

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.329-018.73:[616.329-002+616.24-008.444]

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-434-442>

Поступила в редакцию 23.09.2019

Received 23.09.2019

Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, Я. Р. Мацюк, В. А. Басинский

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА
У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО
АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА**

Аннотация. В настоящее время вопросы морфологических особенностей поражения пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) изучены недостаточно.

Цель работы – установить морфологические особенности поражения слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

Обследовано 143 пациента, у которых были проведены эзофагогастроудоденоскопия с биопсией нижней трети пищевода и осуществлен респираторный мониторинг. Пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты с ГЭРБ, группа 2 – лица с ГЭРБ и СОАГС, группа 3 – пациенты с СОАГС, группа 4 – пациенты группы сравнения. Выполнено морфологическое исследование препаратов с морфометрической оценкой толщины эпителия, высоты соединительнотканых сосочков, межъядерных расстояний и межклеточных промежутков.

Установлено, что у пациентов с ГЭРБ, в отличие от лиц группы сравнения, более выражена толщина эпителия, более высокие соединительнотканые сосочки, более широкие межъядерные промежутки в поверхностном, шиповатом, базальном слоях эпителия, имеются расширенные межклеточные пространства в эпителии пищевода. У пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС более выраженная толщина эпителия и более широкие межъядерные расстояния в шиповатом слое эпителия, чем у пациентов с ГЭРБ, наблюдаются высокие соединительнотканые сосочки с расширенными капиллярами и признаками микроангиопатии, склеротические изменения в слизистой пищевода.

Полученные данные могут указывать на более выраженные процессы дезорганизации эпителия у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, чем у пациентов с ГЭРБ без СОАГС.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, слизистая оболочка нижней трети пищевода, толщина эпителия, соединительнотканые сосочки, межъядерные расстояния

Для цитирования: Морфологические особенности слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. Я. Шелкович [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 434–442. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-434-442>

Y. Y. Shaukovich, V. I. Shyshko, Y. R. Matsiuk, V. A. Basinski

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF ESOPHAGEAL MUCOSA DAMAGE IN PATIENTS
WITH THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE ASSOCIATED
WITH THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME**

Abstract. Nowadays the morphological features of esophageal mucosa damage in patients with the gastroesophageal reflux disease (GERD) and the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) are not completely researched.

The objective of the study was to determine the morphological features of esophageal mucosa damage in patients with GERD and OSAHS.

143 patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the lower third of the esophagus and respiratory monitoring. Patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with GERD, group 2 – patients with GERD and OSAHS, group 3 – with OSAHS, group 4 – comparison group. Morphological examination with morphometric assessment of epithelium thickness, height of connective tissue papillae, internuclear distances and intercellular spaces was performed.

Patients with GERD are characterized by a large thickness of the epithelium, higher connective tissue papillae, wider internuclear spaces in epithelium layers, enlarged intercellular spaces in the epithelium of the esophagus in contrast to the patients of the comparison group. Patients with GERD and OSAHS have a more pronounced epithelium thickness and wider internuclear distances in the prickly layer of the epithelium compared with patients with GERD, the high connective tissue papillae with dilated capillaries and signs of microangiopathy, sclerotic changes in the mucosa of the esophagus are determined.

The obtained data show that patients with GERD and OSAHS had more pronounced epithelial disorganization in comparison with patients with GERD without OSAHS.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, mucosa of the lower third of the esophagus, epithelium thickness, connective tissue papillae, internuclear distances

For citation: Shaukovich Y. Y., Shyshko V. I., Matsiuk Y. R., Basinski V. A. Morphological features of esophageal mucosa damage in patients with the gastroesophageal reflux disease associated with the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 443–442 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-434-442>

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает особое место среди болезней верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что связано в первую очередь с ее широкой распространенностью среди взрослого населения, которая составляет в разных странах от 15 до 50 % [1, 2]. Одним из коморбидных заболеваний, часто сопровождающих рефлюксную патологию, является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Существующий ряд сложностей в своевременной диагностике ГЭРБ у лиц с СОАГС обусловлен малосимптомным течением заболевания и наличием атипичных клинических форм ГЭРБ [3, 4].

В настоящее время хорошо изучены эндоскопические признаки ГЭРБ, которые наряду с клиническими данными составляют основу диагностики заболевания. Именно на эндоскопических признаках базируется используемая в настоящее время Лос-Анджелесская классификация степени тяжести эзофагита [5].

Тем не менее, эндоскопически позитивная ГЭРБ выявляется лишь у 20–40 % пациентов, в то время как до 55–70 % (по данным различных авторов) из них – это лица с эндоскопически негативной ГЭРБ, которые не имеют выраженных видимых изменений нижней трети пищевода, однако при гистологическом исследовании, как правило, обнаруживаются характерные для заболевания морфологические изменения [5–7].

Таким образом, целесообразным представляется использование морфологических критериев ГЭРБ, которые были опубликованы в 2018 г. по результатам работы Лионского консенсуса и легли в основу гистологического метода верификации данного заболевания. Морфологическими признаками ГЭРБ являются: 1) утолщение эпителия за счет пролиферации базального слоя вследствие быстрой регенерации; 2) удлинение соединительнотканых сосочков; 3) расширение межклеточных промежутков; 4) воспалительные изменения слизистой в виде повышения содержания внутриэпителиальных лимфоцитов, эозинофилов; 5) наличие эрозий, язв, признаков некроза [8, 9].

Несмотря на недавнее согласование позиции по гистологической картине слизистой пищевода при ГЭРБ, следует отметить, что особенности поражения слизистой оболочки нижней трети пищевода у пациентов с ГЭРБ, протекающей на фоне СОАГС, до конца не установлены. Интерес представляет изучение межъядерных пространств и межклеточных промежутков в эпителии пищевода данной категории пациентов, что позволило бы охарактеризовать процессы дистрофии и дезорганизации эпителиального пласта и установить отличительные гистологические особенности ГЭРБ у пациентов с СОАГС в сравнении с ГЭРБ без респираторных нарушений.

Цель исследования – определение морфологических особенностей поражения слизистой оболочки нижней трети пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Материалы и методы исследования. На базе Городской клинической больницы № 2 г. Гродно было отобрано 143 пациента (85 (59 %) мужчин, 58 (41 %) женщин), включая лиц с клинико-инструментальными признаками ГЭРБ и/или СОАГС, а также лиц группы сравнения. Медиана возраста пациентов составила 48 (42; 54) лет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом учреждения.

Критериями невключения явились: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIА; язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки; хронические декомпенсированные заболевания различных органов и систем; грубая лор-патология (требующая хирургической коррекции); постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне [4].

Клиническую оценку выраженности симптоматики ГЭРБ осуществляли с помощью опросника GERDQ [10]. Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Степень тяжести рефлюксного эзофагита оценивали с использованием Лос-Анджелесской системы классификации [5]. Забор гистологического материала для морфологического исследования осуществляли из нижней трети пищевода: у пациентов с эндоскопическими изменениями – из мест с наибольшей выраженностью изменений после визуальной оценки, у пациентов без видимых эндоскопических изменений – на 3 см выше Z-линии.

Гистологические срезы готовили по стандартной методике с окраской препаратов по Романовскому–Гимзе, после чего их подвергали световой микроскопии, а затем выполняли морфометрическое исследование с помощью компьютерного анализатора изображения при разных увеличениях микроскопа Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия) и цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Германия), используя программу Image Warp (Bit Flow, США). Измеряли толщину эпителия, длину соединительнотканых сосочков, межъядерные расстояния в различных слоях эпителия и межклеточные промежутки (с учетом разрешающей способности используемого оборудования).

Диагностика СОАГС основывалась на данных характерных жалоб (храп, остановки дыхания во сне, дневная сонливость и др.), оценки клинических маркеров заболевания (абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи, особенности строения лицевого скелета) и уровня дневной сонливости с использованием опросника Эпворта [11]. Диагноз был подтвержден результатами компьютерной пульсоксиметрии с регистрацией носового дыхательного потока (SOMNOcheck micro, Weinmann) и расчетом следующих показателей: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ); индекс десатурации; индекс автономной активации (ИАА) вегетативных пробуждений; ИАА, связанной с респираторными событиями; уровни насыщения крови кислородом за период сна [4].

Группу 1 ($n = 35$) составили пациенты с ГЭРБ; группу 2 ($n = 40$) – пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, среди которых 24 (60 %) человека с легкой степенью СОАГС и 16 (40 %) – со средней степенью тяжести СОАГС; группу 3 ($n = 38$) – пациенты с СОАГС, из которых 25 (66 %) человек имели СОАГС легкой степени, 13 (34 %) – СОАГС средней степени тяжести; группу 4 (группа сравнения) ($n = 30$) составили лица, включенные в исследование согласно критериям включения и исключения, у которых по результатам обследования ГЭРБ и СОАГС не выявлены.

Полученные данные обрабатывали с помощью непараметрических методов программы Statistica 10.0. Для множественного сравнения исследуемых групп был использован критерий Краскела–Уоллиса, далее был проведен апостериорный анализ с применением теста Данна–Бонферрони. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Числовые данные отражены в виде медианы, 25-го и 75-го центилей [4, 12].

Результаты и их обсуждение. В группе пациентов с ГЭРБ выявлена воспалительная инфильтрация собственного и подслизистого слоев слизистой оболочки пищевода. Отмечается пролиферация клеток базального слоя, толщина которого достигает до 6–7 рядов. Данное явление описано в литературе как регенеративная эзофагопатия [13]. Клетки обладают более высокими базофильными свойствами не только ядер, но и цитоплазмы. Последнее является доказательством их молодого и, вероятно, незрелого возраста. Также отмечают признаки дистрофического процесса в виде внутриклеточного отека, эпителий утолщен за счет выраженной гидропической дистрофии. Вдающиеся в эпителий соединительнотканые сосочки, как правило, узкие, но глубокие, достигают поверхностного слоя эпителиального пласта. Ядра многих эпителиоцитов подвигнуты пикнозу с эксцентрическим расположением в клетке. Характерной особенностью эпителия этих пациентов является расширение межклеточных пространств, чего не наблюдается в группах 3 и 4. На рис. 1 представлен общий вид эпителия пищевода пациента с ГЭРБ, на рис. 2 – общий вид эпителия пищевода пациента группы сравнения.

Также у пациентов, имевших ГЭРБ в сочетании с СОАГС или без него, отмечались расширенные межклеточные промежутки в среднем до 1,037 (0,898; 1,17) мкм (рис. 3), в то время как у пациентов групп 3 и 4 данные изменения при световой микроскопии не наблюдались (рис. 4).

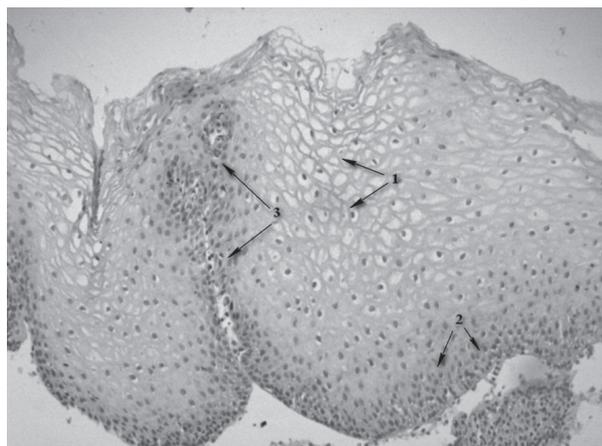


Рис. 1. Общий вид эпителия пищевода пациента с ГЭРБ: утолщенный эпителий, гидропическая дистрофия (1), гиперплазия базального слоя (2), высокий соединительнотканый сосочек (3). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 1. General view of the esophageal epithelium of a patient with GERD: thickened epithelium, hydroptic dystrophy (1), basal layer hyperplasia (2), high connective tissue papilla (3). Hematoxyline and eosine stain. $\times 200$

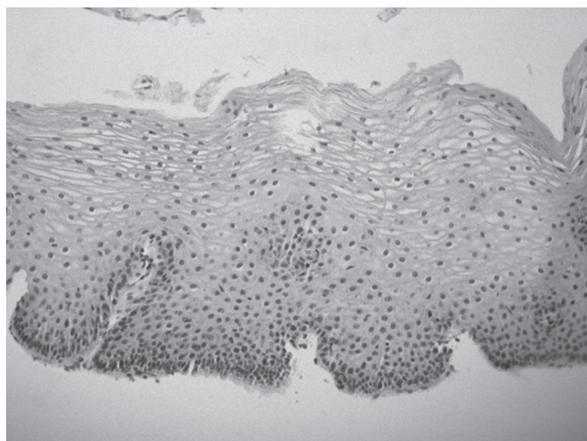


Рис. 2. Общий вид многослойного плоского эпителия пищевода пациента группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 2. General view of the stratified squamous epithelium of a patient of the comparison group. Hematoxyline and eosine stain. $\times 100$

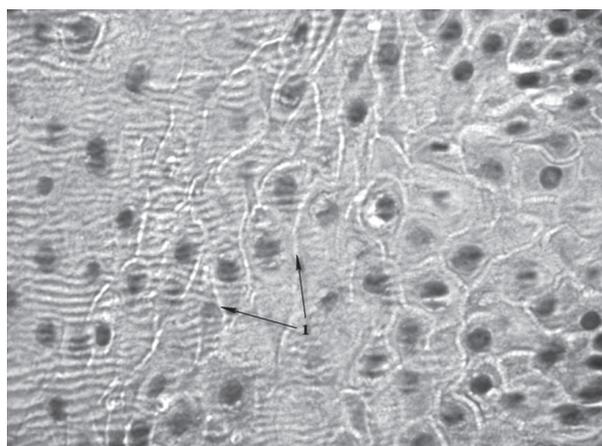


Рис. 3. Расширенные межклеточные пространства (1) в эпителии пищевода пациента с ГЭРБ. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 3. Dilated intercellular spaces (1) in the stratified squamous epithelium of a patient with GERD. Hematoxyline and eosine stain. $\times 400$

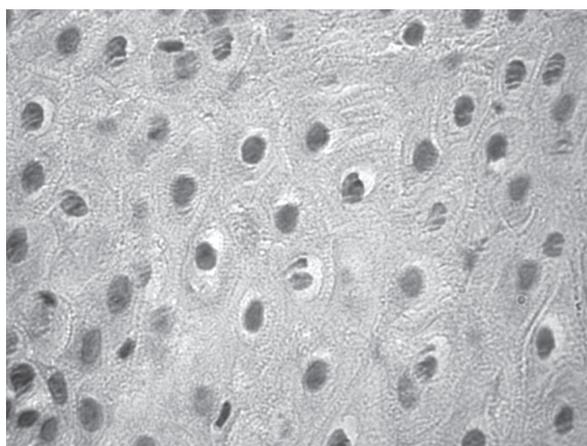


Рис. 4. Отсутствие расширенных межклеточных пространств в эпителии пищевода у пациента группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 4. The absence of dilated intercellular spaces in the stratified squamous epithelium of a patient of comparison group. Hematoxyline and eosine stain. $\times 400$

В группе пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС при визуальной оценке состояния слизистой воспалительные изменения несколько менее выражены, чем в группе лиц с ГЭРБ, но отмечается высокая пролиферативная активность клеток базального слоя эпителия слизистой оболочки пищевода. Эпителиоциты, особенно поверхностного слоя, подвержены пикнозу. В ряде случаев наблюдаются склеротические изменения (рис. 5). Соединительнотканые сосочки, вдающиеся в эпителий, зачастую с расширенными в области верхушки кровеносными капиллярами («симптом сосудистых озер») (рис. 6), что может свидетельствовать о развитии микроангиопатии в слизистой пищевода [14]. Вдоль этих капилляров и их адвентиции встречается лейкоцитарная инфильтрация.

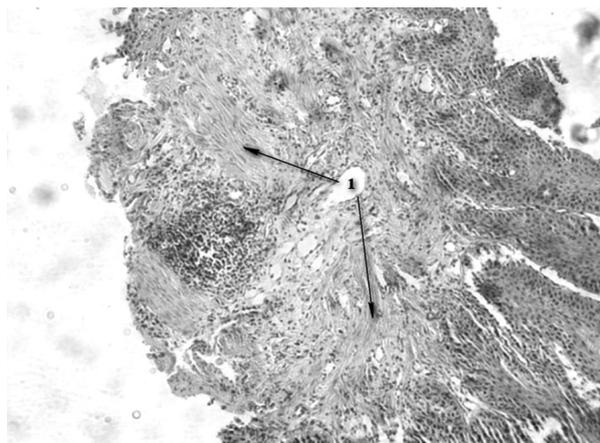


Рис. 5. Склеротические изменения в эпителии пищевода (I) пациента с ГЭРБ и СОАГС. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 5. Sclerotic changes in the esophageal epithelium (I) of a patient with GERD and OSAHS. Hematoxyline and eosine stain. $\times 100$

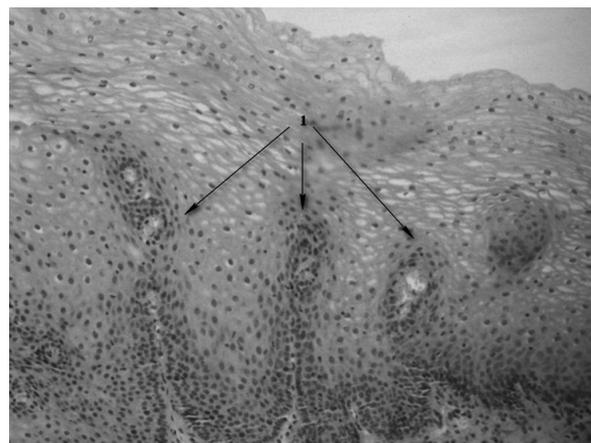


Рис. 6. Увеличенные соединительнотканые сосочки с полнокровными сосудами на верхушках (I) в слизистой пищевода пациента с ГЭРБ и СОАГС. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 6. Connective tissue papillary elongation with dilated capillaries (I) on the apices in the esophageal mucosa of a patient with GERD and OSAHS. Hematoxyline and eosine stain. $\times 100$

При количественной оценке изменений в биоптатах пищевода обследуемых пациентов с помощью морфометрического анализа получены значимые различия между группами при сравнении показателей толщины эпителия пищевода и высоты соединительнотканых сосочков по критерию Краскела–Уоллиса (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Толщина эпителия пищевода и высота соединительнотканых сосочков у пациентов исследуемых групп

Table 1. Thickness of the epithelium of the esophagus and the height of the connective tissue papillae in patients of the studied groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Критерий Краскела–Уоллиса, p -уровень
Толщина эпителия пищевода, мкм	312 (264; 360)*	372 (324; 414) ^{#&}	192 (180; 228)	186 (168; 192)	$H = 133,508$, $p = 0,000$
Высота соединительнотканых сосочков, мкм	144 (120; 168)*	156 (120; 216) [#]	108 (90; 120) [^]	72 (60; 84)	$H = 71,5$, $p = 0,000$

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые отличия ($p < 0,05$): * – группы 1 от групп 3 и 4; # – группы 2 от групп 3 и 4; & – группы 1 от группы 2; ^ – группы 3 от группы 4.

При последующем апостериорном сравнении по методу Данна–Бонферрони выявлены следующие значимые различия: у пациентов, имевших ГЭРБ (группы 1 и 2), толщина эпителия пищевода была статистически значимо выше, чем у пациентов, относящихся к группам 3 и 4, что подтверждает наличие данного заболевания у обследуемых лиц ($p_{1-3} = 0,000$, $p_{1-4} = 0,000$, $p_{2-3} = 0,000$, $p_{2-4} = 0,000$). Однако у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (группа 2) отмечалось более выраженное увеличение толщины эпителия пищевода, чем у лиц с изолированной ГЭРБ ($p_{1-2} = 0,042$).

Наибольшая высота соединительнотканых сосочков зарегистрирована в группе 2, хотя статистически значимых различий между группами 1 и 2 не выявлено. В то же время обнаружены статистически значимые различия между данными группами и группами 3 и 4 – высота соединительнотканых сосочков в группах 1 и 2 была выше, чем в группах 3 и 4 ($p_{1-3} = 0,013$, $p_{1-4} = 0,000$, $p_{2-3} = 0,0001$, $p_{2-4} = 0,000$).

Полученные данные отражают изменения в слизистой оболочке пищевода, обусловленные наличием ГЭРБ, однако не в полной мере характеризуют процессы дистрофии и дезорганизации эпителиальной ткани.

С целью определения выраженности дистрофических процессов в слизистой оболочке пациентов исследуемых групп было проведено измерение межъядерных расстояний в эпителии пищевода на уровне поверхностного, шиповатого и базального слоев (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Межъядерные расстояния в эпителии пищевода пациентов исследуемых групп

Table 2. Internuclear distances in the epithelium of the esophagus in patients of the studied groups

Межъядерные расстояния, мкм	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Критерий Краскела–Уоллиса, <i>p</i> -уровень
Поверхностный слой эпителия пищевода	9 (7; 10)*	8 (7; 10)#	6 (5; 6,5)	6 (5; 7)	$H = 57,57, p = 0,000$
Шиповатый слой эпителия пищевода	7 (6; 8)*	8 (7; 9)#&	6 (5; 7)	6 (5; 7)	$H = 47,251, p = 0,000$
Базальный слой эпителия пищевода	4 (3; 5)*	4 (3; 5)#	2 (1; 3)	2 (2; 3)	$H = 103,312, p = 0,000$

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые отличия ($p < 0,05$): * – группы 1 от групп 3 и 4; # – группы 2 от групп 3 и 4; & – группы 1 от группы 2.

Анализ межъядерных расстояний поверхностного слоя показал, что у пациентов групп 1 и 2 данные показатели значительно превышают таковые у пациентов групп 3 и 4 ($p_{1-3} = 0,000, p_{1-4} = 0,000, p_{2-3} = 0,000, p_{2-4} = 0,000$). Увеличенные межъядерные расстояния в поверхностном слое эпителия пациентов с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС, вероятно, обусловлены повреждающим действием рефлюксата и отражают такие процессы, протекающие в эпителии, как баллонная дистрофия, внутриклеточный отек, расширения межклеточных пространств, дезорганизация ткани.

Межъядерные расстояния в шиповатом слое эпителия пациентов групп 1 и 2 также превышали таковые в группах 3 и 4 ($p_{1-3} = 0,034, p_{1-4} = 0,001, p_{2-3} = 0,000, p_{2-4} = 0,000$). Кроме того, обнаружено, что у пациентов группы 2 межъядерные расстояния в шиповатом слое эпителия были больше, чем у пациентов группы 1 ($p = 0,048$).

У лиц группы 1 межъядерные расстояния в шиповатом слое меньше, чем в поверхностном. Данное явление объясняется тем, что естественным образом наиболее подвержен воздействию рефлюксата поверхностный слой эпителия слизистой пищевода, в шиповатом слое наблюдаются несколько менее выраженные дистрофические процессы, соответственно ширина межъядерных расстояний также меньше.

У пациентов группы 2 межъядерные расстояния в шиповатом слое практически сопоставимы с таковыми в поверхностном слое эпителия. Это свидетельствует о том, что процессы дезорганизации эпителия у лиц с ГЭРБ в сочетании с СОАГС выражены не только в поверхностном слое, но и захватывают более глубокий шиповатый слой. Именно в последнем, как правило, и экспрессируется Е-кадгерин [15]. Вероятно, предполагаемая потеря Е-кадгерина, которая выявлена нами ранее у пациентов этой группы, способствует нарушению гистоархитектоники в данном слое эпителия [16].

Базальный слой эпителия – самый глубокий. Он располагается на базальной мембране и представлен молодыми делящимися клетками, вследствие чего расстояния между ядрами клеток в данном слое должны быть наименьшими. Однако при анализе этих расстояний у пациентов исследуемых групп также были получены значимые различия ($p_{1-3} = 0,000, p_{1-4} = 0,000, p_{2-3} = 0,000, p_{2-4} = 0,000$). Наличие увеличенных межъядерных расстояний в базальном слое эпителия у лиц с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС, в отличие от пациентов групп 3 и 4, объясняется развитием гиперплазии этой зоны, которая возникает в ответ на повреждение и является характерным признаком ГЭРБ [17].

Заключение. У пациентов с ГЭРБ, в отличие от лиц группы сравнения и пациентов с СОАГС, слизистая оболочка нижней трети пищевода характеризуются утолщением эпителия, более выраженными межъядерными расстояниями в поверхностном, шиповатом и базальном слоях эпителия, большей высотой соединительнотканых сосочков.

Пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, как и пациенты с ГЭРБ, также отличались от лиц группы сравнения и пациентов с СОАГС по толщине эпителия, высоте соединительнотканых сосочков, межъядерным расстояниям. Однако у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, в отличие от лиц с ГЭРБ, наблюдались большая толщина эпителия и большие межъядерные расстояния в шиповатом слое эпителия, что может указывать на более выраженные процессы дезорганизации эпителия и потерю функционирующего E-кадгерина, участвующего в формировании межклеточных контактов в данной зоне.

Увеличение высоты соединительнотканых сосочков в группе пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС сопровождается расширением и полнокровием сосудов на верхушках, чего не наблюдается в группе лиц с ГЭРБ и у пациентов других групп. Данное наблюдение может указывать на развитие микроангиопатии в слизистой пищевода при ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС.

У лиц с ГЭРБ в сочетании с СОАГС наблюдаются склеротические изменения в слизистой оболочке пищевода, что не выражено у пациентов других групп. Данное явление, предположительно обусловленное повышением содержания профибротических цитокинов у пациентов с ГЭРБ под влиянием хронической интермиттирующей гипоксии при СОАГС, может способствовать малосимптомному течению заболевания [18].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Балукова, Е. В. Возможности препаратов висмута в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Е. В. Балукова // *Терапия*. – 2017. – № 7. – С. 102–108.
2. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 710–717. <http://doi.org/10.1136/gut.2004.051821>
3. Шелкович, Ю. Я. Особенности клинического течения эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко // *Лечеб. дело*. – 2018. – № 3. – С. 22–27.
4. Шелкович, Ю. Я. Коллаген IV типа как биомаркер повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, Я. А. Колодзейский // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 159–163.
5. Шишко, В. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы, ч. 2) / В. И. Шишко // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2015. – № 2. – С. 15–23.
6. The histologic squamo-oxynitic gap: an accurate and reproducible diagnostic marker of gastroesophageal reflux disease / P. Chandrasoma [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, N 11. – P. 1574–1581. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f06990>
7. Зверева, С. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С. И. Зверева, Е. Ю. Еремина // *Мед. алфавит. Гастроэнтерология*. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 4–8.
8. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD / E. Savarino [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 14, N 11. – P. 665–676. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.130>
9. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus / C. P. Gyawali [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, N 7. – 1351–1362. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
10. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. О. Кайбышева [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2013. – Т. 23, № 5. – С. 15–24.
11. Касымова, О. Д. Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна в условиях общесоматического стационара / О. Д. Касымова // *Клин. медицина Казахстана*. – 2011. – Т. 3–4, № 22–23. – С. 12–14.
12. Гржибовский, А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А. М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2008. – № 3. – С. 50–58.
13. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И. В. Маев [и др.] // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. – 2012. – № 1. – С. 18–24.
14. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation / P. Raffie [et al.] // *Am. J. Physiol. – Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 285, N 6. – P. G1277–G1292. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00484.2002>
15. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin *in vitro* / E. V. Björkman [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, N 10. – P. 1118–1126. <http://doi.org/10.3109/00365521.2013.828772>
16. Шелкович, Ю. Я. Роль E-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. Я. Шелкович // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 25–32.

17. Гаргин, В. В. Значимость гистологических данных в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Гаргин, В. В. Сакал // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – Т. 56–57, № 3–4. – С. 26–29.
18. Шелкович, Ю. Я. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на уровни провоспалительных и профибротических цитокинов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. Я. Шелкович // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 2. – С. 64–70.

References

1. Balukova E. V. Possibilities of bismuth drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Terapiya = Therapy*, 2017, no. 7, pp. 102–108 (in Russian).
2. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2005, vol. 54, no. 5, pp. 710–717. <http://doi.org/10.1136/gut.2004.051821>
3. Shelkovich Yu. Ya., Shishko V. I. Clinical features of endoscopy-positive gastroesophageal reflux disease in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lechebnoe delo* [Medical business], 2018, no. 3, pp. 22–27 (in Russian).
4. Shelkovich Yu. Ya., Shishko V. I., Kolodzeiskii Ya. A. Collagen type IV as biomarker of esophageal mucosa damage in patient with gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*, 2019, vol. 17, no. 2, pp. 159–163 (in Russian).
5. Shishko V. I., Petrukevich Y. Y. Gastroesophageal reflux disease: classification, clinic, diagnosis, principles of treatment (literature review, part 2. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*, 2015, no. 2, pp. 15–23 (in Russian).
6. Chandrasoma P., Wijetunge S., Demeester S. R., Hagen J., Demeester T. R. The histologic squamo-oxyntic gap: an accurate and reproducible diagnostic marker of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Surgical Pathology*, 2010, vol. 34, no. 11, pp. 1574–1581. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f06990>
7. Zvereva S. I., Eremina E. Yu. Gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskii alfavit* [Medical alphabet], 2013, vol. 1, no. 2, pp. 4–8 (in Russian).
8. Savarino E., Bredenoord A., Fox M., Pandolfino J., Roman S., Gyawali C. Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 11, pp. 665–676. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.130>
9. Gyawali C. P., Kahrilas P. J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A. J. P. M. [et al.]. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut*, 2018, vol. 67, no. 7, pp. 1351–1362. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
10. Kaibysheva V. O., Kucheryavyy Yu. A., Trukhmanov A. S., Storonova O. A., Kon'kov M. Yu., Maev I. V., Ivashkin V. T. The results of a multicenter observational study about the use of the GerdQ international questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*, 2013, vol. 23, no. 5, pp. 15–24 (in Russian).
11. Kasymova O. D. Diagnosis of the syndrome of obstructive sleep apnea in a general hospital. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Journal of clinical medicine of Kazakhstan*, 2011, vol. 3–4, no. 22–23, pp. 12–14 (in Russian).
12. Grzhibovskii A. M. Analysis of three or more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka = Human ecology*, 2008, no. 3, pp. 50–58 (in Russian).
13. Maev I. V., Samsonov A. A., Belyi P. A., Lebedeva E. G. Gastroesophageal reflux disease is the leader of acid-dependent pathology of the upper gastrointestinal tract. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya* [Consilium Medicum. Gastroenterology], 2012, no. 1, pp. 18–24 (in Russian).
14. Rafiee P., Ogawa H., Heidemann J., Li M. S., Aslam M., Lamirand T. H. [et al.]. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2003, vol. 285, no. 6, pp. G1277–G1292. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00484.2002>
15. Björkman E. V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin *in vitro*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2013, vol. 48, no. 10, pp. 1118–1126. <http://doi.org/10.3109/00365521.2013.828772>
16. Shelkovich Yu. Ya. The role of E-cadherin in the assessment of esophageal mucosal damage in patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*, 2019, vol. 29, no. 3, pp. 25–32 (in Russian).
17. Gargin V. V., Sakal V. V. Significance of histological data in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Medicina s'ogodni i zavtra* [Medicine today and tomorrow], 2012, vol. 56–57, no. 3–4, pp. 26–29 (in Russian).
18. Shelkovich Yu. Ya. The influence of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome on the levels of proinflammatory and profibrotic cytokines in patients with gastroesophageal reflux disease. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental issues], 2019, no. 2, pp. 64–70 (in Russian).

Информация об авторах

Шелкович Юлия Яновна – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: lazarilin@mail.ru

Шишко Виталий Иосифович – канд. мед. наук, доцент, проректор по лечебной работе. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vshyshko@mail.ru

Мацюк Ярослав Романович – д-р биол. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: zimatkin@grsmu.by

Басинский Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: basinsk@gmail.com

Information about the authors

Yuliya Y. Shaukovich – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: lazarilin@mail.ru

Vitali I. Shyshko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Vice-rector for medical work. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vshyshko@mail.ru

Yaroslav R. Matsiuk – D. Sc. (Biol.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: zimatkin@grsmu.by

Victor A. Basinski – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: basinsk@gmail.com