



Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

А.А. Макушина*, А.С. Трухманов, А.Б. Пономарев, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, П.Г. Ермишина, В.А. Миронова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние комплексной терапии (ингибитор протонной помпы + ребамипид) на морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода и клинические проявления у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, которые были рандомизированы на две группы: основную, получавшую комплексную терапию ингибитором протонной помпы омепразолом (20 мг в сутки) в сочетании с ребамипидом (300 мг в сутки); и группу сравнения, которая получала монотерапию омепразолом (20 мг в сутки). Продолжительность курса терапии составила 4 недели. Все методы обследования проводились до и после лечения. Для оценки морфофункциональных показателей слизистой оболочки пищевода было проведено стандартное гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода путем окраски гематоксилином и эозином, межклеточные пространства оценивались при помощи морфометрии. Изменения плотных контактов оценивались по экспрессии белков плотных контактов — клаудина-1, -4 и окклюдина методом иммуногистохимии. Наличие и выраженность симптомов оценивались с применением балльной шкалы Лайкерта.

Результаты. В группе комплексной терапии после лечения отмечалось снижение выраженности изжоги ($p < 0,001$) и отрыжки ($p = 0,004$). Симптомы изжоги отсутствовали или были слабо выражены у 63,7 % пациентов, отрыжки — у 72,4 %. В группе сравнения было выявлено статистически значимое уменьшение изжоги ($p < 0,001$), однако у 53 % пациентов сохранялась умеренная или значительно выраженная изжога. При анализе морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода в группе комбинированной терапии после лечения отмечалось значительное снижение эозинофильной инфильтрации ($p = 0,030$). При оценке экспрессии белков плотных контактов после лечения отмечено повышение экспрессии окклюдина в обеих группах, имеющее достоверное отличие в группе монотерапии ингибитором протонной помпы ($p = 0,046$).

Заключение. Применение комбинированной терапии в составе ингибитора протонной помпы и ребамипида является безопасным лечебным подходом, способным приводить к значительному улучшению симптомов у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Комплексная терапия привела к значительному уменьшению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода. В обеих группах выявлено повышение экспрессии окклюдина, отвечающего за целостность межклеточных контактов. Для окончательного подтверждения клинической эффективности комбинированной терапии необходимы дополнительные клинические исследования с увеличенной выборкой и длительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, неэрозивная рефлюксная болезнь, эпителиопротективная терапия, белки плотных контактов

Для цитирования: Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А., Ивашкин В.Т. Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>

The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease

Anastasiia A. Makushina*, Alexander S. Trukhmanov, Andrey B. Ponomarev, Olga A. Storonova, Anna V. Paraskevoval, Polina G. Ermishina, Victoria A. Mironova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the effect of combined therapy with a proton pump inhibitor and rebamipide on clinical manifestations and morphofunctional changes in the esophageal mucosa in patients with non-erosive reflux disease.

Materials and methods. The study included 39 patients with non-erosive reflux disease randomized into the main group (omeprazole 20 mg/day + rebamipide 300 mg/day) and the comparison group (omeprazole 20 mg/day). The duration of treatment was 4 weeks. Histological examination of esophageal mucosa biopsies (hematoxylin-eosin staining), morphometry of intercellular spaces, and immunohistochemical assessment of tight junction protein expression (claudin-1, -4, occludin) were performed. Symptoms were evaluated using the Likert scale.

Results. The combined therapy group showed significant reductions in heartburn severity ($p < 0.001$) and belching ($p = 0.004$), with absent/mild symptoms in 63.7 and 72.4 % of patients, respectively. In the proton pump inhibitor monotherapy group, 53 % of patients retained moderate or severe heartburn. Morphologically, the combined group demonstrated reduced eosinophilic infiltration ($p = 0.030$). Occludin expression increased in both groups but reached statistical significance only in the monotherapy group ($p = 0.046$).

Conclusion. The combined therapy with proton pump inhibitor and rebamipide improves symptoms and morphological outcomes in non-erosive reflux disease. Increased occludin expression suggests restored integrity of intercellular junctions. Further studies with larger cohorts and extended follow-up are needed to confirm these findings.

Keywords: proton pump inhibitors, non-erosive reflux disease, epithelial protective therapy, tight junction proteins

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevoval A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A., Ivashkin V.T. The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищевода-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса [1]. Современные данные указывают, что распространенность ГЭРБ в мире достигает 13,98 % [2], при этом большинство случаев приходится на неэрозивную форму заболевания, которая характеризуется симптомами, снижающими качество жизни, при отсутствии эрозий в пищеводе на фоне отмены антисекреторной терапии [3]. Помимо высокой заболеваемости, актуальность проблемы ГЭРБ в клинической практике обусловлена ростом рефрактерных к проводимой антисекреторной терапии случаев заболевания [4, 5].

Слизисто-эпителиальный барьер служит основным защитным фактором слизистой оболочки (СО) пищевода от повреждающего воздействия рефлюктата. Ключевым элементом эпителиального барьера являются плотные контакты апикальной части цитоплазматической мембраны. Обеспечивая прочную механическую связь клеток и осуществляя контроль транспортировки веществ по межклеточным пространствам, они регулируют целостность и проницаемость СО. К белкам плотных контактов относятся клаудины, окклюдин, молекулы адгезии и белок

запирающей зоны (*zonula occludens*) [6, 7]. В ряде исследований было показано, что патологическое воздействие рефлюктата на СО пищевода вызывает расширение межклеточных пространств и снижение экспрессии белков плотных контактов на мембране эпителиоцитов. Данные изменения приводят к повышению проницаемости СО пищевода и, как следствие, к проникновению желудочного содержимого в более глубокие слои пищевода, где происходит развитие и поддержание хронического воспалительного процесса, а также активация афферентных ноцирецепторов, что приводит к возникновению симптомов [8–14]. Таким образом, повышение эпителиальной проницаемости лежит в основе развития и прогрессирования заболевания, а также возникновения симптомов у пациентов с ГЭРБ [15].

Ревамипид — эпителиопротективный препарат, который широко применяется в лечении и предотвращении повреждений желудка, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами и инфекцией *Helicobacter pylori* [16, 17]. Основные механизмы противовоспалительного и цитопротективного действия ревамипида включают стимуляцию синтеза простагландинов через экспрессию циклооксигеназы-2, индукцию секреции слизи, нейтрализацию свободных радикалов, ингибирование активации нейтрофилов, а также подавление продукции цитокинов лейкоцитами и клетками

эпителии желудка [18–21]. Ряд работ посвящен изучению эпителиопротективного эффекта ребамипида на СО пищевода. В исследовании T.G. Gweon et al. [8] изучалось влияние комплексной терапии, состоящей из ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ребамипида, на экспрессию белков плотных контактов в СО пищевода у крыс с индуцированной ГЭРБ. Результаты показали, что уровни экспрессии клаудина-3 и клаудина-4 были значительно выше в группе животных, получавших комбинацию ИПП и ребамипида, по сравнению с группой, получавшей только ИПП, и контрольной группой.

В исследовании S.M. Yoon et al. [22] принимали участие 139 пациентов с ГЭРБ, в том числе 50 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), которые были разделены на две группы. Одна группа на протяжении 8 недель получала комбинированную терапию с ИПП и ребамипидом, вторая — ИПП и плацебо. Согласно полученным результатам, через 8 недель лечения у пациентов с НЭРБ, получавших комплексную терапию, наблюдалось статистически значимое снижение количества лимфоцитов, а также уменьшение размеров межклеточных пространств в эпителии пищевода по сравнению с группой, принимавшей ИПП и плацебо. Таким образом, повышение барьерной функции эпителиальных клеток через регуляцию экспрессии и локализации белков плотных контактов является потенциальной мишенью для достижения длительной ремиссии у пациентов с НЭРБ.

Комбинированная эпителиопротективная и кислотоснижающая терапия представляет собой перспективный подход для улучшения барьерной функции СО пищевода, облегчения симптомов и достижения длительной ремиссии за счет воздействия на основные звенья патогенеза заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное рандомизированное проспективное однокцентровое исследование проводилось на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Участие в исследовании предлагалось пациентам от 18 до 75 лет с диагнозом «неэрозивная рефлюксная болезнь». Диагнозы были подтверждены при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточной рН-импедансометрии.

Критериями, не позволяющими включить пациента в исследование, являлись: возраст < 18 лет, беременность, осложненные формы ГЭРБ, сопутствующие заболевания пищевода (эозинофильный эзофагит, инфекционный эзофагит, ахалазия кардии и кардиоспазм, склеродермия), тяжелые сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек 4–5-й ст.; хроническая сердечная недостаточность выше III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

(New York Heart Association, NYHA); хроническая обструктивная болезнь легких выше 3-й ст. по классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD); психиатрические заболевания, онкологические заболевания.

Пациенты исключались из исследования в случае: добровольного подписанного пациентом отзыва согласия на участие в исследовании; беременности; нежелательного явления, связь которого с приемом исследуемого препарата классифицирована как определенная, вероятная или возможная; если пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое может повлиять на исследуемые параметры эффективности; нарушения протокола, которое, по мнению исследователя, является значимым для результатов клинического исследования.

Методом простой рандомизации (с помощью генератора случайных чисел) пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В основной группе пациенты получали комбинированную терапию: 20 мг омепразола (ОМЕЗ®; «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) и 300 мг ребамипида (Ребагит®; PRO.MED.CS Praha, a.s., Чешская Республика) в сутки в течение 4 недель. Участники контрольной группы получали монотерапию омепразолом (ОМЕЗ®; «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) в дозировке 20 мг ежедневно в течение 4 недель.

Для оценки влияния терапии на морфофункциональное состояние пищевода в представленных группах пациентов до начала терапии и после окончания лечения была проведена ЭГДС с прицельным забором материала для гистологического исследования из СО дистального отдела пищевода на 2 см выше кардиоэзофагеального перехода. Была проведена четырехквadrантная биопсия (по передней, задней, правой и левой стенкам пищевода). Образцы биоптатов размещены в 10%-ном нейтральном формалине и залиты в парафин. С каждого блока готовились серийные парафиновые срезы (в количестве не менее 22) толщиной 4–5 микрон. Срезы фиксировали на предметные стекла, покрытые адгезивом. Степень микроскопического поражения оценивалась в биоптате с наиболее выраженными воспалительными изменениями с использованием стандарта применения гистологических маркеров при оценке микроскопических повреждений СО пищевода пациентов с ГЭРБ — «The Esohisto project», опубликованного в 2009 г. и дополненного в 2011 г. международно независимой группой врачей-патологов [23, 24].

Иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводились на депарафинированных срезах толщиной 4–5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES-слоем. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к клаудину-1, -4 и окклюдину (Servicebio Technology Ltd., Бельгия). Для визуализации места связывания антитела с антигеном использовали пероксидазу

хрена, в присутствии субстрата — перекиси водорода — и колориметрического реактива с 3,3-диаминобензидином. Результаты ИГХ-исследования оценивались по общепринятой методике в баллах полуколичественным методом в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции проводилась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20 % окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40 % окрашенных клеток; 6 баллов — более 40 % окрашенных клеток. Экспрессия белков плотных контактов оценивалась по мембранному окрашиванию.

Оценка жалоб проводилась с применением балльной шкалы Лайкерта, чтобы обеспечить стандартизированный подход оценки имеющихся жалоб. Пациенту было предложено оценить частоту и тяжесть каждого из симптомов ГЭРБ (изжога, боль за грудиной, регургитация, отрыжка) с градацией

от 1 до 5, где: «1» — симптом отсутствует; «2» — симптом слабовыраженный, его можно не замечать, если не думать об этом; «3» — симптом умеренно выраженный; «4» — симптом значительно выраженный; «5» — симптом постоянный, нарушает ежедневную активность.

Подписанные добровольные информированные согласия были получены от каждого пациента. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике Сеченовского Университета (выписка из протокола № 03-23 от 16.02.2023).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели,

Таблица 1. Исходные характеристики клинической картины до лечения согласно опроснику Лайкерта

Table 1. Baseline symptom severity distribution between groups according to Likert scale

Показатели <i>Symptom</i>	Категории <i>Category</i>	Терапия <i>Therapy</i>		<i>p</i>
		Группа сравнения <i>Control group</i>	Основная группа <i>Main group</i>	
Изжога <i>Heartburn</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,351
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	0 (0,0 %)	3 (13,6 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	5 (22,7 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	8 (47,1 %)	7 (31,8 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	4 (23,5 %)	7 (31,8 %)	
Регургитация <i>Regurgitation</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	12 (70,6 %)	17 (77,3 %)	0,812
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	1 (5,9 %)	1 (4,5 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	2 (11,8 %)	1 (4,5 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	2 (11,8 %)	2 (9,1 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
Отрыжка <i>Belching</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	10 (58,8 %)	6 (27,3 %)	0,351
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	2 (11,8 %)	4 (18,2 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	8 (36,4 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	1 (5,9 %)	3 (13,6 %)	
Боль за грудиной <i>Chest pain</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	17 (100,0 %)	21 (95,5 %)	1,000
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	

выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна — Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t -критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование 39 пациентов с диагнозом НЭРБ 30,8 % составили женщины

($n = 12$) и 69,2 % — мужчины ($n = 27$). Средний возраст пациентов — $40,21 \pm 12,47$ года. Все участники при помощи метода простой рандомизации были подразделены на две группы — основную и контрольную. В соответствии с распределением была назначена схема лечения. Основная группа состояла из 22 пациентов, которые получали комбинированную терапию ИПП и ребамипидом в течение 4 недель. Контрольная группа включала 17 пациентов, получавших монотерапию ИПП в течение 4 недель. Длительность симптомов участников исследования в среднем составила 48 (12; 99) месяцев. Таблица 1 демонстрирует исходные характеристики клинической картины двух групп согласно опроснику Лайкерта; показатели однородные, статистически значимой разницы между группами не выявлено. При сравнительном анализе гистологических и иммуногистохимических показателей между группами до лечения достоверной разницы также не было выявлено ($p > 0,05$). В течение периода исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений. Статистический анализ проводился по фактически полученному вмешательству (per protocol).

Оценка динамики симптомов на фоне лечения

Согласно опроснику Лайкерта при анализе симптома «изжога» по окончании курса лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение ($p < 0,001$). Однако при сравнении результатов лечения между группами статистически

Таблица 2. Выраженность симптома «изжога» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта
Table 2. Heartburn severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

Терапия <i>Therapy</i>	Градация симптома <i>Symptom severity grade</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		p
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)	<0,001*
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	0 (0,0 %)	5 (29,4 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	7 (41,2 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	8 (47,1 %)	2 (11,8 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	4 (23,5 %)	0 (0,0 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	0 (0,0 %)	6 (27,3 %)	<0,001*
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	3 (13,6 %)	8 (36,4 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	5 (22,7 %)	6 (27,3 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	7 (31,8 %)	2 (9,1 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	7 (31,8 %)	0 (0,0 %)	
p		0,351	0,766	—

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$).

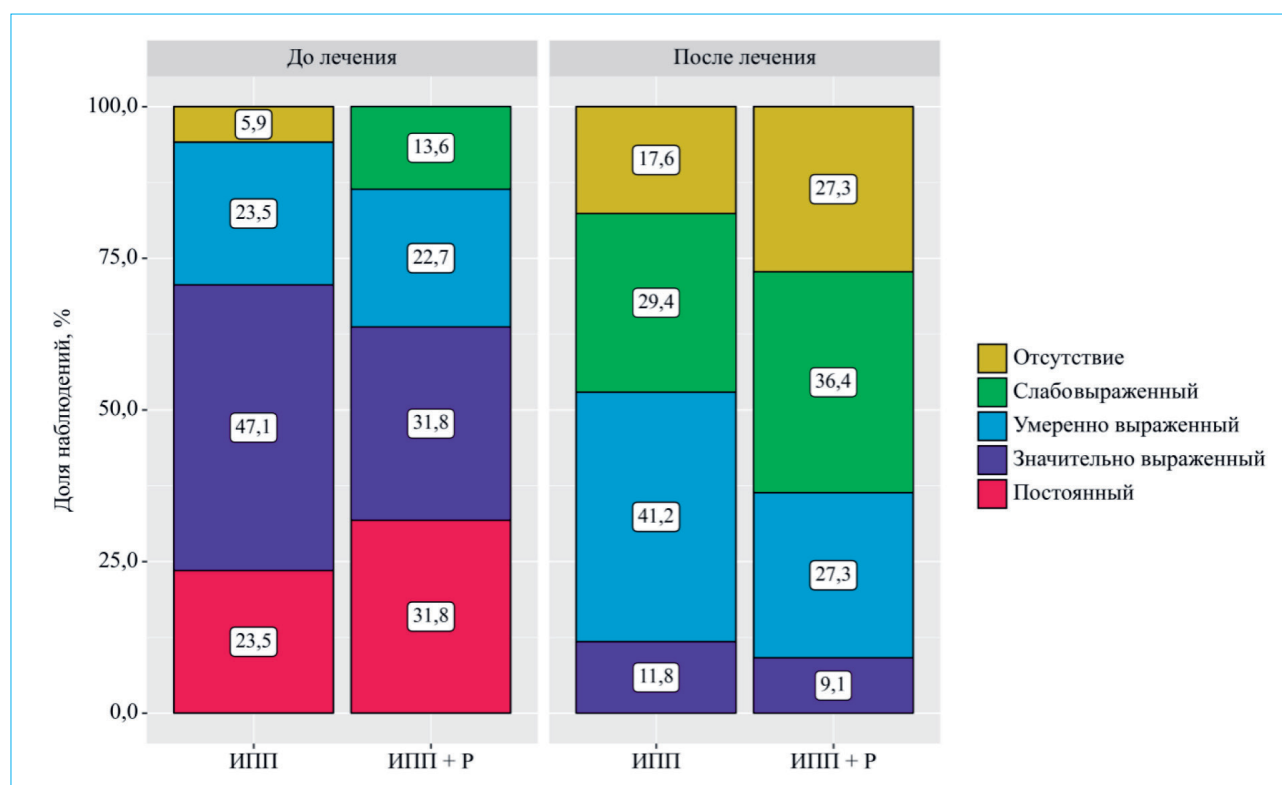


Рисунок 1. Выраженность симптома «изжога» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

Figure 1. Heartburn severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

значимых различий обнаружено не было ($p = 0,766$) (табл. 2). На момент завершения лечения в группе пациентов, получавших комплексную терапию, у 63,7 % симптомы изжоги отсутствовали или были незначительно выражены, полная клиническая ремиссия достигнута у 27,3 %. В контрольной группе у 53 % пациентов изжога оставалась умеренной или значительной, а полная клиническая ремиссия наблюдалась у 17,6 % (рис. 1).

При анализе симптома «регургитация» статистически значимых изменений до и после лечения в обеих группах отмечено не было ($p = 0,102$). В группе пациентов, получавших монотерапию ИПП, ни один из участников не предъявлял жалоб на боли за грудиной, поэтому статистический анализ данного симптома не проводился.

Анализ симптома «отрыжка» выявил значимые различия в основной группе на фоне лечения ($p = 0,004$) (табл. 3) — 72,7 % пациентов отметили улучшение или полное исчезновение симптома после терапии (рис. 2).

Оценка динамики гистологических изменений на фоне лечения

Морфологическая характеристика эзофагита у пациентов с НЭРБ в большинстве случаев характеризовалась расширением межклеточных промежутков и спонгиозом средней выраженности; удлинение сосудисто-стромальных сосочков на 50–75 % и гиперемия сосудов собственной пластинки

средней степени отмечались у большинства пациентов (табл. 4). Атрофические изменения в СО пищевода не наблюдались ни у кого из обследованных. После проведенного лечения статистически значимых изменений в таких показателях, как ширина межклеточных промежутков, лейкоцитарная и моноцитарная инфильтрация, гиперплазия базального слоя, спонгиоз, удлинение сосудисто-стромальных сосочков, не было зафиксировано ни в одной из групп ($p > 0,05$). Тем не менее в группе комплексной терапии после лечения отмечалось уменьшение эозинофильной инфильтрации СО пищевода ($p = 0,030$) (табл. 5).

Оценка динамики экспрессии белков плотных контактов

По результатам ИГХ-исследования в группе комплексной терапии у 40 % пациентов уровень мембранной экспрессии клаудина-1 в эпителиоцитах после лечения достиг более 40 % окрашенных клеток, что в 2 раза превышает исходные показатели (рис. 3). Эти изменения, однако, не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,389$). В контрольной группе динамика экспрессии белка была аналогичной, но статистически значимых различий до и после терапии также не зафиксировано ($p = 0,465$). В группе комплексной терапии у 100 % пациентов зафиксировано повышение экспрессии клаудина-4 свыше 40 % (рис. 4). Отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с малым

Таблица 3. Выраженность симптома «отрыжка» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта
Table 3. Belching severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

Терапия <i>Therapy</i>	Градация симптома <i>Symptom severity grade</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		<i>p</i>
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	10 (58,8 %)	12 (70,6 %)	0,129
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	6 (27,3 %)	9 (40,9 %)	0,004*
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	4 (18,2 %)	7 (31,8 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	8 (36,4 %)	3 (13,6 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	1 (4,5 %)	3 (13,6 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	3 (13,6 %)	0 (0,0 %)	
<i>p</i>		0,351	0,056	—

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – differences are significant ($p < 0.05$).

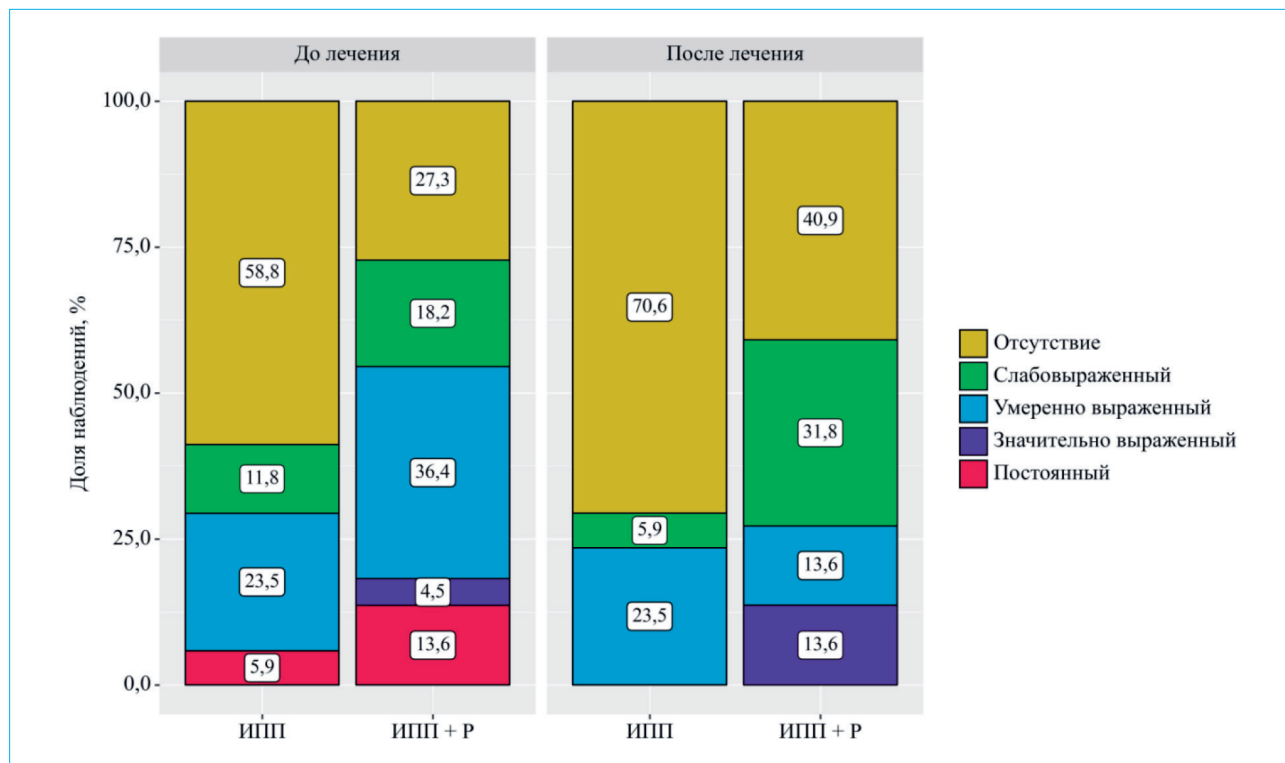


Рисунок 2. Выраженность симптома «отрыжка» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

Figure 2. Belching severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

Таблица 4. Исходные характеристики морфологических показателей слизистой оболочки пищевода согласно результатам гистологического исследования

Table 4. Baseline characteristics of morphological parameters of esophageal mucosa according to the results of histological examination

Показатели до лечения <i>Baseline characteristics</i>	Категории <i>Categories</i>	Терапия <i>Therapy</i>	
		Группа сравнения <i>Control group</i>	Основная группа <i>Main group</i>
Спонгиоз <i>Spongiosis</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	4 (18,2 %)
	Средняя <i>Mild</i>	13 (76,5 %)	16 (72,7 %)
	Выраженная <i>Severe</i>	3 (17,6 %)	2 (9,1 %)
Ширина межклеточных промежутков <i>Width of intercellular spaces</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	4 (18,2 %)
	Невыраженная (диаметр < 1 лимфоцита) <i>Mild (width < 1 lymphocyte diameter)</i>	13 (76,5 %)	16 (72,7 %)
	Выраженная (диаметр ≥ 1 лимфоцита) <i>Pronounced (width ≥ 1 lymphocyte diameter)</i>	3 (17,6 %)	2 (9,1 %)
Эозинофильная инфильтрация <i>Eosinophilic infiltration</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	15 (88,2 %)	15 (68,2 %)
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	2 (11,8 %)	3 (13,6 %)
	> 2 клеток <i>> 2 cells</i>	0 (0,0 %)	4 (18,2 %)
Лейкоцитарная инфильтрация <i>Leukocytic infiltration</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	9 (52,9 %)	10 (45,5 %)
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	8 (47,1 %)	9 (40,9 %)
	> 2 клеток <i>> 2 cells</i>	0 (0,0 %)	3 (13,6 %)
Мононуклеарная инфильтрация <i>Mononuclear infiltration</i>	0–9 клеток <i>0–9 cells</i>	16 (94,1 %)	20 (90,9 %)
	10–30 клеток <i>10–30 cells</i>	1 (5,9 %)	2 (9,1 %)
Базальноклеточная гиперплазия <i>Basal cell hyperplasia</i>	< 15 %	16 (94,1 %)	22 (100,0 %)
	15–30 %	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Удлинение сосудисто-стромальных сосочков <i>Elongation of vascular-stromal papillae</i>	< 50 %	5 (29,4 %)	6 (27,3 %)
	50–75 %	11 (64,7 %)	16 (72,7 %)
	> 75 %	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Гиперемия сосудов собственной пластинки <i>Hyperemia of lamina propria vessels</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	4 (23,5 %)	5 (22,7 %)
	Средняя <i>Mild</i>	8 (47,1 %)	13 (59,1 %)
	Выраженная <i>Severe</i>	5 (29,4 %)	4 (18,2 %)
Атрофия многослойного плоского эпителия <i>Atrophy of stratified squamous epithelium</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	17 (100,0 %)	22 (100,0 %)

Таблица 5. Динамика выраженности эозинофильной инфильтрации на фоне лечения
Table 5. Post-treatment dynamics of eosinophilic infiltration severity

Терапия <i>Therapy</i>	Категории <i>Categories</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		<i>p</i>
		Эозинофильная инфильтрация, до лечения <i>Eosinophilic infiltration, before treatment</i>	Эозинофильная инфильтрация, после лечения <i>Eosinophilic infiltration, after treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	15 (88,2 %)	16 (94,1 %)	0,564
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	2 (11 %)	1 (5,9 %)	
	> 2 клеток <i>> 2 cells</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	15 (68,2 %)	20 (90,9 %)	0,030*
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	3 (13,6 %)	2 (9,1 %)	
	> 2 клеток <i>> 2 cells</i>	4 (18,2 %)	0 (0,0 %)	
<i>p</i>		0,164	1,000	—

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$).

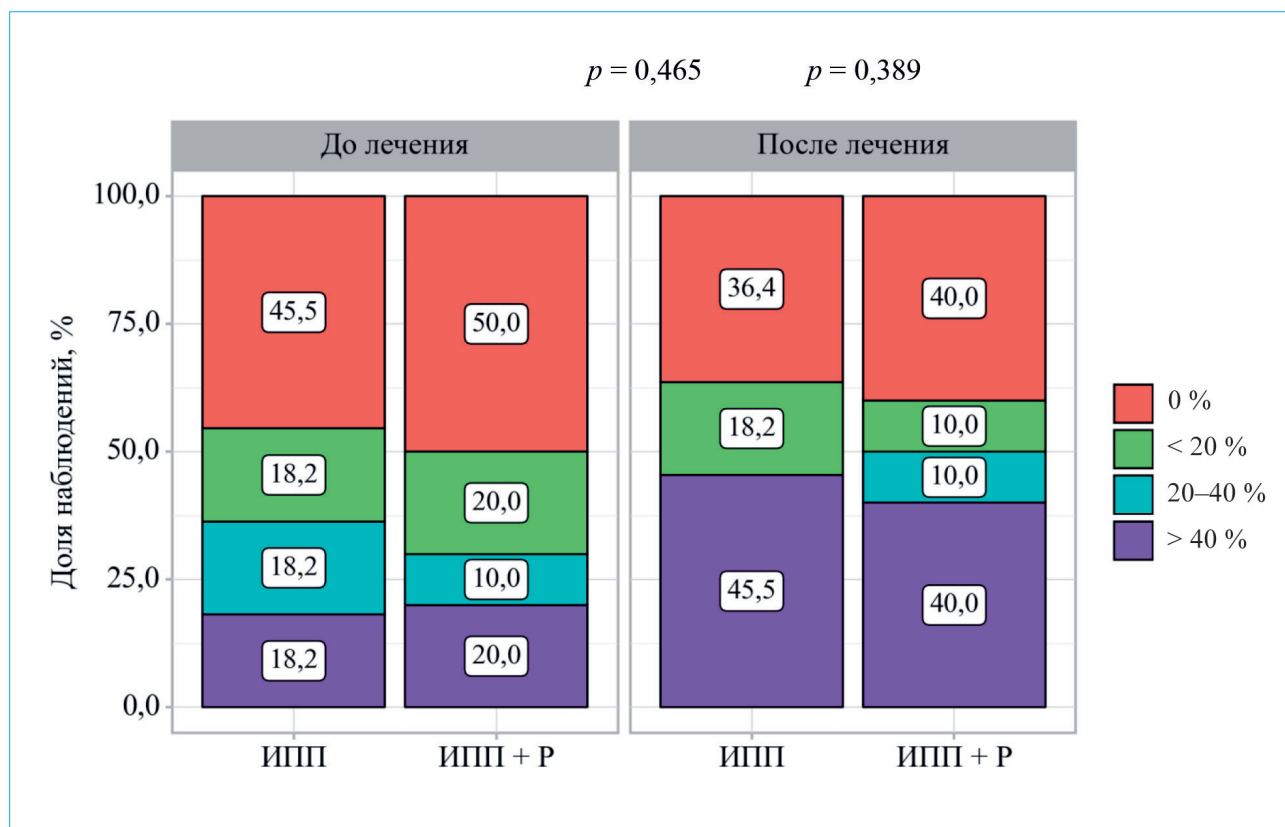


Рисунок 3. Экспрессия клаудина-1 на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

Figure 3. Claudin-1 expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination

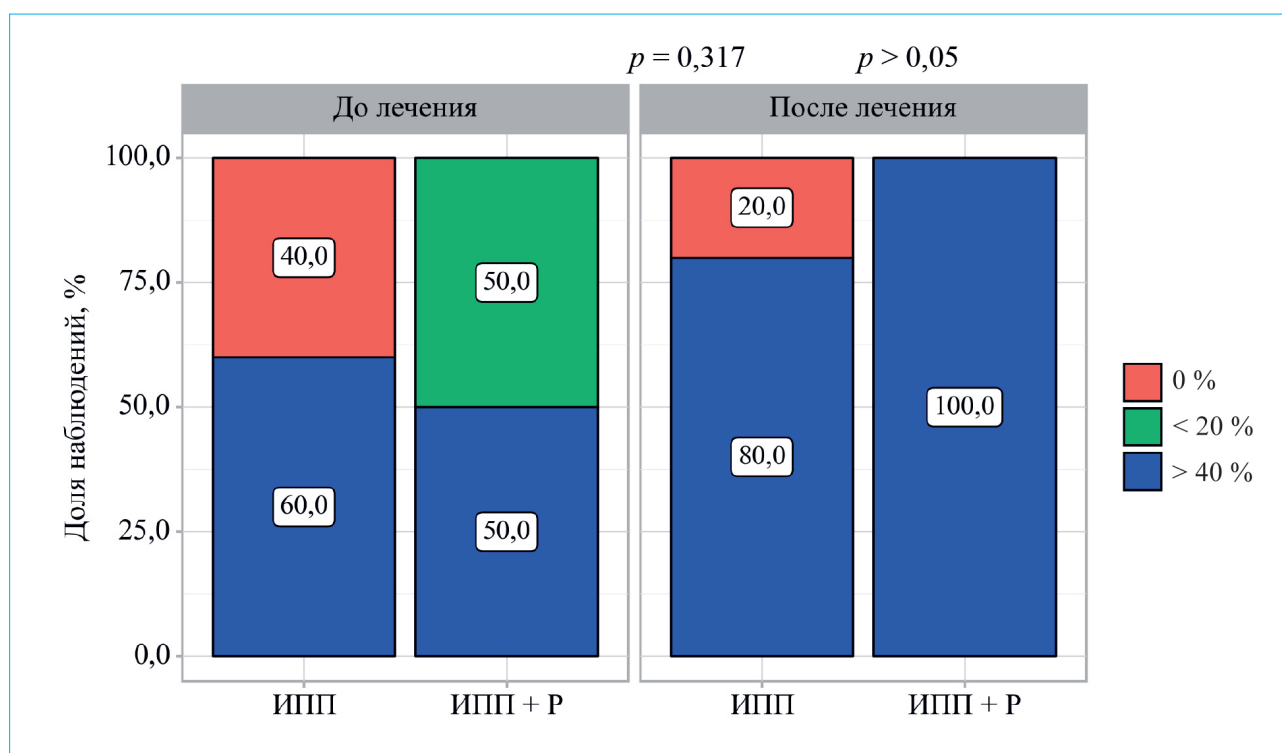


Рисунок 4. Экспрессия клаудина-4 на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

Figure 4. Claudin-4 expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination

размером выборки. При оценке экспрессии окклюдина в группе монотерапии ИППП после лечения выявлены статистически значимые изменения ($p = 0,046$) — у 55,6 % участников экспрессия белка достигла более 40 % (табл. 6). В группе комплексной терапии прослеживалась тенденция роста экспрессии белка, хотя изменение показателей до и после лечения не было выраженным ($p = 0,317$) (рис. 5).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что комбинация ИППП и ребамипида существенно снижает клинические проявления НЭРБ, включая изжогу и отрыжку, даже после завершения лечения. Хотя статистически значимых различий между методами лечения не обнаружено, в группе комплексной терапии было отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов: на момент окончания лечения у 63,7 % симптомы изжоги отсутствовали или были незначительно выражены, полной клинической ремиссии достигли 27,3 %. Что касается отрыжки, то до начала лечения она отсутствовала или проявлялась слабо у 45,5 % пациентов, тогда как после терапии этот показатель вырос до 72,7 %. Эти данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [25, 26], демонстрирующих преимущество терапии ИППП и ребамипида в улучшении клинической картины у пациентов с ГЭРБ.

Так, S.J. Hong et al. [25] оценивали интенсивность жалоб, таких как изжога, эпигастральная боль, чувство тяжести в эпигастрии и рвота у пациентов с ГЭРБ до и после комбинированной терапии эзомепразолом и ребамипидом в сравнении с монотерапией эзомепразолом. Полученные данные продемонстрировали более высокую эффективность комбинированной терапии в купировании симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИППП. В другом исследовании оценивалась роль ребамипида в терапии пациентов с рецидивирующим течением ГЭРБ. Показано, что у пациентов с ГЭРБ, получавших ребамипид и ИППП, отмечалось выраженное снижение продукции мРНК провоспалительного цитокина IL-8. При контрольном осмотре через год после завершения комбинированной терапии рецидивы симптомов у пациентов, принимавших ребамипид и ИППП, встречались в 2,5 раза реже, чем у тех, кто принимал только ИППП. Что подчеркивает способность ребамипида не только облегчить симптомы болезни на этапе активного лечения, но и обеспечить более устойчивую ремиссию в долгосрочной перспективе [26].

При оценке гистологической картины СО пищевода после проведенного лечения важным морфологическим результатом в нашем исследовании стало снижение эозинофильной инфильтрации в группе комбинированной терапии, что свидетельствует о противовоспалительном потенциале

Таблица 6. Экспрессия окклюдина на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

Table 6. Occludin expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination

Терапия <i>Therapy</i>	Показатели <i>Parameters</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		<i>p</i>
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	0 %	8 (88,9 %)	4 (44,4 %)	0,046*
	> 40 %	1 (11,1 %)	5 (55,6 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	0 %	5 (71,4 %)	4 (57,1 %)	0,317
	> 40 %	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	
<i>p</i>		0,550	1,000	—

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$).

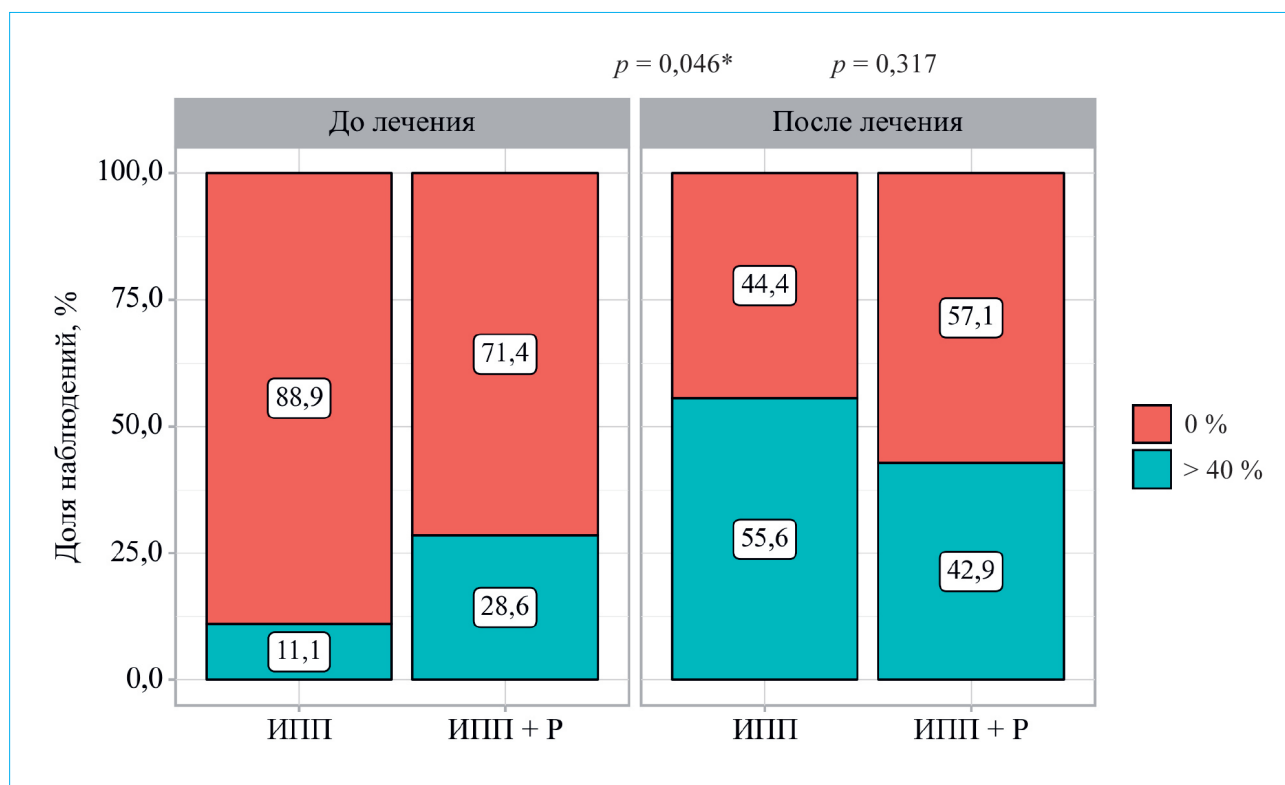


Рисунок 5. Экспрессия окклюдина на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Figure 5. Occludin expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination; * — differences are significant ($p < 0.05$)

ребамипида. По данным проведенного иммуногистохимического исследования, в обеих группах отмечен рост экспрессии окклюдина. Примечательно, что в экспериментальных моделях на крысах [8] комбинация ИПП и ребамипида продемонстрировала значимое увеличение экспрессии клаудина-3 и клаудина-4 по сравнению с контрольной группой. Это согласуется с данными о том,

что снижение уровня клаудинов-3 и -4 характерно для пациентов с ГЭРБ [27–29], а их восстановление может уменьшать проницаемость слизистой.

Основным ограничением в нашем исследовании был небольшой объем выборки, что могло повлиять на оценку статистической значимости изменений экспрессии белков плотных контактов. Кроме того, четырехнедельный период наблюдения мог

оказаться недостаточным для оценки долговременных эффектов терапии. Полученные данные подчеркивают необходимость проведения крупных исследований с длительным периодом наблюдения для уточнения роли ребамипида в комплексном лечении НЭРБ.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драккина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–35. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–35. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135
- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.-U.-D., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
- Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Рефрактерная форма неэрозивной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(1):40–50. [Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. Refractory non-erosive reflux disease: Characteristics of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):40–50. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/17275784-2024-1-40-50
- Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. Histology, cytology and embryology. 3rd ed., corrected and supplemented. Moscow: "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo" Publ., 2016. (In Russ.)].
- Oshima T., Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):768–78. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z
- Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M., et al. Additive effects of rebamipide plus proton pump inhibitors on the expression of tight junction proteins in a rat model of gastro-esophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46–50. DOI: 10.5009/gnl17078
- Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e14022. DOI: 10.1111/nmo.14022
- Björkman E.V.C., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastro-esophageal reflux disease: Functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–26. DOI: 10.3109/0365521.2013.828772
- Farré R., Fornari F., Blondeau K., Vieth M., De Vos R., Bisschops R., et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut*. 2010;59(2):164–9. DOI: 10.1136/gut.2009.194191
- van Malenstein H., Farré R., Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):1021–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x
- Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P.L., et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x
- Chen X., Oshima T., Shan J., Fukui H., Watari J., Miwa H. Bile salts disrupt human esophageal squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(2):199–208. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2011
- Демур Т.А. Пищевод Барретта как предраковое состояние, особенности экспрессии опухолевых маркеров: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Demura T.A. Barrett's esophagus as a precancerous condition, features of tumor marker expression: *Cand. Sci. (Med.) Dissertation*. Moscow, 2008. (In Russ.)].
- Cheng E., Zhang X., Huo X., Yu C., Zhang Q., Wang D.H., et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302250
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драккина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Inter-

Заключение

Ребамипид представляет собой перспективный компонент терапии рефлюксной болезни, особенно у пациентов с выраженным воспалением. Целесообразно дальнейшее изучение его эффектов в крупных исследованиях с длительным периодом наблюдения.

- regional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
18. Sakurai K., Sasabe H., Koga T., Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: Identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res*. 2004;38(5):487–94. DOI: 10.1080/1071576042000209808
 19. Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T., Sakurai K., Yamasaki K., Uchida M., et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: Electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(1):117–23. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6
 20. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
 21. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E., et al. 15th anniversary of rebamipide: Looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
 22. Yoon S.M., Ji J.W., Kim D.H., Kim H.W., Kim K.B., Choi S., et al. 11 — The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: A multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2019;156(6 Suppl 1):S-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)36783-6
 23. Yeran L., Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Vieth M., Sharma P., et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: The Esohisto project. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2656–65. DOI: 10.1007/s10620-011-1624-z
 24. Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Takubo K., Vieth M., Yeran L., et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: The Esohisto project. *Hum Pathol*. 2010;41(2):223–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.016
 25. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., 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/gnl15537
 26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., 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/s10620-010-1166-9
 27. Kim J.J., Kim N., Park J.H., Kim Y.S., Lee S.M., Lee D.H., et al. Comparison of tight junction protein-related gene mRNA expression levels between male and female gastroesophageal reflux disease patients. *Gut Liver*. 2018;12(4):411–9. DOI: 10.5009/gnl17419
 28. Asaoka D., Miwa H., Hirai S., Ohkawa A., Kurosaawa A., Kawabe M., et al. Altered localization and expression of tight-junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. *J Gastroenterol*. 2005;40(8):781–90. DOI: 10.1007/s00535-005-1628-6
 29. Oguro M., Koike M., Ueno T., Asaoka D., Mori H., Naga-hara A., et al. Dissociation and dispersion of claudin-3 from the tight junction could be one of the most sensitive indicators of reflux esophagitis in a rat model of the disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(5):629–38. DOI: 10.1007/s00535-011-0390-1

Сведения об авторах

Макушина Анастасия Алексеевна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: makushinanast@gmail.com;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Пономарев Андрей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-4620>

Information about the authors

Anastasiia A. Makushina* — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: makushinanast@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Andrey B. Ponomarev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-4620>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Ермишина Полина Георгиевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1601-8256>

Миронова Виктория Андреевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2923-5466>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Polina G. Ermishina — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1601-8256>

Victoria A. Mironova — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2923-5466>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Макушина А.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А.

Статистический анализ: Макушина А.А.

Написание текста: Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А.

Редактирование: Макушина А.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Макушина А.А.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A.

Statistical processing: Makushina A.A.

Writing of the text: Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A.

Editing: Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Makushina A.A.

Поступила: 19.10.2024 Принята: 18.03.2025 Опубликовано: 30.04.2025
Submitted: 19.10.2024 Accepted: 18.03.2025 Published: 30.04.2025