DOI: 10.56871/UTJ.2023.68.52.012
УДК 616.329/.33-008.17-078-089.191.1-089.87

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ РЕБАМИПИДА И ОМЕПРАЗОЛА С МОНОТЕРАПИЕЙ ОМЕПРАЗОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПЕРЕНЕСЕННОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЕЙ

© Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Александр Александрович Гнутов[1], Юрий Павлович Успенский[1], Елена Юрьевна Калинина[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-3353-8232 SPIN: 3340-5065

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Успенский Ю.П., Калинина Е.Ю. Сравнительное исследование комбинации Ребамипида и Омепразола с монотерапией Омепразолом у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перенесенной холецистэктомией // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 125–136. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.68.52.012

Поступила: 30.06.2023 ***Одобрена: 30.08.2023*** ***Принята к печати: 01.09.2023***

РЕЗЮМЕ. ***Цель работы*** — изучение клинико-морфологических особенностей патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией, изучение особенностей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, CDX2, VEGF, CD34, CD95. ***Материалы и методы.*** В исследование было включено 46 пациентов с показаниями к плановой холецистэктомии и сопутствующим диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Из 46 пациентов 59% составляли женщины (n=27) и 41% — мужчины (n=19). Средний возраст — 38,7±5,5 года. Перед оперативным вмешательством выполнялась фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. После выполнения холецистэктомии в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы: группа 1 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки 3 месяца), группа 2 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки и Ребамипид (Ребагит) 100 мг 3 раза в сутки 3 месяца). Через 12 месяцев после выполнения холецистэктомии выполнялась повторная фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. Характерные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оценивались в динамике с помощью опросника GerdQ. Проведена гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки пищевода с иммуногистохимической оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67, транскрипционного фактора CDX2, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, маркера CD34 и CD95. ***Результаты.*** В группе 1 статистически значимых различий в уровне экспрессии CD95 (p=0,130) и CDX2 (p=0,066) до и после оперативного лечения не наблюдалось. Было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии CD34 (p=0,003), VEGF (p=0,038) и увеличение индекса пролиферации Ki-67 (p=0,003). Статистически значимых изменений итогового балла по опроснику GerdQ не выявлено (p=0,264). В группе 2 статистически значимых различий в уровне экспрессии CD95, Ki-67, CDX2, CD34 и VEGF не получено (p=0,802; p=0,763; p=0,414; p=0,527 и p=0,453 соответственно). Было выявлено статистически значимое уменьшение итогового балла по опроснику GerdQ (p=0,038). ***Выводы.*** Повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и CD34 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после перенесенной холецистэктомии свидетельствует об усилении воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, что может быть связано с увеличением роли желчных кислот в повреждающем действии рефлюксата. Назначение Ребамипида в сочетании с Омепразолом пациентам, перенесшим холе-

цистэктомию, привело к статистически значимо меньшим уровням маркеров пролиферации и ангиогенеза в эпителии пищевода через 12 месяцев после операции по сравнению с пациентами, получавшими Омепразол в режиме монотерапии. Применение Ребамипида способствовало также снижению итогового балла по опроснику GerdQ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; Ребамипид; Ki-67; CDX2; VEGF; CD34; CD95.

COMPARATIVE STUDY OF THE COMBINATION OF REBAMIPIDE AND OMEPRAZOLE WITH OMEPRAZOL MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND CHOLECYSTECTOMY

© *Yulia A. Fominykh[1, 2], Alexander A. Gnutov[1], Yury P. Uspenskiy[1], Elena Yu. Kalinina[1]*

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

[2] Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova street, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Alexander A. Gnutov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID: 0000-0002-3353-8232 SPIN: 3340-5065

For citation: Fominykh YuA, Gnutov AA, Uspenskiy YuP, Kalinina EYu. Comparative study of the combination of Rebamipide and Omeprazole with Omeprazole monotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and cholecystectomy. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):125-136. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.68.52.012

Received: 30.06.2023 ***Revised: 30.08.2023*** ***Accepted: 01.09.2023***

SUMMARY. ***Objective:*** to study the clinical and morphological features of the esophagus in patients with cholecystectomy, to study the features of immunohistochemical expression of Ki-67, CDX2, VEGF, CD34, CD95. ***Materials and methods.*** 46 patients with indications for elective cholecystectomy and a concomitant diagnosis of gastroesophageal reflux disease were included. Of the 46 patients, 59% are women (n=27) and 41% are men (n=19). The mean age was 38.7±5.5 years. Before surgery, fibrogastroduodenoscopy with biopsy sampling was performed. After cholecystectomy, depending on the therapy, the patients were divided into two groups: group 1 (Omeprazole 20 mg 2 times a day for 3 months), group 2 (Omeprazole 20 mg 2 times a day and Rebamipide (Rebagit) 100 mg 3 times a day 3 months). 12 months after cholecystectomy, fibrogastroduodenoscopy was performed with biopsy sampling. The characteristic symptoms of gastroesophageal reflux disease were assessed over time using the GerdQ questionnaire. Histological evaluation of biopsy samples of the esophageal mucosa with immunohistochemical evaluation of the expression of the Ki-67 proliferation marker, CDX2 transcriptional disease, VEGF vascular endothelial inflammation, CD34 and CD95 growth markers was performed. ***Results.*** In group 1, there were no significant elevated levels of CD95 (p=0.130) and CDX2 (p=0.066) expression before and after surgical detection. An increase in the expression of CD34 (p=0.003), VEGF (p=0.038) and an increase in the Ki-67 proliferation index (p=0.003) was revealed statistically. There were no statistically significant changes in the results of the GerdQ score (p=0.264). In group 2, there were no statistically significant frequencies at the level of expression of CD95, Ki-67, CDX2, CD34 and VEGF (p=0.802; p=0.763; p=0.414; p=0.527 and p=0.453, respectively). A statistically significant decrease in the results of the score on the GerdQ questionnaire was revealed (p=0.038). ***Conclusions.*** Increased expression of the proliferation marker Ki-67, vascular endothelial growth of VEGF and CD34 in patients with gastroesophageal reflux disease after cholecystectomy of severe obstruction of inflammatory changes in the esophageal mucosa, which may be associated with an increase in the frequency of bile acids in the damaging effect of refluxate. The appointment of Rebamipide in relation to patients with Omeprazole in patients undergoing cholecystectomy is carried out to accurately determine the values of markers of proliferation and angiogenesis in the epithelium of the esophagus 12 months after surgery for the disease of patients who received Omeprazole in the monotherapy protocol. Also, the use of Rebamipide causes consequences for the final score on the GerdQ questionnaire.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease; Rebamipide; Ki-67; CDX2; VEGF; CD34; CD95.

ВВЕДЕНИЕ

Лапароскопическая холецистэктомия на сегодняшний день является «золотым стандартом» в лечении симптоматической желчнокаменной болезни. Число операций, выполняемых в европейских странах, быстро росло в последние десятилетия, вместе с тем у существенной части пациентов после перенесенной холецистэктомии возобновляется прежняя симптоматика или появляются новые жалобы [11, 17]. Для обозначения этой проблемы в середине XX века был предложен термин «постхолецистэктомический синдром», который может включать в себя широкий спектр клинических проявлений: жалобы на боли или дискомфорт в правом подреберье, на непереносимость жирной пищи, на тошноту, рвоту, изжогу, метеоризм, диарею, желтуху [19]. Постхолецистэктомический синдром может проявляться как в относительно раннем периоде после перенесенной операции, так и через месяцы или годы после оперативного вмешательства. По данным литературы, заболеваемость варьирует в пределах от 5 до 47%, а время появления симптомов — от 2 дней до 25 лет. Частота возобновления прежних симптомов у женщин составляет 43%, по сравнению с 28% среди пациентов мужского пола [22]. С точки зрения этиологии развитие постхолецистэктомического синдрома может быть обусловлено наличием сопутствующих заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь или функциональные расстройства верхних отделов желудочно-кишечного тракта, развитием физиологических изменений, включая увеличение частоты дуоденогастрального рефлюкса

Таблица 1

Причины постхолецистэктомического синдрома (по [16])

Table 1

Causes of postcholecystectomy syndrome (to [16])

Билиарные причины / Biliary causes	Панкреатические причины / Pancreatic causes	Другие заболевания желудочно-кишечного тракта / Other diseases of the gastrointestinal tract	Другие заболевания / Other diseases
• Холедохолитиаз / Choledocholithiasis • Билиарная стриктура / Biliary stricture • Остаток пузырного протока / Remnant of the cystic duct • Дисфункция сфинктера Одди / Sphincter of Oddi dysfunction • Стенозирующий папиллит / Stenosing papillitis • Злокачественное новообразование желчевыводящих путей / Malignant neoplasm of the biliary tract • Холедохоцеле / Choledochocele • Удвоение желчного пузыря / Duplication of the gallbladder • Остаток желчного пузыря / Remnant of gallbladder • Билиарный аскаридоз / Biliary ascariasis • Компрессия желчевыводящих путей лигатурой / Compression of the biliary tract with a ligature • Травма желчных протоков / Bile duct injury • Утечка желчи / Bile leak	• Панкреатит / Pancreatitis • Псевдокиста поджелудочной железы / Pancreatic pseudocyst • Злокачественное новообразование поджелудочной железы / Malignant neoplasm of the pancreas • *Pancreas divisum*	• Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Gastroesophageal reflux disease • Нарушения моторики пищевода / Esophageal motility disorders • Язвенная болезнь / Peptic ulcer • Мезентериальная ишемия / Mesenteric ischemia • Внутрибрюшные спайки / Intra-abdominal adhesions • Злокачественное новообразование кишечника / Malignant neoplasm of the intestine • Синдром раздраженного кишечника / Irritable bowel syndrome • Гепатит / Hepatitis • Дуоденогастральный рефлюкс / Duodenogastric reflux • Дивертикулит / Diverticulitis	• Психические расстройства / Mental disorders • Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia • Межреберная невралгия / Intercostal neuralgia • Неврома / Neuroma • Неврологические расстройства / Neurological disorders • Недифференцированный болевой синдром / Undifferentiated pain syndrome

или нарушение всасывания желчных кислот, наличием резидуального или рецидивного холедохолитиаза, развитием дисфункции сфинктера Одди, психологического дистресса или наличием хирургических осложнений, таких как повреждение общего желчного протока или формирование послеоперационной грыжи [20] (табл. 1).

Ключевую роль в патогенезе постхолецистэктомического синдрома играет наличие органической патологии билиарного тракта, изменение динамики накопления и выделения желчи и нарушение нейрогуморальной регуляции. После холецистэктомии способность к накоплению желчи утрачивается, и желчь постоянно выделяется в двенадцатиперстную кишку, что создает условия для повышения частоты дуоденогастральных рефлюксов, приводит к стойкому повышению уровня холецистокинина, что, в свою очередь, способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает частоту эпизодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, формируя таким образом условия для возникновения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [6–9, 21]. Так, было показано, что заброс дуоденального содержимого в просвет пищевода достоверно чаще происходит у пациентов, перенесших холецистэктомию ранее [18]. В условиях сочетанного воздействия желчных кислот, соляной кислоты, пепсина, трипсина и ферментов поджелудочной железы на эпителий пищевода могут запускаться процессы дифференцировки стволовых эпителиальных клеток в более устойчивый к воздействию кислоты и желчных кислот цилиндрический эпителий за счет снижения экспрессии транскрипционных факторов и маркеров дифференцировки плоскоклеточного эпителия (например, P63, SOX2, CK1, CK4) и активации экспрессии кишечных факторов транскрипции и маркеров дифференцировки (CDX2, CDX1, MUC2, TFF3) [4, 14]. Кроме того, желчные кислоты были идентифицированы как независимый фактор риска кишечной метаплазии в пищеводно-желудочном переходе. Однако точные механизмы влияния желчных кислот на развитие кишечной метаплазии до сих пор неясны [12, 27].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение клинико-морфологических особенностей патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией, изучение особенностей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, CDX2, VEGF, CD34, CD95.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки пищевода с иммуногистохимической оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67, транскрипционного фактора CDX2, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, маркера CD34 и CD95. Биоптаты фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследуемых образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике, предусмотренной производителем антител. Использовались поликлональные антитела Ki-67 (Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональные антитела CDX2 (клон EP25; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональные антитела VEGF (клон VG1; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональные антитела CD34 (клон QBEnd/10; Diagnostic Bio Systems, USA) и моноклональные антитела мыши к FAS/CD95.

В исследование было включено 46 пациентов с показаниями к плановой холецистэктомии и сопутствующим диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Из 46 пациентов 59% составляли женщины (n=27) и 41% — мужчины (n=19). Средний возраст — 38,7±5,5 года. Перед оперативным вмешательством выполнялась фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. После выполнения холецистэктомии в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы: группа 1 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки 3 месяца), группа 2 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки и Ребамипид (Ребагит) 100 мг 3 раза в сутки 3 месяца). Через 12 месяцев после выполнения холецистэктомии выполнялась повторная фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. Характерные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оценивались в динамике с помощью опросника GerdQ.

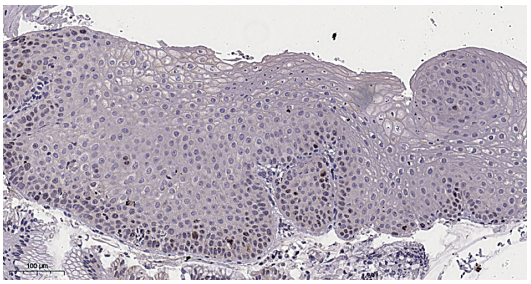
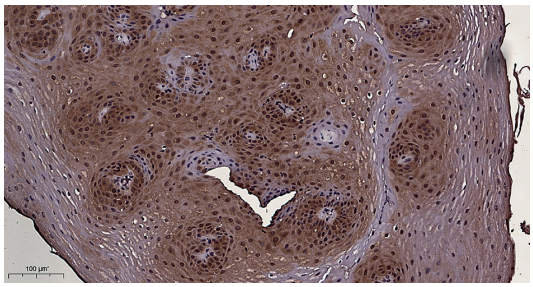
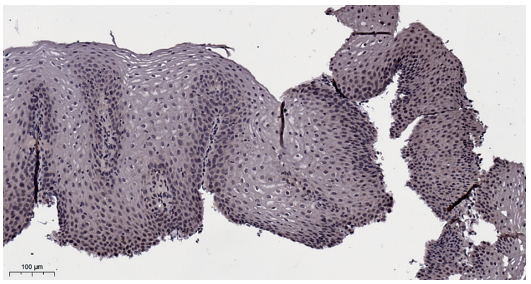
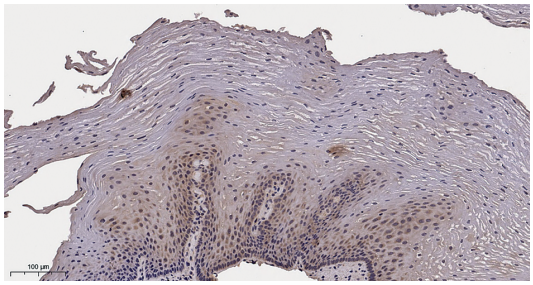
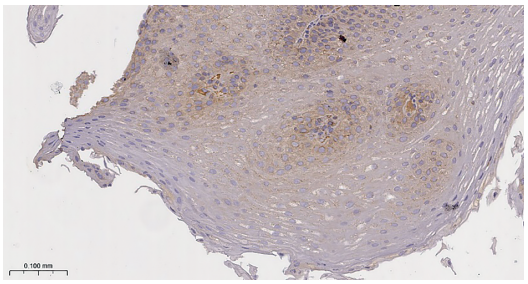
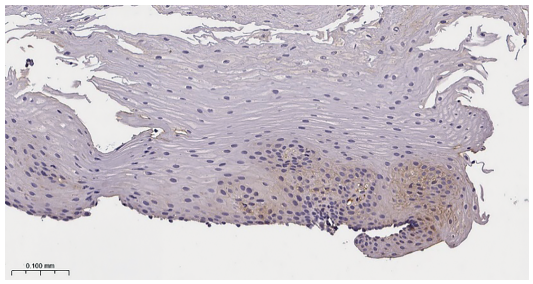
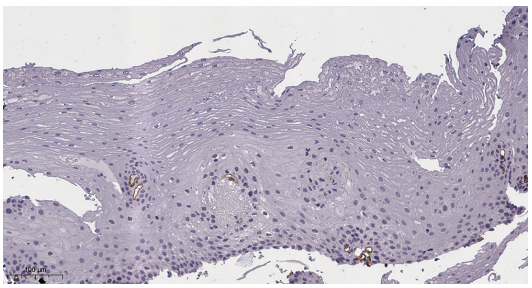
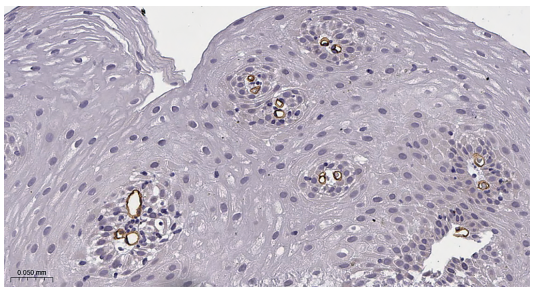
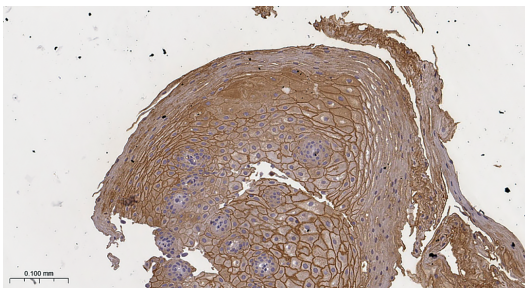
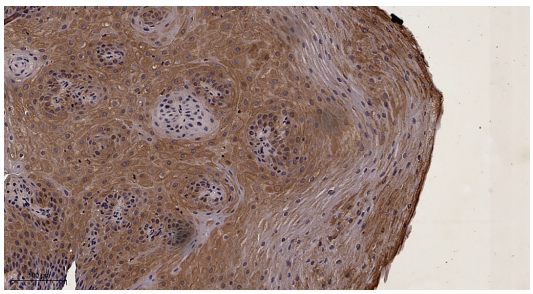
Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 23. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

Таблица 2

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода в группе 1 (Омепразол)

Table 2

Results of immunohistochemical study of biopsy samples of the esophageal mucosa in group 1 (Omeprazole)

	До операции / Before surgery	12 месяцев после операции / 12 months after surgery
Ki-67		
CDX2		
VEGF		
CD34		
CD95		

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода в группе 1 приведены в таблице 2. В группе 1 статистически значимых различий в уровне экспрессии кластера дифференциации CD95 до и после оперативного лечения выявлено не было (p = 0,130) (рис. 1).

В группе пациентов, принимающих Омепразол, было также выявлено увеличение индекса пролиферации Ki-67, изменения были статистически значимыми (p = 0,003) (рис. 2).

Вместе с тем экспрессия транскрипционного фактора CDX2 не изменилась (p = 0,066). Экспрессия маркеров CD34 и VEGF оценивалась по количеству сосудов, экспрессирующих данный маркер, 1 — от 0 до 33% сосудов, 2 — от 34 до 66% и 3 — более 66%. При изучении экспрессии CD34 было выявлено статистически значимое увеличение (p = 0,003) (рис. 3), экспрессия VEGF в группе 1 также увеличилась (p = 0,038).

В группе 1 статистически значимых изменений итогового балла по опроснику GerdQ выявлено не было (p = 0,264).

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода группы 2 приведены в таблице 3. Через 12 месяцев после холецистэктомии статистически значимых различий в уровне экспрессии CD95 выявлено не было (p = 0,802) (рис. 4).

Изменения индекса пролиферации Ki-67 были статистически незначимыми (p = 0,763) (рис. 5).

Экспрессия транскрипционного фактора CDX2 не изменилась (p = 0,414). В экспрессии маркеров CD34 и VEGF статистически значимых изменений выявлено не было (p = 0,527 и p = 0,453 соответственно).

В группе 2 было выявлено статистически значимое уменьшение итогового балла по опроснику GerdQ (p = 0,038).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, в биоптатах слизистой оболочки пищевода у пациентов через 12 месяцев после выполненной холецистэктомии в группе 1 есть тенденция к возрастанию экспрессии маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и CD34. В группе 2 статистически значимых изменений обнаружено не было.

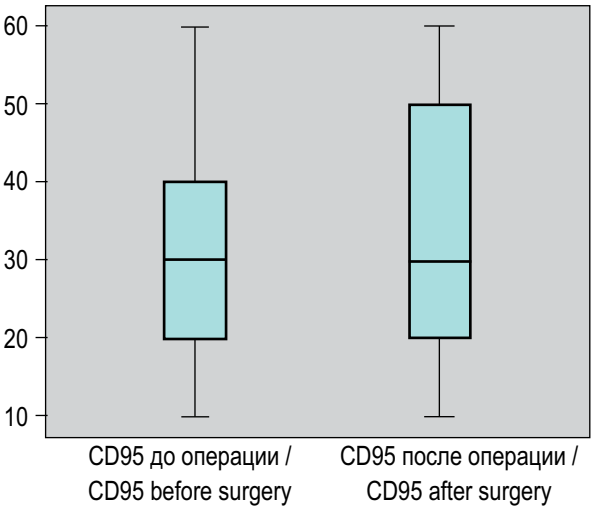


Рис. 1. Экспрессия CD95 (группа 1)

Fig. 1. CD95 expression (group 1)

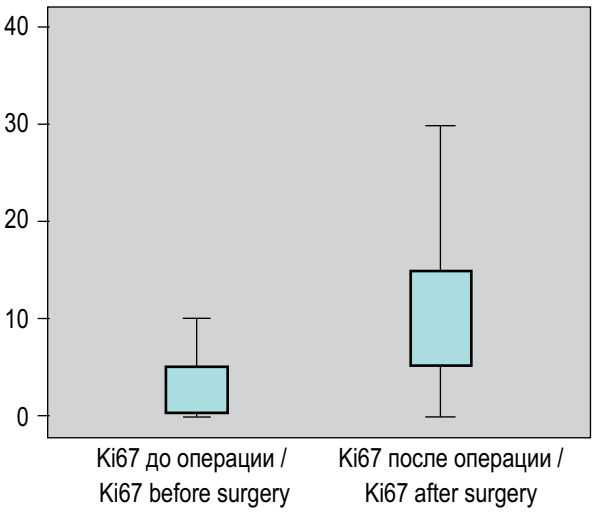


Рис. 2. Экспрессия Ki67 (группа 1)

Fig. 2. Ki67 expression (group 1)

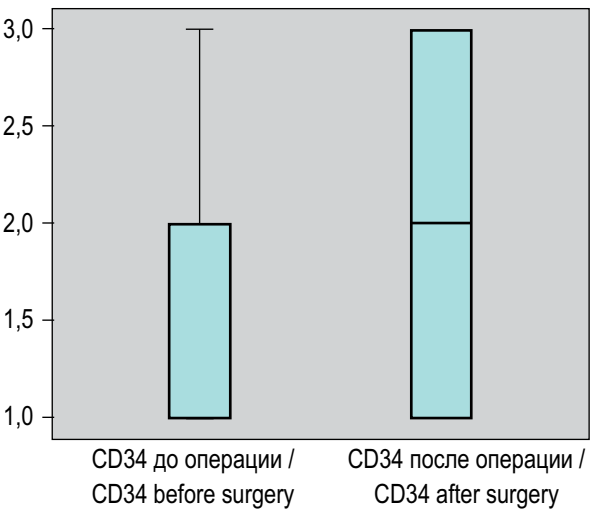


Рис. 3. Экспрессия CD34 (группа 1)

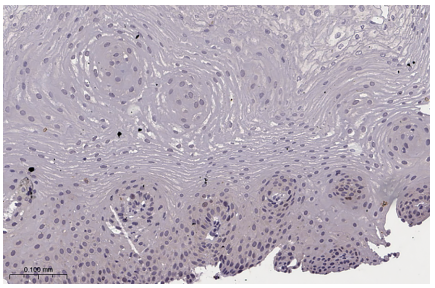
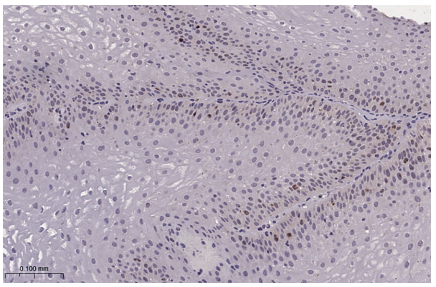
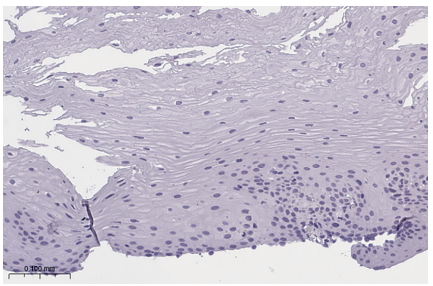
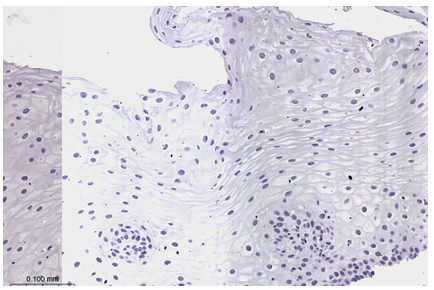
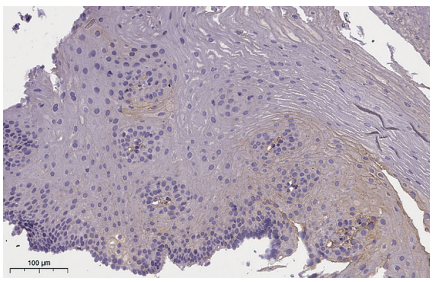
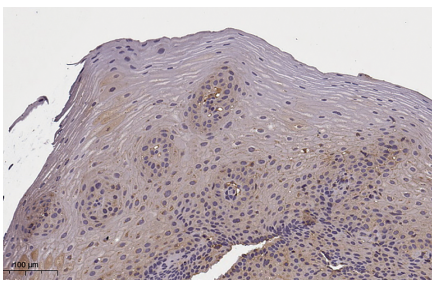
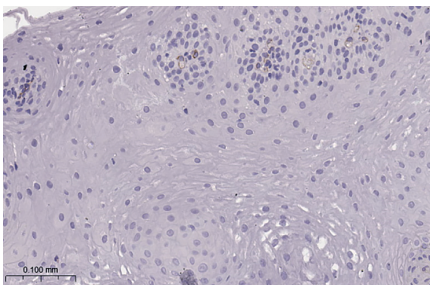
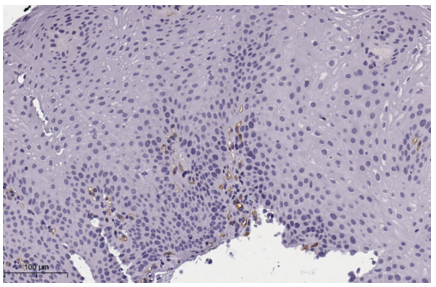
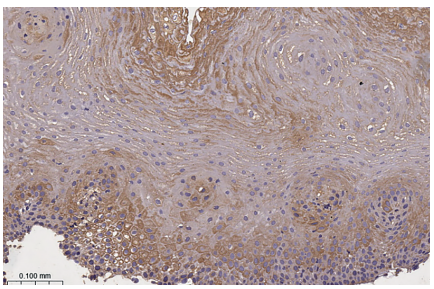
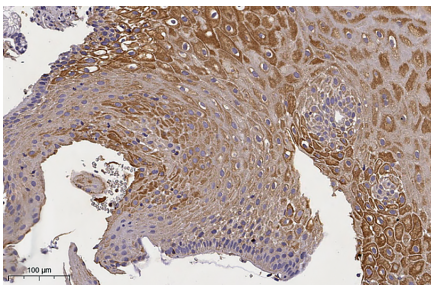
Fig. 3. CD34 expression (group 1)

Таблица 3

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода в группе 2 (Ребамипид и Омепразол)

Table 3

Results of immunohistochemical study of biopsy samples of the esophageal mucosa in group 2 (Rebamipide and Omeprazole)

	До операции / Before surgery	12 месяцев после операции / 12 months after surgery
Ki-67		
CDX2		
VEGF		
CD34		
CD95		

Согласно данным литературы, индекс клеточной пролиферации Ki-67 коррелирует с прогрессированием воспалительных изменений эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ. В работе M. Binato и соавт. у пациентов с ГЭРБ степеней A/B и C/D была выявлена повышенная экспрессия p53 и индекса Ki-67 по сравнению с пациентами с неизмененным эпителием пищевода. Среднее значение индекса Ki-67 у пациентов с нормальным эпителием составило 21,4%. У больных с эзофагитом легкой, средней и тяжелой степени индекс Ki-67 составил 30,8, 47,1 и 48,3% соответственно [10]. Таким образом, повышение Ki-67 у пациентов после перенесенной холецистэктомии отражает увеличение степени клеточной пролиферации на фоне воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF является одним из ключевых медиаторов, регулирующих ангиогенез. VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует дифференцировке эндотелия, а также увеличивает проницаемость сосудистой стенки. VEGF играет важную роль не только в физиологическом, но и в патологическом ангиогенезе. Выявляемая при иммуногистохимическом исследовании экспрессия VEGF считается непрямым маркером ангиогенеза. A. Taddei и соавт. изучали экспрессию ЦОГ-2, базальные уровни простагландина E2, пролиферативную активность, экспрессию VEGF в биоптатах пищевода без эзофагита, с неэрозивным эзофагитом, с эрозивным эзофагитом и с пищеводом Барретта — экспрессия VEGF в слизистой оболочке пищевода прогрессивно увеличивалась от контроля к неэрозивному эзофагиту, эрозивному эзофагиту и достигала максимальных значений в группе пищевода Барретта [24]. В статье J. Wasielica-Berger и соавт. исследовался уровень VEGF в биоптатах слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивным эзофагитом, с неэрозивным эзофагитом и у здоровых добровольцев. Авторы обнаружили, что уровень VEGF был значительно выше у пациентов с эрозивным эзофагитом, чем у пациентов с неэрозивным эзофагитом или контрольной группой [25].

CD34 является трансмембранным фосфогликопротеином, который играет важную роль в развитии и функционировании кроветворной системы. Также CD34 экспрессируется на эндотелиальных клетках, где он может принимать участие в процессах регулировки ангиогенеза и воспаления. CD34 обычно коррелирует с экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF [1, 21, 23]. Повышение экспрессии CD34 и VEGF на эндотелиоцитах слизистой оболочки пищевода у пациентов, перенесших холецистэктомию, в нашем исследовании может отражать усиление ангиогенеза и репаративных процессов на фоне воспаления эпителия пищевода.

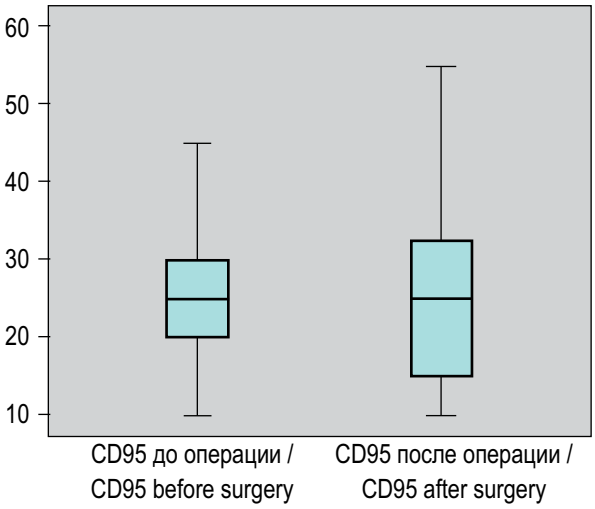


Рис. 4. Экспрессия CD95 (группа 2)

Fig. 4. CD95 expression (group 2)

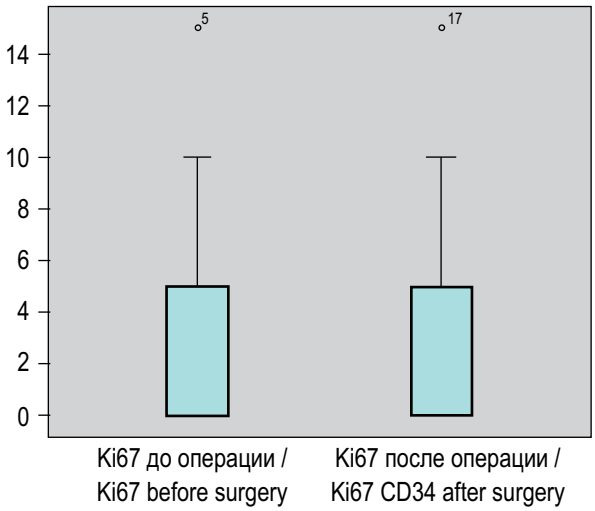


Рис. 5. Экспрессия Ki-67 (группа 2)

Fig. 5. Ki-67 expression (group 2)

CDX2 — это каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор, который играет важную роль в эмбриогенезе и дифференциации кишечника. У взрослых экспрессия CDX2 обычно специфична для кишечного эпителия, однако при некоторых патологических состояниях, таких как кишечная метаплазия, может встречаться эктопическая экспрессия [13]. Рецептор Fas, также известный как CD95, принадлежит к группе рецепторов

смерти, которые присутствуют на поверхности многих клеток и инициируют апоптотический каскад [15]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии динамики этих маркеров в обеих группах.

N. Yoshida и соавт. в своей работе показали, что применение Лансопразола и Ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в сравнении с монотерапией Лансопразолом [26]. В исследовании S. Hong и соавт. было показано, что назначение Эзомепразола и Ребамипида оказалось более эффективно при купировании симптомов ГЭРБ, чем монотерапия Эзомепразолом [16]. В актуальных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020) указывается возможность комбинированной терапии с применением ингибиторов протонной помпы и Ребамипида в рамках лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [2, 3, 5]. Было показано, что Ребамипид усиливает защитные свойства слизистой оболочки пищевода на различных моделях животных и у людей с ГЭРБ, вероятно, за счет антиоксидантного, противовоспалительного и цитопротекторного эффектов. В нашем исследовании в группе 1 статистически значимых изменений итогового балла по опроснику GerdQ выявлено не было, в отличие от группы 2, где было выявлено статистически значимое снижение итогового балла, что, вероятнее всего, связано с протективным воздействием Ребамипида.

ВЫВОДЫ

По данным литературы, под воздействием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса могут запускаться процессы трансдифференцировки мультипотентных стволовых клеток в базальном слое эпителия пищевода в цилиндрический эпителий, при этом экспрессия CDX2 может предшествовать экспрессии других кишечных маркеров в воспаленном пищеводном эпителии. Однако по результатам нашего исследования статистически значимых изменений в экспрессии CDX2 в обеих группах не было.

Повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и CD34 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после перенесенной холецистэктомии свидетельствует об усилении воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, что может быть связано с увеличением роли желчных кислот в повреждающем действии рефлюксата. Данные изменения требуют эндоскопического наблюдения за пациентами для ранней диагностики осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Назначение Ребамипида в сочетании с Омепразолом пациентам, перенесшим холецистэктомию, привело к статистически значимо меньшим уровням маркеров пролиферации и ангиогенеза в эпителии пищевода через 12 месяцев после операции по сравнению с пациентами, получавшими Омепразол в режиме монотерапии. Применение Ребамипида способствовало также снижению итогового балла по опроснику GerdQ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

2. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив 2020; 92(12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
3. Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. Педиатр. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. Т. 2. М.: Шико; 2011.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
6. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Неинвазивная диагностика инфекции Helicobacter pylori. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 17–22.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020; 37: 11–6. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16. EDN: QBJNZB.
8. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Филиппова В.Н. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. Фарматека. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. EDN: BSSWFX.
9. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Насыров Р.А. и др. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130.
10. Binato M., Fagundes R., Gurski R. et al. Immunohistochemical over expression of the p53 protein and Ki-67 (MIB-1) antigen in patients with GERD and chronic esophagitis. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010; 18(3): 236–43. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181c49134. PMID: 20414055.
11. Bray F., Balcaen T., Baro E. et al. Increased incidence of cholecystectomy related to gallbladder disease in France: Analysis of 807,307 cholecystectomy procedures over a period of seven years. J. Visc. Surg. 2019; 156: 209–15. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2018.12.003.
12. Debruyne P.R., Witek M., Gong L. et al. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylylcyclase C Through nuclear factor-kappaB and Cdx2 in human esophageal cells. Gastroenterology. 2006; 130: 1191–206.
13. Eda A., Osawa H., Satoh K. et al. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. J Gastroenterol. 2003; 38(1): 14–22. DOI: 10.1007/s005350300001. PMID: 12560917.
14. Fang Y., Li W., Chen X. P63 Deficiency and CDX2 Overexpression Lead to Barrett's-Like Metaplasia in Mouse Esophageal Epithelium. Dig Dis Sci. 2021; 66(12): 4263–73. DOI: 10.1007/s10620-020-06756-8. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33469811; PMCID: PMC8286978.
15. Green D.R. Cell death and the immune system: getting to how and why. Immunol Rev. 2017; 277: 4–8. DOI: 10.1111/imr.12553.
16. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. Gut Liver. 2016 ; 10(6): 910–6. DOI: 10.5009/gnl1553728.
17. Lunevicius R., Nzenwa I.C., Mesri M. A nationwide analysis of gallbladder surgery in England between 2000 and 2019. Surgery. 2022; 171: 276–84. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.025.
18. Kunsch S. et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients with a History of Cholecystectomy. Z Gastroenterol. 2009; 47: 744–8.
19. Schofer J.M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. J Emerg Med. 2010; 39(4): 406–10. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.090. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18722735.
20. Shabanzadeh D.M. The Symptomatic Outcomes of Cholecystectomy for Gallstones. J Clin Med. 2023; 12(5): 1897. DOI: 10.3390/jcm12051897. PMID: 36902684; PMCID: PMC10004100.
21. Shah Gilani S.N. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? J Am Coll Surg. 2017; 224(3): 319–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003
22. Shirah B.H., Shirah H.A., Zafar S.H., Albeladi K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2018; 22(1): 52–7. DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29536056; PMCID: PMC5845611.
23. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. Stem Cells. 2014; 32(6): 1380–9. DOI: 10.1002/stem.1661. PMID: 24497003; PMCID: PMC4260088.
24. Taddei A., Fabbroni V., Pini A. et al. Cyclooxygenase-2 and inflammation mediators have a crucial role in reflux-related esophageal histological changes and Barrett's esophagus. Dig Dis Sci. 2014; 59(5): 949–57. DOI: 10.1007/s10620-013-2975-4. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24357184.
25. Wasielica-Berger J., Rogalski P., Świdnicka-Siergiejko A. et al. Expression of VEGF, EGF, and Their Receptors in Squamous Esophageal Mucosa, with Correlations to Histological Findings and Endoscopic

Minimal Changes, in Patients with Different GERD Phenotypes. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(9): 5298. DOI: 10.3390/ijerph19095298. PMID: 35564692; PMCID: PMC9102479.
26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N. et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. Dig Dis Sci. 2010; 55(12): 3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-927.
27. Zhang H., Qu X., Wang N. et al. Expression and significance of CDX2, FXR, and TGR5 in esophageal cancer. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2022; 15(9): 354–63. PMID: 36237638; PMCID: PMC9547995.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipid: dokazatel'naya baza primeneniya v gastroenterologii. Terapevticheskiy arkhiv 2020; 92(12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455. (in Russian).
3. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii. [Clinical and functional features of the condition of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. Pediatr. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26. (in Russian).
4. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Pishchevod Barreta. T. 2. Moskva: Shiko Publ.; 2011. (in Russian).
5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian).
6. Uspenskij Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Neinvazivnaya diagnostika infektsii helicobacterpylori. [Noninvasive diagnosis of helicobacter pylori infection]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2020; 2(1): 17–22. (in Russian).
7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastroezofageal'nyy reflyuks: sovremennoye sostoyaniye problemy. [Duodenogastroesophageal reflux: current state of the problem]. Meditsinskiy alfavit. 2020; 37: 11–6. DOI 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16. EDN: QBJNZB. (in Russian).
8. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Filippova V.N. Duodenogastroezofageal'nyy reflyuks i patologiya biliarnogo trakta. [Duodenogastroesophageal reflux and pathology of the biliary tract]. Farmateka. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. EDN: BSSWFX. (in Russian).
9. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A. i dr. Osobennosti porazheniya pishchevoda pri postkholetsistektomicheskom sindrome. [Features of esophageal damage in postcholecystectomy syndrome]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 198(2): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. (in Russian).
10. Binato M., Fagundes R., Gurski R. et al. Immunohistochemical over expression of the p53 protein and Ki-67 (MIB-1) antigen in patients with GERD and chronic esophagitis. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010; 18(3): 236–43. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181c49134. PMID: 20414055.
11. Bray F., Balcaen T., Baro E. et al. Increased incidence of cholecystectomy related to gallbladder disease in France: Analysis of 807,307 cholecystectomy procedures over a period of seven years. J. Visc. Surg. 2019; 156: 209–15. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2018.12.003.
12. Debruyne P.R., Witek M., Gong L. et al. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylylcyclase C Through nuclear factor-kappaB and Cdx2 in human esophageal cells. Gastroenterology. 2006; 130: 1191–206.
13. Eda A., Osawa H., Satoh K. et al. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. J Gastroenterol. 2003; 38(1): 14–22. DOI: 10.1007/s005350300001. PMID: 12560917.
14. Fang Y., Li W., Chen X. P63 Deficiency and CDX2 Overexpression Lead to Barrett's-Like Metaplasia in Mouse Esophageal Epithelium. Dig Dis Sci. 2021; 66(12): 4263–73. DOI: 10.1007/s10620-020-06756-8. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33469811; PMCID: PMC8286978.
15. Green D.R. Cell death and the immune system: getting to how and why. Immunol Rev. 2017; 277: 4–8. DOI: 10.1111/imr.12553.
16. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. Gut Liver. 2016 ; 10(6): 910–6. DOI: 10.5009/gnl1553728.
17. Lunevicius R., Nzenwa I.C., Mesri M. A nationwide analysis of gallbladder surgery in England between 2000 and 2019. Surgery. 2022; 171: 276–84. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.025.
18. Kunsch S. et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients

with a History of Cholecystectomy. Z Gastroenterol. 2009; 47: 744–8.
19. Schofer J.M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. J Emerg Med. 2010; 39(4): 406–10. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.090. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18722735.
20. Shabanzadeh D.M. The Symptomatic Outcomes of Cholecystectomy for Gallstones. J Clin Med. 2023; 12(5): 1897. DOI: 10.3390/jcm12051897. PMID: 36902684; PMCID: PMC10004100.
21. Shah Gilani S.N. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? J Am Coll Surg. 2017; 224(3): 319–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003.
22. Shirah B.H., Shirah H.A., Zafar S.H., Albeladi K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2018; 22(1): 52–7. DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29536056; PMCID: PMC5845611.
23. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. Stem Cells. 2014; 32(6): 1380–9. DOI: 10.1002/stem.1661. PMID: 24497003; PMCID: PMC4260088.
24. Taddei A., Fabbroni V., Pini A. et al. Cyclooxygenase-2 and inflammation mediators have a crucial role in reflux-related esophageal histological changes and Barrett's esophagus. Dig Dis Sci. 2014; 59(5): 949–57. DOI: 10.1007/s10620-013-2975-4. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24357184.
25. Wasielica-Berger J., Rogalski P., Świdnicka-Siergiejko A. et al. Expression of VEGF, EGF, and Their Receptors in Squamous Esophageal Mucosa, with Correlations to Histological Findings and Endoscopic Minimal Changes, in Patients with Different GERD Phenotypes. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(9): 5298. DOI: 10.3390/ijerph19095298. PMID: 35564692; PMCID: PMC9102479.
26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N. et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. Dig Dis Sci. 2010; 55(12): 3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-927.
27. Zhang H., Qu X., Wang N. et al. Expression and significance of CDX2, FXR, and TGR5 in esophageal cancer. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2022; 15(9): 354–63. PMID: 36237638; PMCID: PMC9547995.