



Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, О.В. Перетяtko

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинические проявления и показатели оксидативного стресса у пациентов с различными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Дизайн: одномоментное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 119 пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ: неэрозивной рефлюксной болезнью (n = 42); эрозивным эзофагитом в стадии А-В (n = 27); эрозивным эзофагитом в стадии С-Д (n = 24) и пищеводом Барретта (n = 26). Всем больным проводили увеличительную и узкоспектральную эндоскопию пищевода с забором биоптатов. Методом иммуноферментного анализа определяли в биоптатах и крови всех пациентов концентрации малонового диальдегида (МДА), каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гистологическое исследование биоптатов пищевода было выполнено при подозрении на пищевод Барретта у 29 человек.

Результаты. Жалобы на дисфагию и одиофагию наблюдали только у пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта. Изжога периодичностью 3 раза в неделю и больше регистрировалась в 2 раза чаще у больных эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта, чем у лиц с неэрозивной рефлюксной болезнью и эзофагитом А-В.

У пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта в сравнении с больными неэрозивной рефлюксной болезнью и эзофагитом А-В в биоптатах пищевода концентрация МДА превалировала в 2,2–3,6 раза (p < 0,001), тогда как СОД и каталаза повышались в 1,5 раза (p < 0,01 и p < 0,03 соответственно). В сыворотке крови отмечались аналогичные, но менее выраженные изменения.

Заключение. Мы обнаружили более выраженную клиническую манифестацию у больных эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта. Продемонстрированное нами повышение концентрации МДА в биоптатах пищевода и крови у пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта позволяет предполагать, что оксидативный стресс является маркером неблагоприятного течения ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, оксидативный стресс.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Тонких Ю.Л. — клинический осмотр пациентов, участие в написании статьи; Каспаров Э.В. — подготовка литературной справки для интерпретации исследований; Васютин А.В. — методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация результатов лабораторных исследований, математическая обработка материала, участие в написании статьи; Перетяtko О.В. — проведение лабораторных исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Перетяtko О.В. Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39



Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease

V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, E.V. Kasparov, A.V. Vasyutin, O.V. Peretyatko

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: To study the clinical manifestations and oxidative stress parameters in patients with various variants of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Study Design: Cross-sectional comparative study.

Materials and Methods. We examined 119 patients with various clinical variants of GERD: non-erosive reflux disease (n = 42); stage A-B erosive esophagitis (n = 27); stage C-D erosive esophagitis (n = 24), and Barrett esophagus (n = 26).

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, заместитель директора ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН по научно-организационной работе. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: clinic@impn.ru

(Окончание на с. 35.)

All patients underwent magnified and narrow-band esophagus endoscopy with biopsy. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure malondialdehyde (MDA), catalase and superoxide dismutase (SOD) concentration in biopsy samples and blood of all patients. Esophagus biopsy samples were examined histochemically in 29 patients with suspected Barrett esophagus.

Study Results. Only patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus complained of dysphagia and odynophagia. Epigastric burning (at least 3 times a week) was recorded twice more often in patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus compared to patients with non-erosive reflux disease and stage A-B esophagitis.

In patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus, MDA concentration in esophagus biopsy samples was 2.2–3.6 times higher ($p < 0.001$), whereas SOD and catalase levels were 1.5 times higher ($p < 0.01$ and $p < 0.03$, respectively) vs patients with non-erosive reflux disease and stage A-B esophagitis. Blood serum demonstrated similar, but less marked changes.

Conclusion. We have found out a more marked clinical manifestation in patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus. The demonstrated increase in MDA level in esophagus biopsy samples and blood of patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus makes it possible to assume that the oxidative stress is a marker of unfavourable course of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, lipid peroxidation, antioxidant protection, oxidative stress.

Contributions: Tsukanov, V.V. — study design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Tonkikh, Yu.L. — clinical examination of patients, text of the article; Kasparov, E.V. — review of references for study interpretation; Vasyutin, A.V. — administration of laboratory tests and interpretation of laboratory test results, mathematical processing of materials, text of the article; Peretyatko, O.V. — laboratory tests.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Peretyatko O.V. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39

ВВЕДЕНИЕ

Реальная возможность уменьшить смертность от рака пищеварительного тракта заключается в своевременной диагностике, лечении и профилактике предраковых изменений. В настоящее время все крупные международные клинические рекомендации утверждают, что пищевод Барретта (ПБ) является предраковым заболеванием пищевода [1–3]. Многократно более высокий риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ подтверждается в когортных исследованиях при пролонгированном наблюдении [4, 5].

Однако попытки установить биологические маркеры, определяющие уровень риска канцерогенеза у лиц с ПБ, до сих пор не привели к осязаемым результатам [6]. Несмотря на то что место оксидативного стресса в патогенезе рака пищеварительной системы не вызывает сомнений [7], конкретные исследования результатов свободнорадикального окисления у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) являются единичными [8]. В этой связи уточнение характера изменений в показателях малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантных ферментов при различных формах ГЭРБ является, безусловно, актуальным.

Цель исследования: изучить особенности показателей МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с различными вариантами ГЭРБ.

Дизайн исследования. Представлены результаты одномоментного сравнительного исследования продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови и биоптатах дистальной части пищевода у 119 пациентов с четырьмя клиническими вариантами ГЭРБ: неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), эрозивной ГЭРБ на стадиях А-В и С-D и пищеводом Барретта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 119 пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ, среди которых были 61 мужчина и 58 женщин. Средний возраст пациентов составил $44,5 \pm 1,7$ года. НЭРБ была диагностирована у 42 человек (19 мужчин и 23 женщины; средний возраст — $45,6 \pm 2,3$ года), эзофагит в стадии А-В — у 27 лиц (14 мужчин и 13 женщин; средний возраст — $43,2 \pm 2,1$ года), эзофагит в стадии С-D — у 24 больных (13 мужчин и 11 женщин; средний возраст — $41,6 \pm 2,5$ года), ПБ — у 26 пациентов (15 мужчин и 11 женщин; средний возраст — $46,3 \pm 2,7$ года).

Клиническую симптоматику всех 119 пациентов изучали на основании стандартных анкет; пациентам проводили увеличительную и узкоспектральную эндоскопию пищевода на аппаратах GIF-XP190N, совместимых с системой EVIS EXERA III компании Olympus. У всех пациентов брали венозную кровь и биоптаты пищевода для определения содержания МДА, каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гистологическое исследование биоптатов пищевода было выполнено при подозрении на ПБ у 29 человек.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно рекомендациям Монреальского консенсуса [9]. Для диагностики эзофагита применяли лос-анджелесскую классификацию [10]. ПБ диагностировали на основании данных эндоскопии и морфологического исследования как участок цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода (кишечной метаплазии), расположенный проксимальнее зоны пищеводно-желудочного перехода, имеющий длину не менее 1 сантиметра [1].

Критерии исключения из исследования: выраженная хроническая патология различных органов и систем, новообразования, инфекционные заболевания, перенесенные в течение последних 6 месяцев, дисплазия пищевода.

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Перетьятко Ольга Викторовна — к. м. н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3723-2874. <http://orcid.org/0000-0003-1142-3933>. E-mail: peretyatko@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 34.)

Для определения содержания МДА, СОД и каталазы биоптаты пищевода гомогенизировали в 0,05% трис-HCl-буфере (рН = 7,8). Гомогенат центрифугировали 10 минут при 1000 g; полученный супернатант вторично центрифугировали 10 минут при 14000 g. Приготовленную надосадочную жидкость использовали для определения биохимических показателей [11, 12]. Венозную кровь для определения МДА, СОД и каталазы забирали у пациентов из локтевой вены с 8 до 9 часов утра натощак и распределяли в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем). Концентрацию МДА, СОД и каталазы в биоптатах пищевода и крови определяли методом ИФА на анализаторе «СтатФакс-3000» с помощью наборов Cloud-Clone Corp., США.

Пациентов обследовали с разрешения этического комитета ФГБНУ НИИ МПС (Протокол № 11 от 11.11.2016) и в соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях.

Результаты оценивали согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0). Для количественных показателей выборку описывали с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде первого и третьего квартилей (C_{25} и C_{75}). Статистическую значимость

различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы проанализировали анамнестические данные и частоту симптомов у пациентов с различными вариантами ГЭРБ. Длительность заболевания была отчетливо более высокой у пациентов с ПБ по сравнению с больными НЭРБ и эзофагитом стадии А-В. Анамнез заболевания более 10 лет отмечался у 2/3 пациентов с ПБ и только у 1/5 пациентов с НЭРБ и эзофагитом стадии А-В (табл. 1).

Частота еженедельной изжоги и отрыжки не имела существенных различий у пациентов с НЭРБ, эзофагитом и ПБ. Жалобы на дисфагию и одинофагию наблюдали только у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ (табл. 2). При более подробном анализе было установлено, что частота изжоги 3 раза в неделю и больше регистрировалась в 2 раза чаще у больных эзофагитом С-D и ПБ, чем у лиц с НЭРБ и эзофагитом А-В (табл. 3).

Мы обнаружили, что в биоптатах из слизистой пищевода содержание МДА значительно повышалось у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ. Концентрация МДА у лиц с ПБ была в 3,6 раза выше, чем у пациентов с НЭРБ, а СОД и каталаза повышались в 1,5 раза (табл. 4). Это свидетельствовало о наличии выраженного оксидативного стресса у пациентов с предраковыми изменениями в пищеводе.

В сыворотке крови регистрировались аналогичные, но менее выраженные изменения. Содержание МДА у больных

Таблица 1 / Table 1

Длительность заболевания у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

Duration of disease in patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, n (%)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Длительность заболевания / Duration of disease		
	менее 5 лет / less than 5 years	от 5 до 10 лет / 5 to 10 years	более 10 лет / more than 10 years
НЭРБ / NERD (n = 42)	19 (45,2)	15 (35,7)	8 (19,0)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	10 (37,0)	11 (40,7)	6 (22,2)
Эзофагит С-D / Stage C-D esophagitis (n = 24)	5 (20,8)	11 (45,8)	8 (33,3)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	3 (11,5)	8 (30,8)	15 (57,7)
ОШ; 95%-ный ДИ; p_{1-2} / OR; 95% CI; p_{1-2}	1,38; 0,52–3,66; 0,67	0,81; 0,30–2,15; 0,87	0,81; 0,26–2,59; > 0,9
ОШ; 95%-ный ДИ; p_{1-3} / OR; 95% CI; p_{1-3}	2,94; 0,96–9,02; 0,09	0,66; 0,24–1,80; 0,58	0,48; 0,16–1,46; 0,32
ОШ; 95%-ный ДИ; p_{1-4} / OR; 95% CI; p_{1-4}	5,57; 1,56–19,91; 0,009	1,23; 0,44–3,41; 0,88	0,18; 0,06–0,53; 0,003
ОШ; 95%-ный ДИ; p_{2-3} / OR; 95% CI; p_{2-3}	2,13; 0,63–7,18; 0,3	0,82; 0,28–2,43; > 0,9	0,59; 0,18–1,96; 0,57
ОШ; 95%-ный ДИ; p_{2-4} / OR; 95% CI; p_{2-4}	4,03; 1,04–15,68; 0,07	1,52; 0,50–4,59; 0,64	0,22; 0,07–0,72; 0,02
ОШ; 95%-ный ДИ; p_{3-4} / OR; 95% CI; p_{3-4}	1,89; 0,44–8,22; 0,61	1,85; 0,60–5,74; 0,42	0,38; 0,12–1,18; 0,15

Примечания.

- Здесь и в таблицах 2 и 3: уровень достоверности определен при помощи отношения шансов.
- Здесь и в таблицах 2 и 3: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДИ — доверительный интервал, НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ОШ — отношение шансов.

Notes.

- Here and tables 2, 3: the confidence level was found using odds ratio.
- Here and tables 2, 3: GERD — gastroesophageal reflux disease, CI — confidence interval, NERD — non-erosive reflux disease, OR — odds ratios.

Таблица 2 / Table 2

Частота пищеводных симптомов у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

Rate of esophageal symptoms in patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, n (%)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Симптомы / Symptoms			
	еженедельная изжога / weekly epigastric burning	отрыжка / belching	дисфагия / dysphagia	одинофагия / odynophagia
НЭРБ / NERD (n = 42)	42 (100,0)	29 (69,0)	0	0
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	22 (81,5)	20 (74,1)	0	0
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	19 (79,2)	17 (70,8)	6 (25,0)	6 (25,0)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	22 (84,6)	19 (73,1)	6 (23,1)	6 (23,1)
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₁₋₂ / OR; 95% CI; p ₁₋₂	20,78; 1,10–392,95; 0,02	0,80; 0,28–2,30; 0,86	–	–
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₁₋₃ / OR; 95% CI; p ₁₋₃	23,97; 1,26–455,44; 0,01	0,94; 0,32–2,73; 0,9	0,03; 0,00–0,63; 0,003	0,03; 0,00–0,63; 0,003
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₁₋₄ / OR; 95% CI; p ₁₋₄	17,00; 0,88–330,07; 0,04	0,84; 0,29–2,43; > 0,9	0,04; 0,00–0,69; 0,005	0,04; 0,00–0,69; 0,005
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₂₋₃ / OR; 95% CI; p ₂₋₃	1,15; 0,31–4,36; 0,88	1,17; 0,35–3,88; > 0,9	0,05; 0,00–0,98; 0,02	0,05; 0,00–0,98; 0,02
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₂₋₄ / OR; 95% CI; p ₂₋₄	0,82; 0,21–3,24; > 0,9	1,05; 0,32–3,45; 0,82	0,06; 0,00–1,08; 0,03	0,06; 0,00–1,08; 0,03
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₃₋₄ / OR; 95% CI; p ₃₋₄	0,71; 0,18–2,83; 0,89	0,90; 0,27–2,98; 0,89	1,11; 0,32–3,89; 0,86	1,11; 0,32–3,89; 0,86

Таблица 3 / Table 3

Частота изжоги у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

Rate of epigastric burning in patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, n (%)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Частота изжоги / Epigastric burning		
	1 раз в неделю / once a week	2 раза в неделю / 2 times a week	3 раза в неделю и чаще / 3 and more times a week
НЭРБ / NERD (n = 42)	21 (50,0)	13 (31,0)	8 (19,0)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	11 (40,7)	6 (22,2)	5 (18,5)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	3 (12,5)	6 (25,0)	10 (41,7)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	4 (15,4)	7 (26,9)	11 (42,3)
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₁₋₂ / OR; 95% CI; p ₁₋₂	1,43; 0,55–3,75; 0,61	1,51; 0,51–4,49; 0,61	1,01; 0,30–3,34; 0,79
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₁₋₃ / OR; 95% CI; p ₁₋₃	6,14; 1,71–22,05; 0,005	1,30; 0,43–3,92; 0,82	0,34; 0,11–1,01; 0,09
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₁₋₄ / OR; 95% CI; p ₁₋₄	5,00; 1,54–16,20; 0,009	1,19; 0,41–3,43; > 0,9	0,33; 0,11–0,97; 0,07
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₂₋₃ / OR; 95% CI; p ₂₋₃	4,28; 1,10–16,64; 0,052	0,86; 0,25–3,01; > 0,9	0,34; 0,10–1,15; 0,13
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₂₋₄ / OR; 95% CI; p ₂₋₄	3,48; 0,99–12,30; 0,08	0,79; 0,23–2,65; > 0,9	0,33; 0,10–1,10; 0,11
ОШ; 95%-ный ДИ; p ₃₋₄ / OR; 95% CI; p ₃₋₄	0,81; 0,18–3,71; > 0,9	0,91; 0,27–3,12; 0,87	0,98; 0,32–2,94; 0,81

с ПБ повышалось в 3,1 раза, а концентрация СОД и каталазы — в 1,4 раза (табл. 5). Это позволило считать, что оксидативный стресс был более выражен в слизистой пищевода по сравнению с показателями в сыворотке крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует заметить, что существует точка зрения, согласно которой клиническая симптоматика у пациентов с ПБ не имеет специфических особенностей [13]. Мы получили

Показатели малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке пищевода у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нг/мл (Me, C₂₅-C₇₅)
Malondialdehyde and antioxidative enzymes concentration in esophageal mucosa of patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, ng/mL (Me, C₂₅-C₇₅)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Показатели / Parameters		
	малоновый диальдегид / malondialdehyde	супероксиддисмутаза / superoxide dismutase	каталаза / catalase
НЭРБ / NERD (n = 42)	68,4 (46–81,2)	1,1 (0,6–1,7)	1,0 (0,72–1,3)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	87,4 (62–186)	1,2 (0,9–1,8)	1,2 (0,9–1,6)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	194 (148–276)	1,4(1,1–2,3)	1,4 (1,1–2,1)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	245 (171–341)	1,7 (1,3–2,5)	1,5 (1,2–2,4)
p ₁₋₂	0,1	0,6	0,2
p ₁₋₃	< 0,001	0,2	0,04
p ₁₋₄	< 0,001	0,01	0,03

Примечания.

1. Здесь и в таблице 5 статистическую значимость различий рассчитывали с помощью критерия Манна — Уитни.

2. Здесь и в таблице 5: НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь.

Notes.

1. Here and table 5: statistical significance of differences was calculated using Mann-Whitney test.

2. Here and table 5: NERD — non-erosive reflux disease.

Показатели малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов в крови у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нг/мл (Me, C₂₅-C₇₅)
Malondialdehyde and antioxidative enzymes concentration in blood of patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, ng/mL (Me, C₂₅-C₇₅)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Показатели / Parameters		
	малоновый диальдегид / malondialdehyde	супероксиддисмутаза / superoxide dismutase	каталаза / catalase
НЭРБ / NERD (n = 42)	59,6 (41–76,4)	1,0 (0,5–1,4)	0,9 (0,5–1,2)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	76,3 (57–121)	1,1 (0,7–1,6)	1,0 (0,7–1,4)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	152 (116–238)	1,3(1,0–1,9)	1,2 (0,9–1,7)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	187 (136–271)	1,4 (1,1–2,3)	1,3 (1,0–1,9)
p ₁₋₂	0,2	0,7	0,5
p ₁₋₃	< 0,001	0,3	0,1
p ₁₋₄	< 0,001	0,04	0,06

другие результаты, указывающие на статистически значимо более высокую частоту изжоги — 3 раза в неделю, дисфагии и одинофагии у больных с метаплазией в пищеводе в сравнении с лицами с НЭРБ и пациентами с эзофагитом в стадии А-В. Подобные результаты мы ранее отмечали в других наших работах [14–16].

В настоящее время активно обсуждаются различные аспекты предраковых изменений в пищеводе [17, 18]. Ведется активный поиск различных биомаркеров для стратификации риска аденокарциномы пищевода [6]. Мнение об участии оксидативного стресса в развитии патологии сейчас является общепринятым [19]. Один из продуктов

перекисного окисления липидов, МДА, обладает токсическим действием на митохондрии, плазматические мембраны, эндоплазматический ретикулум и пероксисомы, что, в свою очередь, активирует воспаление и провоцирует развитие рака.

Цитотоксическое действие МДА в настоящее время является хорошо документированным [20], но эти идеи до сих пор не применяются для понимания канцерогенеза в пищеводе. Вместе с тем повышение эффективности профилактики аденокарциномы пищевода возможно при определении факторов, влияющих на прогрессирование метаплазии в дисплазию и рак [21]. В то же время недостаточно работ, изучающих роль свободнорадикального окисления при ГЭРБ [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обнаружили увеличение длительности течения заболевания и более выраженную клиническую манифестацию у больных эзофагитом стадии С-D и ПБ. С нашей точки зрения, большое значение имеет продемонстрированное нами повышение концентрации МДА в биоптатах пищевода и крови у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ. Очевидно, что пациенты с верифицированным оксидативным стрессом нуждаются в наиболее активном диспансерном наблюдении и дополнительных лечебно-профилактических мероприятиях. С нашей точки зрения, МДА можно применять в качестве биомаркера повышенного риска канцерогенеза в пищеводе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. et al. *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus*. *Gut*. 2014; 63(1): 7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
2. Weusten B., Bisschops R., Coron E. et al. *Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement*. *Endoscopy*. 2017; 49(2): 191–8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
3. Sharma P., Shaheen N.J., Katzka D. et al. *AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review*. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 760–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.051
4. Coleman H.G., Xie S.-H., Lagergren J. *The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma*. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 390–405. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.046
5. Cook M.B., Coburn S.B., Lam J.R. et al. *Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's esophagus cohort*. *Gut*. 2018; 67(3): 418–529. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312223
6. Souza R.F., Spechler S.J. *Advances in Biomarkers for Risk Stratification in Barrett's Esophagus*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 105–15. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.007
7. Gentile F., Arcaro A., Pizzimenti S. et al. *DNA damage by lipid peroxidation products: implications in cancer, inflammation and autoimmunity*. *AIMS Genet.* 2017; 4(2): 103–37. DOI: 10.3934/genet.2017.2.103
8. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X. et al. *In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38*. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020; 318(3): G464–78. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
10. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification*. *Gut*. 1999; 45(2): 172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
11. Gregg J.H. *Centrifugal homogenizer*. *Science*. 1965; 150(3704): 1739–40. DOI: 10.1126/science.150.3704.1739
12. Singh K., Gupta A., Buchner A.-J. et al. *Analysis of centrifugal homogenization and its applications for emulsification & mechanical cell lysis*. *J. Colloid. Interface Sci.* 2019; 547: 127–35. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.03.036
13. Eluri S., Shaheen N.J. *Barrett's esophagus: diagnosis and management*. *Gastrointest. Endosc.* 2017; 85(5): 889–903. DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.007
14. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В. и др. *Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири*. *Терапевтический архив*. 2013; 85(1): 62–5. [Butorin N.N., Bichurina T.B., Tsukanov V.V. et al. *The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013; 85(1): 62–5. (in Russian)]
15. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В. и др. *Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования*. *Терапевтический архив*. 2014; 86(2): 23–6. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V. et al. *Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: Results of a 5-year prospective study*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(2): 23–6. (in Russian)]
16. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В. и др. *Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста*. *Терапевтический архив*. 2016; 88(2): 28–32. [Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Onuchina E.V. et al. *The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 88(2): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688228-32
17. Moayyedi P., El-Serag H.B. *Current Status of Chemoprevention in Barrett's Esophagus*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 117–30. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.008
18. Cook M.B., Thrift A.P. *Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 1–26. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.001
19. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T.D., Tew K.D. *Oxidative Stress in Cancer*. *Cancer Cell*. 2020; 38(2): 167–97. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001
20. Tsikas D. *Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges*. *Anal. Biochem.* 2017; 524: 13–30. DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021
21. Que J., Garman K.S., Souza R.F. et al. *Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus*. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 349–64.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.072

Поступила / Received: 15.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.06.2021