовании комби-

нации внутрипищеводной рН-метрии и билиметрии у пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию ИПП в 62% случаев определялся либо желчный, либо смешанный (желчь + кислота) рефлюкс [15]. Установлено, что рефлюкс желчи (желчных кислот) усиливает повреждения слизистой оболочки пищевода, вызванные кислотным рефлюктом, и провоцирует воспалительные процессы в слизистой оболочке пищевода, а также вызывает развитие резистентности к ИПП, что проявляется сохранением симптомов ГЭРБ в отсутствие экспозиции кислоты в пищеводе [16, 17]. Результаты предшествующих исследований свидетельствуют о том, что конъюгированные желчные кислоты оказывают менее вредное воздействие, чем деконъюгированные желчные кислоты в среде с показателем рН ближе к нейтральному [18]. Несмотря на то что ИПП могут снижать выраженность как гастроэзофагеального, так и дуоденогастрального рефлюкса путем уменьшения объема забрасываемой жидкости, назначение этих препаратов не всегда обеспечивает достаточное действие на причину заболевания.

Данные проведенных исследований позволяют предположить, что развитие рефрактерности к терапии ИПП при ГЭРБ (сохранение типичных и атипичных симптомов) может быть обусловлено воздействием не кислотных (слабокислотных или слабощелочных) рефлюксов. Результаты импеданс-рН-метрии показали, что не кислотные рефлюксные эпизоды вызывают точно такие же симптомы, как и кислотные [19].

Акцентное значение имеют исследования, в которых установлено, что около половины рефлюксных эпизодов у пациентов с ГЭРБ, не получающих лечение, являются кислотными, другая половина – слабощелочными [20]. Слабощелочные рефлюксы в свою очередь чрезвычайно редки и составляют менее 5% от общего количества рефлюксных эпизодов. Следует отметить, что слабощелочные рефлюксы не идентичны ДГЭР и не являются индикаторами рефлюкса желчи. Поскольку желчь смешивается с содержимым желудка, то рН желчного рефлюкса может не отличаться или мало отличаться от кислотного эпизода рефлюкса.

Могут ли не кислотные рефлюксы в просвет пищевода вызывать симптомы ГЭРБ и воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода, каков их механизм и отличаются ли они от симптомов и изменений слизистой оболочки, обусловленных воздействием кислотных рефлюксов? Данный вопрос важен как с патофизиологической, так и с клинической точки зрения. Известно, что, несмотря на проводимую терапию ИПП, сохранение как типичных (реургитация), так и атипичных симптомов (кашель) может быть обусловлено рефлюксами не кислотного (слабокислого или слабощелочного) характера [5, 19, 20]. При рефрактерной ГЭРБ, по результатам 24-часовой амбулаторной импеданс-рН-метрии, сохранение кислотных рефлюксов ассоциируется с 7–28% персистирующих симптомов, тогда как слабощелочные рефлюксы в 30–40% случаев предшествовали появлению ГЭРБ-ассоциированных симптомов [21–23].

Также доказано, что у пациентов с рефрактерной к терапии ИПП ГЭРБ до 68% эпизодов изжоги связано с воз-

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – академик РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кладовикова Ольга Валерьевна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Мальшев Игорь Юрьевич – д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии

Контактная информация:

Лямина Светлана Владимировна – д.м.н., проф. каф. патологической физиологии, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, н.с. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии; тел. +7(915)018-50-06; e-mail: svlvs@mail.ru;

действием слабокислых рефлюксов [23]. Слабокислые рефлюксы способны вызывать изжогу и регургитацию, абсолютно не отличающиеся от аналогичных симптомов, вызванных кислотными рефлюксами [5, 19]. Кроме того, установлено, что слабокислые рефлюксы способны индуцировать клинические проявления ГЭРБ, но к настоящему времени пока не получено данных о возможности развития воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода [21–25]. Имеющиеся сведения обосновывают необходимость дальнейших исследований по изучению особенностей патогенеза различных форм ГЭРБ в зависимости от физико-химических свойств рефлюктата.

Клеточные и молекулярные компоненты воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода с учетом различных клинических форм ГЭРБ. В настоящее время патогенез ГЭРБ рассматривается как сложный многофакторный процесс, в который, наряду с нарушением защитных механизмов в пищеводе, вовлечены также такие факторы, как изменение секреции желудочной кислоты, дисфункция противорефлюксного барьера, изменение моторики пищевода, нарушение опорожнения желудка. Все перечисленные факторы связаны одним общим инициирующим событием: повышенная подверженность плоского эпителия пищевода действию содержимого желудка, а именно: кислоты, пепсина, трипсина и желчных кислот [26]. Воспалительные изменения и повреждение слизистой оболочки пищевода с сопутствующей неспецифической клеточной воспалительной инфильтрацией ведут к морфологическим изменениям слизистой оболочки пищевода и формированию стриктур, кишечной метаплазии (пищевод Барретта) и развитию аденокарциномы (рис. 1).

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ сопровождаются образованием широкого спектра биологических медиаторов, включающих в себя вазоактивные амины и пептиды, компоненты системы комплемента, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста, хемокины. Среди ключевых медиаторов воспаления при ГЭРБ сегодня рассматривают Th1-воспалительные и Th2-противовоспалительные цитокины, реактивные формы кислорода (РФК), а также активность ядерного фактора транскрипции NF-κB (табл. 1) [27–29].

Цитокины являются одними из основных медиаторов воспалительных реакций, в том числе и при ГЭРБ (см. табл. 1). Тем не менее исследования по изучению цитокинового профиля пациентов с ГЭРБ в основном сфокусированы на небольшой группе провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) [30, 31], а также оценке уровня РФК, изучении активности NF-κB, являющегося фактором транскрипции регуляции провоспалительной активности, в слизистой оболочке пищевода пациентов с ГЭРБ [32, 33].

Анализ предыдущих работ показал, что высокий тканевый уровень ИЛ-8 – мощного хемоаттрактанта и активатора лейкоцитов и других неиммунных клеток – предопределяет рецидивы ГЭРБ в течение 3 лет, несмотря на проводимую терапию [27, 34].

Немаловажную роль в развитии ГЭРБ играет ИЛ-1β, один из главных активаторов иммунных и неиммунных клеток. Установлено, что высокий уровень тканевого ИЛ-1β является предиктором торпидного течения ГЭРБ, в особенности при наличии продолжительного кислого рефлюкса [27, 35].

Общепризнано, что течение, прогноз и развитие осложнений заболеваний с присутствием воспалительного компонента в определенной степени зависят от состояния иммунного статуса организма [28]. Функционирование им-

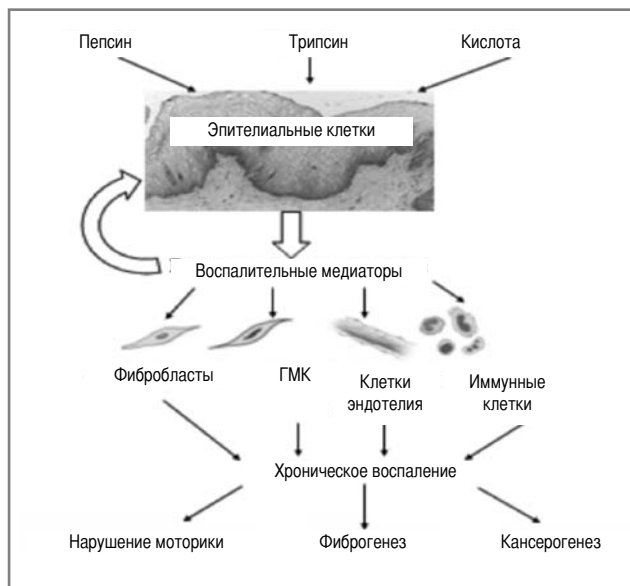


Рис. 1. Воспаление слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ: воспалительные медиаторы, иммунные и неиммунные клетки [29, 34, 41, 46]. ГМК – гладкомышечные клетки.

Таблица 1. Основные воспалительные медиаторы при ГЭРБ

Медиаторы воспаления	Источники
Цитокины и хемокины	
Провоспалительные:	
ИЛ-1β	[28, 29, 41, 43, 45]
ИЛ-6	[28, 29, 34, 41, 44]
ИЛ-8	[28, 29, 34, 38]
Иммунорегуляторные:	
ИЛ-4	[28, 29, 36, 37, 46]
ИЛ-10	[29, 36, 46]
Реактивные формы кислорода	[29, 46]
Фактор активации тромбоцитов	[29, 46]
Факторы транскрипции:	
NF-κB	[29, 38, 39]
ТФР-β	[29, 45]

Примечание. ИЛ – интерлейкин, ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β.

мунной системы направлено на инактивацию и устранение патогенных микроорганизмов и веществ, которые она распознает как чужеродные антигены. Среди ключевых клеток системы врожденного иммунитета, обеспечивающих немедленную реакцию на проникновение в организм чужеродного патогенного агента, а также участвующих в запуске и реализации реакций системы приобретенного иммунитета, следует выделить макрофаги. Эти клетки являются значимыми продуцентами цитокинов. Именно макрофаги обладают способностью изменять свой фенотип (свойство пластичности фенотипа макрофагов) под действием микроокружения. Установлено, что, как и при других заболеваниях с воспалительным компонентом, при ГЭРБ существенным образом нарушается иммунный ответ с формированием дисбаланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) звеньями иммунитета, что может быть детерминировано соответствующим фенотипом макрофагов – M1

Таблица 2. Основные клеточные источники воспалительных медиаторов при ГЭРБ

Клетки	Источники
Неиммунные клетки:	
эпителиальные клетки	[29, 30]
мезенхимальные клетки	[29, 30, 42]
эндотелиальные клетки	[29, 30]
Иммунные клетки: макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы	
	[28, 29, 30, 46]

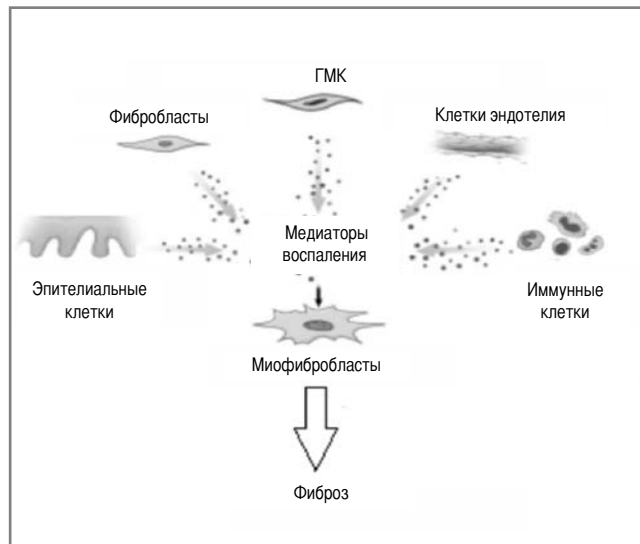
или М2. По данным предыдущих исследований, при развитии эрозивной формы ГЭРБ активируется Th1-звено иммунного ответа, при развитии пищевода Барретта – Th2. Также было показано, что риск развития пищевода Барретта может повышаться при снижении кислотности и наличии заброса в пищевод щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки [27, 36, 37].

Известно, что макрофаги участвуют в продукции не только провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, но также и факторов транскрипции (NF-κB, TGF-β), фосфолипидов и активных форм кислорода (superoxide radical anions, singlet oxygen, hydrogen peroxide), определяющих направленность иммунного ответа организма в целом [38–40].

Помимо макрофагов, источником воспалительных медиаторов, в том числе и при ГЭРБ, могут выступать Т-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы (табл. 2), которые играют роль «агрессивных клеток», способных ослаблять межклеточные контакты и разрушать соседние клетки не только с помощью прямого физического контакта, но и за счет выделения специальных растворимых медиаторов [32].

ГЭРБ и фиброгенез пищевода – результат хронического воспаления. Особого внимания и патофизиологов, и клиницистов заслуживают многослойный плоский эпителий пищевода и его изменения, изучение которых при ГЭРБ может помочь в анализе особенностей воспаления при данной нозологической форме. Эпителий пищевода представлен 20–30 слоями кератиноцитов, обеспечивающими барьер между пищей, забрасываемым желудочным содержимым и подэпителиальным слоем. Пищеводный эпителий эмбрионально, морфологически и функционально схож с эпителием кожи, который, в свою очередь, является важнейшей иммунологической составляющей организма [1, 5, 29, 40]. При этом кератиноциты пищевода могут выступать в качестве клеток, инициирующих воспаление. Патологический рефлюктат, содержащий пепсин, трипсин, соляную кислоту, оказывает активирующее действие на эпителиальные клетки, которое приводит к выработке цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), играющих важную роль в иммунном ответе (см. рис. 1) [29, 38]. Развивающееся при этом хроническое воспаление идет с вовлечением в процесс фибробластов, мышечных, иммунных и эндотелиальных клеток, приводя к фиброзу, двигательным нарушениям и способствуя развитию АКП [29].

По данным клинических исследований, несмотря на непродолжительное и малосимптомное течение ГЭРБ, в достаточно короткое время развивается стриктура пищевода, в основе которой лежат процессы фиброгенеза. При фиброзировании происходит чрезмерное накопление мезенхимальных клеток и экстраклеточного матрикса. На настоящий момент патофизиология фиброза в пищеводе до конца не выяснена. Предположительно, запускающим механиз-

**Рис. 2. Модель фиброгенеза в пищеводе при ГЭРБ [29, 39, 42, 43].**

мом фиброза является повреждение эпителия в ответ на действие патологического рефлюктата, что приводит к пролиферации и активации фибробластов, осаждению экстраклеточного матрикса (рис. 2). Основными клетками, задействованными в фиброгенезе, являются мезенхимальные клетки, которые служат источником коллагена и фибронектина (см. рис. 2) [29].

Мезенхимальные клетки могут дифференцироваться в три взаимосвязанных типа клеток: фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки. Фибробласты активируются у больных ГЭРБ в ответ на выброс ИЛ-6, ИЛ-8, ФАТ и при прямом контакте с воспалительными клетками: Т-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками [1, 40–45]. Хроническое воспаление, имеющее место у больных ГЭРБ, также ускоряет фиброгенез [29].

Таким образом, необходимо отметить два различных возможных механизма активации воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ: гиперпродукция воспалительных медиаторов и активных форм кислорода иммунными клетками и усиление репаративных процессов в эпителии пищевода [29].

В экспериментальных работах было показано, что в качестве предиктора развития АКП рассматривается в том числе и индукция окислительного стресса при воспалении слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, что способствует нарушению метилирования ДНК и возникновению генетической нестабильности [27].

В основе усиленных регенеративных процессов в эпителии пищевода могут лежать соматические мутации, происходящие в результате нерасхождения хромосом во время деления и низкой способности ДНК к репарации. Повышение пролиферации клеток приводит к учащению репликативных ошибок и усиленному делению клеток, которое может стать на конечных этапах неуправляемым.

Необходимо отметить, что полиморфизм гена ИЛ-1га, который чаще обнаруживается у пациентов с пищеводом Барретта или АКП, по сравнению с больными с эрозивным эзофагитом, сопровождается повышенной продукцией ИЛ-1β, который, как было отмечено ранее, является одним из основных медиаторов воспаления.

У пациентов с пищеводом Барретта, даже несмотря на проводимую терапию, преобладает Th2-иммунный ответ, что приводит к увеличению продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 [46].

По данным предыдущих исследований, было показано, что полиморфизм гена *ИЛ-10*, приводящий к гиперпродукции указанного цитокина, в 2 раза чаще встречается у больных с пищеводом Барретта и АКП, чем с эзофагитом [39].

Заключение

Анализ современных данных свидетельствует о том, что поражение пищевода и ответ слизистой оболочки в значительной степени определяются типом действующего на нее рефлюктата (желудочный, желчный или дуоденогастральный/смешанный), а также состоянием иммунного профиля пациента. Установлено, что при развитии эрозив-

ной формы ГЭРБ активируется Th1-иммунный ответ, тогда как Th2-преобладающий цитокиновый ответ приводит к развитию пищевода Барретта, причем риск данного состояния может повышаться при снижении кислотности и наличии заброса в пищевод щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки. В свете современной концепции формирования иммунного ответа дисбаланс между клеточным (Th1-опосредованным) и гуморальным (Th2-опосредованным) звеньями иммунного ответа в значительной степени определяется изменением активности иммунных клеток, в том числе фенотипической активности и пластичности макрофагов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Souza RF. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *J Gastroenterol*. 2017;52:767-76. doi: 10.1007/s00535-017-1342-1
- Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014; 371:836-45.
- Плотникова Е.Ю., Вологжанина Л.Г., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Самсонова О.А. Течение ГЭРБ по результатам ретроспективного 5-летнего наблюдения. *Фарматека*. 2016;(6):64-8 [Plotnikova EYu, Vologzhanina LG, Samsonov AA, Andreev DN, Samsonova OA. The course of gastroesophageal reflux disease according to the retrospective 5-year follow-up. *Farmateka*. 2016;(6):64-8 (In Russ.)].
- El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56(6):749-55. doi: 10.1136/gut.2006.100263
- Евсютина Ю.В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2015. Доступно по ссылке: <http://www.gastroscan.ru/disser/evsyutina-yv-diss.pdf> [Evsyutina YuV. Clinical and morphological characteristics of gastroesophageal reflux disease refractory to treatment with proton pump inhibitors [dissertation]. Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2015. (In Russ.). Available at: <http://www.gastroscan.ru/disser/evsyutina-yv-diss.pdf>].
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20; quiz 1943.
- Ambarus CA, Krausz S, van Eijk M, Hamann J, Radstake TR, Reedquist KA, Tak PP, Baeten DL. Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *J Immunol Meth*. 2012;375(1-2):196-206. doi: 10.1016/j.jim.2011.10.013
- Fritz J, Murphy BS, Sundareshan V, Cory TJ, Hayes DI, Anstead MI, Fela DJ. M1 and M2 Macrophage activation. Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(3):554-60.
- Maev IV, Vuychnova ES, Schekina MI. Gastroesophageal reflux disease – Disease of XXI century. *Attending Doctor*. 2004;4:10-14.
- Трухманов А.С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;12(5):59-62 [Trukhmanov AS. Barrett's esophagus: epidemiology, pathogenesis, clinical course and prevention. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2002;12(5):59-62 (In Russ.)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Москва: Российская гастроэнтерологическая ассоциация; 2014; 23 с. [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Baranskaya EK, Dronova OB, Zairat'yants OV, Pasechnikov VD, Saifutdinov RG, Sheptulin AA, Kucheryavyy YuA, Lapina TL, Storonova OA, Kaibysheva VO. *Gastroezofageal'naya refluksnaya*
- bolezn'*. *Klinicheskie rekomendatsii* [Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines. Moscow: The Russian gastroenterological Association. 2014. 23 p. (In Russ.)].
- Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28. doi: 10.1038/ajg.2012.444
- Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 2:10-6.
- Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1897-907.
- Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, Dewulf D, Tack J. Yield of 24-h esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2387-93. doi: 10.1007/s10620-007-0186-6
- Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:981-8.
- Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner PB Jr. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci*. 2005;50:81-5.
- Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg*. 1995;222(4):525-31.
- Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001;120:1599-606.
- Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-h pH-impedance recordings. *Gastroenterology*. 2001;120:1588-98.
- Bredenoord AL, Smout AJ. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:217-23.
- Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55(10):1398-402.
- Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudroux P, Chaput U, Mion F, Verin E, Galmiche JP, Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):1956-63.
- Katz P, Gideon RM, Tutuian R. Reflux symptoms on twice daily (BID) proton pump inhibitor (PPI) associated with non acid reflux; a manifestation of hypersensitive esophagus? *Am J Gastroenterol*. 2005;128: A-130, 31-3.
- Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагно-

- стике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(2):4-16 [Kaibysheva VO, Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Potentials of intraesophageal pH-impedance measurement in GERD diagnostics. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2013;23(2):4-16 (In Russ.)].
26. Rossetti G, Limongelli P, Cimmino M, Napoletano D, Bondanese MC, Romano G, Pratalis M, Guerriero L, Orlando F, Conzo G, Amato B, Docimo G, Tolone S, Bruscianno L, Docimo L, Fei L. Outcome of medical and surgical therapy of GERD: predictive role of quality of life scores and instrumental evaluation. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S112-6. doi: 10.1016/j.ijvsu.2014.05.034
 27. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):4-9 [Evsytina YuV, Trukhmanov AS. A new look at the problem of gastroesophageal reflux disease refractory to treatment with proton pump inhibitors. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2014;24(5):4-9 (In Russ.)].
 28. Лямина С.В., Маев И.В., Юренев Г.Л., Малышев И.Ю. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд клинициста и патофизиолога. *Терапевтический архив*. 2011;(6):73-8 [Lyamina SV, Maev IV, Yurenev GL, Malyshev IYu. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a view of the clinician and pathophysiology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2011;(6):73-8 (In Russ.)].
 29. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298:571-81.
 30. Fiocchi C. Intestinal inflammation: a complex interplay of immune and nonimmune cell interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1997;273:769-75.
 31. O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, Dannenberg AJ, Hong WK, Fabian CJ, Sigman CC, Bertagnoli MM, Stratton SP, Lam S, Nelson WG, Meyskens FL, Alberts DS, Follen M, Rustgi AK, Papadimitrakopoulou V, Scardino PT, Gazdar AF, Wattenberg LW, Sporn MB, Sakr WA, Lippman SM, von Hoff DD. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res*. 2002;8:314-46.
 32. Fornari F, Blondeau K, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motility*. 2011;17(2):148-57. doi: 10.5056/jnm.2011
 33. Karamanolis GP, Sifrim D. Patients with refractory gastroesophageal reflux disease: diagnostic tools. *Ann Gastroenterol: Quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(1):6-10.
 34. Isomoto H, Inoue K, Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(3):410-1.
 35. Cheng L, Cao W, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Acid-induced release of platelet-activating factor by human esophageal mu-
 - cosa induces inflammatory mediators in circular smooth muscle. *J Pharmacol Exper Ther*. 2006;319(1):117-26.
 36. Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Wei M, Waniibuchi H, Arakawa T. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. *J Gastroenterol*. 2011;46(7):883-93. doi: 10.1007/s00535-011-0405-y
 37. Zhong YQ, Lin Y, Xu Z. Expression of IFN- γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci*. 2011;56(10):2865-70. doi: 10.1007/s10620-011-1696-9
 38. Isomoto H, Saenko VA, Kanazawa Y, Nishi Y, Ohtsuru A, Inoue K, Akazawa Y, Takeshima F, Omagari K, Miyazaki M, Mizuta Y, Murata I, Yamashita S, Kohno S. Enhanced expression of interleukin-8 and activation of nuclear factor kappa-B in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):589-97.
 39. O'Riordan JM, Abdel-Latif MM, Ravi N, McNamara D, Byrne PJ, McDonald GS, Keeling PW, Kelleher D, Reynolds JV. Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1257-64.
 40. Williams IR, Kupper TS. Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sci*. 1996;58(18):1485-507.
 41. Ghazizadeh M, Tosa M, Shimizu H, Hyakusoku H, Kawanami O. Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(1):98-105.
 42. Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):226-36.
 43. Roth M, Nauck M, Yousefi S, Tamm M, Blaser K, Perruchoud AP, Simon HU. Platelet-activating factor exerts mitogenic activity and stimulates expression of interleukin 6 and interleukin 8 in human lung fibroblasts via binding to its functional receptor. *J Exper Med*. 1996;184(1):191-201.
 44. Tabata C, Kubo H, Tabata R, Wada M, Sakuma K, Ichikawa M, Fujita S, Mio T, Mishima M. All-trans retinoic acid modulates radiation-induced proliferation of lung fibroblasts via IL-6/IL-6R system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(3):L597-606.
 45. Vesey DA, Cheung C, Cuttle L, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Interleukin-1beta stimulates human renal fibroblast proliferation and matrix protein production by means of a transforming growth factor-beta-dependent mechanism. *J Lab Clin Med*. 2002;140(5):342-50.
 46. Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliott M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ. Diversity in the esophageal phenotypic response to gastroesophageal reflux: immunological determinants. *Gut*. 2002;50:451-9.

Поступила 31.07.17