



І. Е. Кушнір, Г. Д. Фадеєнко, В. Ю. Гальчінська,
Н. В. Єфімова, В. М. Чернова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Патогенетичні аспекти розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Мета — визначити інтенсивність десквамації судинного ендотелію та рівень експресії адгезивних молекул у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Проведено обстеження 67 пацієнтів (40 чоловіків та 27 жінок). До основної групи залучено 37 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС (12 жінок, 25 чоловіків, середній вік — $(61,2 \pm 3,6)$ року), до групи порівняння — 30 хворих на ГЕРХ (15 жінок, 15 чоловіків, середній вік — $(59,4 \pm 4,8)$ року), до контрольної групи — 12 здорових осіб. Виділення та кількісний аналіз десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у збагаченій тромбоцитами плазмі здійснювали за методом J. Hladoves. Експресію молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 (CD54) виявляли імуногістохімічним пероксидазним методом з використанням моноклональних антитіл до CD54 («Сорбент», РФ). Поширеність експресії досліджуваних маркерів оцінювали за показником відносної площі імунопозитивних структур.

Результати. Кількісний аналіз ЦЕК у хворих як на ізольовану ГЕРХ, так і на ГЕРХ у поєднанні з ІХС виявив значне підвищення кількості десквамованих клітин порівняно з контрольною групою. Ступінь ендотеліальної дисфункції збільшувався у пацієнтів з вираженішими змінами слизової оболонки (СО) стравоходу та супутньою ІХС. Вивчення експресії ICAM-1 (CD54) у біоптатах СО стравоходу у хворих на ГЕРХ показало вірогідне підвищення кількості CD54-позитивних клітин при рефлюкс-езофагіті порівняно з контрольною групою ($(9,42 \pm 0,84)$ та $(6,62 \pm 0,51)$ % відповідно). У хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та ІХС частка клітин, які експресують на своїй поверхні молекули адгезії, зростала до $(13,54 \pm 1,22)$ %.

Висновки. Виявлено збільшення кількості десквамованих ЦЕК як у хворих з поєднаною патологією, так і у хворих на ГЕРХ, порівняно з контрольною групою, яке асоціювалося з вищим ступенем рефлюкс-езофагіту. Вивчення експресії ICAM-1 (CD54) у біоптатах СО стравоходу показало вірогідне підвищення кількості адгезивних молекул при рефлюкс-езофагіті у хворих з коморбідною патологією порівняно з хворими на ізольовану ГЕРХ. Виявлені порушення функціонального стану ендотелію можуть бути предиктором збільшення ускладнень ГЕРХ на тлі ІХС.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, циркулюючі ендотеліальні клітини, молекули адгезії.

Для сучасного пацієнта клініки внутрішніх хвороб характерна наявність кількох нозологій, які за рахунок взаємовпливу значно змінюють типовий клінічний перебіг захворювань, ускладнюють їх діагностику та вибір засобів лікування. Останніми роками збільшилася кількість хворих з поєднанням гастроезофагеальної

рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). За статистичними даними, в 62,7 % випадків у гастроентерологічних хворих трапляються супутні захворювання серцево-судинної системи, серед яких ІХС посідає провідне місце, до 40 % хворих на ІХС мають ураження гастроезофагеальної зони [12]. Спільність іннервації органів середостіння — стравоходу і серця — пояснює схожість клінічної картини за-

значених захворювань та зумовлює складнощі диференційної діагностики характеру торакалгій при ІХС та ГЕРХ. Крім того, захворювання можуть взаємно впливати на клінічні вияви. В дослідженнях останніх років виявлено зростання частоти нападів стенокардії і порушень серцевого ритму при збільшенні епізодів гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР). В інших дослідженнях показано, що ГЕРХ провокує потенційно небезпечні зміни ЕКГ: депресію сегмента ST і шлуночкову екстрасистолію, створюючи вищий ризик фатальних аритмій і раптової серцевої смерті у хворих з поєднаною патологією [2]. Збільшення частоти ГЕРХ у хворих на ІХС спричиняє терапія нітратами, ацетилсаліциловою кислотою, блокаторами кальцієвих каналів, антагоністами α -адренорецепторів [1].

Останніми роками триває встановлення спільних механізмів розвитку та прогресування поєднаної патології. Однією з патогенетичних ланок формування ГЕР у хворих на ІХС вважають порушення функціонального стану ендотелію [3–7]. Оpubліковано багато експериментальних і клінічних робіт, присвячених ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ГЕРХ і ІХС як самостійних нозологічних одиниць [8, 9]. Доведено, що порушення функціонального стану ендотелію відіграють провідну роль у патогенезі атеросклерозу та його ускладнень [10, 13, 14]. Проте досі не вивчено роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі зазначеної поєднаної патології.

Як відомо, розвиток серцево-судинних ускладнень реалізується через процес генералізованої дисфункції ендотелію судин, яка супроводжується порушенням цілісності ендотеліального моношару [9, 10]. На клітинному рівні пошкодження ендотелію пов'язують з порушенням експресії молекул міжклітинної адгезії та прискореним апоптозом ендотеліальних клітин. Ендотеліоцити, які втратили зв'язок з базальною мембраною в результаті порушення міжклітинних взаємодій та ініціації процесів апоптозу, потрапляють у кров, де створюють пул десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК). Значне збільшення кількості таких ендотеліоцитів виявлено в крові хворих із серцево-судинною патологією та наявністю виражених судинних ускладнень різного генезу [13, 14]. Зростання рівня десквамованих ЦЕК відзначено при обстеженні хворих з рецидивами варикозного розширення вен, пацієнтів з метаболічним синдромом [6] та при експериментальному моделюванні гострої венозної недостатності [8]. Проте майже відсутня інформація щодо рівня

ЦЕК при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, зокрема при ГЕРХ.

Виявлення в крові десквамованих ЦЕК є найбільш простим, досить інформативним та доступним методом оцінки стану ендотелію, а збільшення їх кількості вважають маркером пошкодження судин. Дослідження рівня експресії адгезивних молекул імуноцитохімічним методом дає змогу додатково оцінити порушення ендотелію та має важливе значення для характеристики патогенетичних механізмів цих порушень.

Мета дослідження — визначити інтенсивність десквамації судинного ендотелію та рівень експресії адгезивних молекул у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи

Обстежено 67 пацієнтів, які перебували на стаціонарному та поліклінічному лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», з них 40 чоловіків та 27 жінок. Середній вік пацієнтів — $(52,7 \pm 5,2)$ року. До основної групи залучено 37 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС (12 жінок, 25 чоловіків, середній вік — $(61,2 \pm 3,6)$ року), до групи порівняння — 30 хворих на ГЕРХ (15 жінок, 15 чоловіків, середній вік — $(59,4 \pm 4,8)$ року). Відеоендоскопічне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ВЕГДС) проводили за допомогою апарата Olympus GIV-V70. Ступінь ерозивного ураження стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [20].

Для морфологічного та імуногістохімічного дослідження використовували біопсійний матеріал, отриманий під час ВЕГДС, зі слизової оболонки (СО) дистального відділу стравоходу на 3 см вище за умовну циркулярну лінію, яка сполучає проксимальні кінці складок шлунка.

Для гістологічного аналізу застосовували забарвлення гематоксиліном та еозином. Подальше дослідження проводили на препаратах СО з ознаками рефлюкс-езофагіту та порівнювали їх з препаратами незміненої СО стравоходу ($n = 12$): відсутність макроскопічних виявів запалення при ендоскопії та будь-яких ознак патологічних змін епітелію (видовження сосочків, склероз, набряк та клітинний інфільтрат) при гістологічному аналізі (контрольна група).

Виділення та кількісний аналіз десквамованих ЦЕК у збагаченій тромбоцитами плазмі (рисунк) здійснювали за методом J. Hladovec [15]. Підрахунок кількості ЦЕК проводили в камері Горяєва (10 мкл).

Експресію молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 (CD54) виявляли на парафінових зрізах завтовшки 5 мкм непрямим імуногістохімічним пероксидазним методом з використанням моноклональних антитіл до CD54 («Сорбент», РФ). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном за Майєром. Візуалізацію проводили з використанням системи детекції UltraVision LP (ThermoScientific, Велика Британія).

Препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа Micros (Австрія). Для отримання фотографії тканин використовували цифрову відеокамеру САМ 2800 при світловій мікроскопії (об'єктив $\times 40$, окуляр $\times 10$). Для дослідження відбирали по 50 зображень з чіткими межами та встановленою площею кадру. Отримували оцифровану колекцію растрових зображень імуногістохімічних препаратів, на яких проводили вимірювання. Поширеність експресії ICAM-1 оцінювали за показником відносної площі імунопозитивних структур (%) за допомогою комп'ютерної морфометричної програми BioVision. Оскільки на зображеннях ядра клітин (фіолетові) та імунопозитивні структури (коричневі) знаходяться в суміжних колірних каналах, то для якісного аналізу зображення проводили розділення на три колірні канали: зелений, синій, червоний (кольорова деконволюція). При створенні бінарного зображення каналу отримували виділеними лише імунопозитивні структури. Тло і неспецифічне фарбування виключали, строго дотримуючись умов та алгоритму протоколу методики — температура, рН, час. Для блокування неспецифічного фарбування зрізи впродовж 20 хв інкубували з неімунною сироваткою, а потім додавали первинні антитіла. Для контролю і виключення артефактів при виконанні досліджень частину препаратів обробляли двічі лише неімунною сироваткою.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерної програми «SPSS 13». Статистичний аналіз даних здійснювали із заданою достовірністю (0,95). Отримані результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$. Дані наведено у вигляді $M \pm m$ (M — середнє арифметичне, m — стандартне відхилення).

Результати та обговорення

У хворих основної групи при проведенні відеоендоскопії стравоходу переважали ерозивні форми ГЕРХ: у 19 пацієнтів — рефлюкс-езофагіт ступеня А, у 5 — ступеня В, у 2 — ступеня С, у 11 — неерозивні форми ГЕРХ. У групі порівняння у 20 (66,7%) хворих діагностовано неерозив-

ний езофагіт, у 10 (33,3%) — ерозії стравоходу (у 6 — ерозивний езофагіт ступеня А, у 2 — ступеня В, у 2 — ступеня С).

Кількісний аналіз ЦЕК у збагаченій тромбоцитами плазмі хворих як на ізольовану ГЕРХ, так і на ГЕРХ у поєднанні з ІХС, виявив суттєве підвищення вмісту десквамованих клітин порівняно з контрольною групою. В групі порівняння цей показник становив у середньому ($10,65 \pm 1,9$) кл./10 мкл, в основній групі — більше ніж удвічі перевищував показник контрольної групи (відповідно ($15,3 \pm 2,9$) та ($5,6 \pm 2,9$) кл./10 мкл).

Отримані дані щодо зростання вмісту ЦЕК у хворих на ІХС узгоджуються з даними інших авторів. Дисфункція ендотелію є ключовим чинником, який ініціює атерогенез і спричиняє прогресування атеросклерозу, що зрештою призводить до дестабілізації атеросклеротичної бляшки, її розриву та розвитку інфаркту міокарда [2, 3]. Значне збільшення кількості циркулюючих у крові десквамованих ендотеліоцитів порівняно зі здоровими особами виявлено у хворих з гострим інфарктом міокарда та стабільною і нестабільною стенокардією [2, 3, 5]. Збільшення рівня ЦЕК корелювало з підвищенням вмісту інтерлейкінів та С-реактивного білка [7–9, 21].

У хворих на ГЕРХ з ІХС підвищення вмісту десквамованих ЦЕК асоціювалось з вираженишими морфофункціональними порушеннями стану СО стравоходу. Так, у попередніх дослідженнях при вивченні клініко-морфологічних особливостей СО стравоходу у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС [2] установлено, що у коморбідних пацієнтів частіше виявляють ерозійне ураження стравоходу і виражені дистрофічні

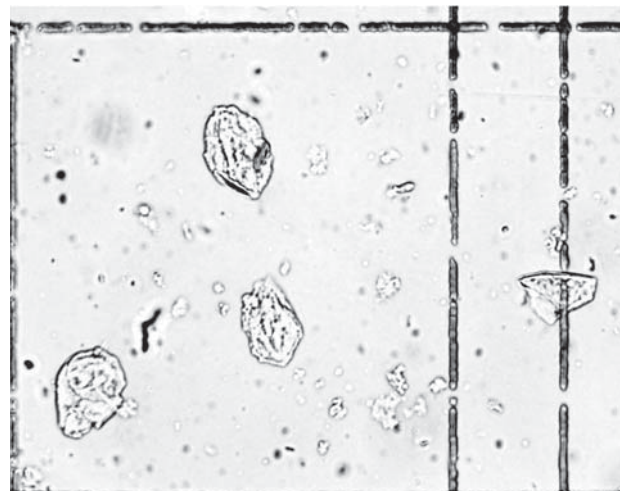


Рисунок. Десквамовані ендотеліальні клітини у збагаченій тромбоцитами плазмі хворого основної групи. Камера Горяєва. $\times 400$

зміни та ознаки порушення мікроциркуляції. Не виключено, що порушення стану судинного ендотелію, розвиток (наявність) судинних уражень певною мірою знижують бар'єрні функції СО та стимулюють процеси запалення і виникнення ерозивних ушкоджень.

Нами проведено дослідження залежності кількості ЦЕК від ступеня ураження СО стравоходу (таблиця).

Серед хворих з неерозивною формою ГЕРХ не виявлено достовірних міжгрупових відмінностей за кількістю ЦЕК. У разі поодиноких ерозій (рефлюкс-езофагіт ступеня А) встановлено тенденцію до збільшення десквамації ендотелію в обох групах хворих, проте середня кількість ЦЕК достовірно не відрізнялася. За наявності рефлюкс-езофагіту вищих градацій (В і С) виявлено достовірні відмінності між групами (див. таблицю). Крім того, у хворих з коморбідною патологією встановлено вірогідне збільшення кількості ЦЕК при ерозивних формах ГЕРХ порівняно з неерозивною ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про збільшення десквамації ендотеліальних клітин у пацієнтів з вираженішими змінами СО стравоходу та супутньою ІХС.

Останнім часом з'явилися нові дані про механізми, які можуть впливати на особливості клітинної відповіді, зокрема у хворих на ГЕРХ. Так, виявлено новий клас поверхневих клітинних білків — молекул міжклітинної адгезії ICAM (intercellular adhesion molecule). Досліджують їх роль у нормі та при розвитку патології [11, 16–18]. Підвищення адгезивності має важливе значення в патогенезі дисфункції ендотелію при запаленні, атеросклерозі, септичному шоці та інших патологічних процесах. Саме з участю адгезивних молекул відбувається перенос інформації при безпосередньому контакті між клітинами, через специфічні рецептори забезпечується взаємодія лейкоцитів з ендотеліоцитами та компонентами позаклітинного матриксу. Експресія таких молекул адгезії, як ICAM-1, прямо зале-

жить від активувального впливу на клітину. Індукторами експресії ICAM-1 можуть бути мітогени, прозапальні цитокіни, внутрішньоклітинний сигнал з інших рецепторів контактної взаємодії [19, 21]. Роль ICAM-1 як маркера захворювань доведена для великої кількості патологічних станів. При алергійному запаленні дихальних шляхів ICAM-1 бере участь у патогенезі алергійних ринітів, при алергійному контактному дерматиті ICAM-1 виявляють на кератиноцитах вже через 4 год після проведення шкіряного алергійного тесту. При пухлинних захворюваннях встановлено пряму кореляцію між рівнем експресії ICAM-1 і гістологічно встановленою стадією раку. Рівень sICAM-1 у сироватці крові пацієнтів з пухлиною шлунково-кишкового тракту з метастазами в печінку значно вище, ніж у пацієнтів без метастазів.

Експресія ICAM-1 індукується під час активації клітин. Їх наявність має значення для спрямування міграції імунікомпетентних клітин у необхідну ділянку та подолання бар'єра між кров'ю і тканинами. Встановлено, що ICAM-1 експресується на поверхні клітин імунної системи та ендотелію і представлений на лімфоцитах як маркер CD54 або може бути наявним у невеликій кількості в розчиненому вигляді в плазмі крові. Дослідження деяких авторів продемонстрували високу експресію ICAM-1 (CD54) при низці захворювань (алергійні захворювання, ендометріоз, гемолітичний синдром, нефро- та ретинопатії при цукровому діабеті, атеросклероз, ревматоїдний артрит тощо) [17–19, 21]. Отримані дані свідчать про те, що експресія молекул адгезії у хворих із хронічними захворюваннями може мати особливості та виявляти різну чутливість до лікарських препаратів. При вивченні ролі ICAM-1 у патогенезі ГЕРХ важливе значення мають здатність цих молекул сприяти адгезії клітин у процесі розвитку запалення та їх вплив на стан судинного ендотелію.

Проведене нами вивчення експресії ICAM-1 (CD54) у біоптатах СО стравоходу у хворих на

Таблиця. Кількість циркулюючих ендотеліальних клітин залежно від ступеня тяжкості езофагіту, кл./10 мкл

Форма ГЕРХ	Основна група (n = 37)	Група порівняння (n = 30)
Неерозивна	7,48 ± 0,08	6,02 ± 1,12
Езофагіт ступеня А	11,7 ± 2,4	9,76 ± 1,8
Езофагіт ступеня В/С	16,6 ± 2,9 [#]	12,65 ± 1,9 ^{*#}

Примітка. * Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

[#] Різниця щодо показників пацієнтів з неерозивною ГЕРХ статистично значуща ($p < 0,05$).

ГЕРХ показало вірогідне підвищення кількості CD54-позитивних клітин при рефлюкс-езофагіті порівняно з контрольною групою ($(9,42 \pm 0,84)$ та $(6,62 \pm 0,51)\%$ відповідно). Найбільша експресія ICAM-1 мала місце в перипапільярних зонах, а найменша кількість ICAM-1-позитивних клітин визначалась інтрапапільярно. У хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та ІХС частка клітин, які експресують на своїй поверхні молекули адгезії, зростає до $(13,54 \pm 1,22)\%$. Відзначено дещо інший розподіл імунопозитивного фарбування. Виражену експресію ICAM-1 спостерігали не лише в перипапільярних зонах, а і в периваскулярному просторі. Оскільки експресія ICAM-1 індукується насамперед запаленням, то виявлення підвищеної кількості ICAM-1-позитивних клітин саме в периваскулярному просторі може свідчити про наявність запальних процесів у судинному ендотелії та про підвищення адгезивності ендотеліальних клітин.

Вивчення функціонального стану ендотелію довело його провідну роль у підтримці загального гомеостазу як у фізіологічних, так і в патологічних умовах. Судинний ендотелій є поверхнею, яка динамічно змінюється, його структурні і функціональні властивості реагують на різні стимули, як локальні, так і системні. Порушення балансу між функціями ендотелію і як наслідок — цілісності ендотеліального моношару є результатом дії різних патогенних чинників серцево-судинного ризику, які містяться в систем-

ному і тканинному кровотоці. Тому не слід виключати можливість існування альтернативних механізмів, завдяки яким наявність ГЕРХ може впливати на стан судинного ендотелію.

Потрібні подальші дослідження в цьому напрямі, але вже зараз очевидно, що порушення функціонального стану ендотелію може бути предиктором збільшення ускладнень у хворих на ГЕРХ і повинне бути у фокусі вивчення його клінічного значення для ідентифікації та лікування пацієнтів з високим ризиком.

Висновки

Виявлено збільшення кількості десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин як у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі ішемічної хвороби серця, так і у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, порівняно з контрольною групою, яке асоціювалося з вищим ступенем рефлюкс-езофагіту.

Вивчення експресії ICAM-1 (CD54) у біоптатах слизової оболонки стравоходу виявило вірогідне збільшення кількості адгезивних молекул при рефлюкс-езофагіті у хворих з коморбідною патологією порівняно з хворими на ізольовану гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

Визначені порушення функціонального стану ендотелію можуть бути предиктором збільшення ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі ішемічної хвороби серця.

Список літератури

- Абрагамович О. О., Файник А. Ф., Нечай О. В. та ін. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 4. — С. 81—87.
- Алексеева О. П., Долбин И. В., Пикулев Д. В. Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Нижегород. мед. журн. — 2006. — № 7. — С. 7—12.
- Воробьева Е. Н., Шумахер Г. И., Хорева М. А., Осипова И. В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Рос. кардиол. журн. — 2010. — № 2. — С. 84—91.
- Гомазков О. А. Эндотелий в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиол. — 2001. — № 2. — С. 50—57.
- Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. С. Эндотелий. Функция и дисфункция. — КРСУ, 2008. — 372 с.
- Мазуров В. И., Болотова М. Е. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 15 (325).
- Марков Х. М. и др. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол. — 2005. — № 12. — С. 62—72.
- Небылицин Ю. С., Сушков С. А., Солодков А. П. Дисфункция эндотелия при экспериментальном моделировании острой венозной недостаточности // Вестн. ВГМУ. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 1—15.
- Николаев К. Ю., Гичева И. М., Лифшиц Г. И., Николаева А. А. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска // Бюл. СО РАМН. — 2006. — № 4 (122). — С. 63—66.
- Остроумова Е. В., Дубинская Р. Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) // Кардиол. — 2005. — № 2. — С. 59—62.
- Фадеевко Г. Д., Кушнір І. Е., Чернова В. М. та ін. Особливості запально-деструктивних процесів у слизовій оболонці стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 2 (82). — С. 42—49.
- Шилов А. М. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена // Лечащий врач. — 2010. — № 7.

13. Abbasi S.H., Boroumand M.A. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? // *Open Cardiovasc Med J.* — 2010. — Vol. 23, N 4. — P. 38–44.
14. Berk B.C., Min W., Yan C. et al. Atheroprotective mechanisms activated by fluid shear stress in endothelial cells // *Drug News Perspect.* — 2002. — Vol. 15, N 3. — P. 133–139.
15. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* — 1978. — Vol. 27, N 2. — P. 140–144.
16. Lomakina E.B., Waugh R.E. Adhesion between human neutrophils and immobilized endothelial ligand vascular cell adhesion molecule 1. — P. Divalent ion effects // *Biophys.J.* — 2009. — Vol. 96. — P. 276–284.
17. Luo B.H., Carman C.V., Springer T.A. Structural basis of integrin regulation and signaling // *Ann. Rev. Immunol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 619–647.
18. Sokup A. Adhesion molecules in type 2 diabetes // *Przegl Lek.* — 2005. — Vol. 62 (4). — P. 234–237.
19. Stefanadi E., Tousoulis D., Papageorgiou N. et al. Inflammatory Biomarkers Predicting Events in Atherosclerosis // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 26.
20. Vakil N., Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — N 88. — P. 1900–1920.
21. Wang C.L., Li H.W., Fu P.F. et al. Serum inflammatory related cytokines and circulating endothelial cells in patients with acute coronary syndrome // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2005. — Vol. 33 (7). — P. 631–635.

И. Э. Кушнир, Г. Д. Фадеенко, В. Ю. Гальчинская, Н. В. Ефимова, В. М. Чернова
 ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Патогенетические аспекты развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца

Цель — определить интенсивность десквамации сосудистого эндотелия и уровень экспрессии адгезивных молекул у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Проведено обследование 67 пациентов (40 мужчин и 27 женщин). Основную группу составили 37 больных ГЭРБ в сочетании с ИБС (12 женщин, 25 мужчин, средний возраст — $(61,2 \pm 3,6)$ года), группу сравнения — 30 больных с ГЭРБ (15 женщин, 15 мужчин, средний возраст — $(59,4 \pm 4,8)$ года), контрольную группу — 12 здоровых лиц. Выделение и количественный анализ десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в обогащенной тромбоцитами плазме осуществляли по методу J. Hladovec. Экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54) выявляли иммуногистохимическим пероксидазным методом с использованием моноклональных антител к CD54 («Сорбент», РФ). Распространенность экспрессии исследуемых маркеров оценивали по показателю относительной площади иммунопозитивных структур.

Результаты. Количественный анализ ЦЭК у больных как изолированной ГЭРБ, так и ГЭРБ в сочетании с ИБС выявил существенное увеличение количества десквамированных клеток по сравнению с контрольной группой. Степень эндотелиальной дисфункции увеличивалась у пациентов с более выраженными изменениями слизистой оболочки (СО) пищевода и сопутствующей ИБС. Изучение экспрессии ICAM-1 (CD54) в биоптатах СО пищевода у больных ГЭРБ показало достоверное повышение количества CD54-положительных клеток при рефлюкс-эзофагите по сравнению с контрольной группой ($(9,42 \pm 0,84)$ и $(6,62 \pm 0,51)$ % соответственно). У больных с сочетанным течением ГЭРБ и ИБС доля клеток, экспрессирующих на своей поверхности молекулы адгезии, возрастала до $(13,54 \pm 1,22)$ %.

Выводы. Выявлено увеличение количества десквамированных ЦЭК как у больных с сочетанной патологией, так и у больных с ГЭРБ, по сравнению с контрольной группой, которое ассоциировалось с более выраженной степенью рефлюкс-эзофагита. Изучение экспрессии ICAM-1 (CD54) в биоптатах СО пищевода показало достоверное повышение количества адгезивных молекул при рефлюкс-эзофагите у больных с коморбидной патологией по сравнению с больными изолированной ГЭРБ. Выявленные нарушения функционального состояния эндотелия могут быть предиктором увеличения осложнений ГЭРБ на фоне ИБС.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, циркулирующие эндотелиальные клетки, молекулы адгезии.

I. E. Kushnir, G. D. Fadieienko, V. Yu. Galchinska, N. V. Efimova, V. M. Chernova
SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Pathogenetic aspects of development of gastroesophageal reflux disease combined with ischemic heart disease

Objective — to define the intensity of endothelial vascular desquamation and level of adhesive molecules expression in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) combined with ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. The study involved 67 patients, including 40 men and 27 women, average age (52.7 ± 5.2) years. The study group consisted of 37 patients with GERD in conjunction with IHD (12 women, 25 men, average age (61.2 ± 3.6) years)), the comparison group included 30 patients with isolated GERD (15 women, 15 men of average age (59.4 ± 4.8) years.)), the control group involved 12 people. The isolation and quantitative analysis of desquamated circulatory endothelial cells (CEC) in platelet-rich plasma was carried out by the method Hladovec J. Expression of intercellular adhesion molecules ISAM-1 (CD54) was revealed with immune-histochemical method using monoclonal antibodies to CD54 (Sorbent, Russia). The prevalence of expression of the marker under study was evaluated in terms of the relative area immune-positive structures (%).

Results. Quantitative analysis of the CEC in patients with both isolated GERD and GERD in conjunction with IHD detected a significant increase in the number of desquamated cells compared with the control group. The degree of endothelial dysfunction was increased in patients with more pronounced changes in the esophageal mucosa and the presence of concomitant ischemic heart disease. Study of the expression of ICAM-1 (SD54) in biopsies mucosa of esophagus in GERD patients showed a significant increase in the number of positive cells SD54 in reflux esophagitis compared to control (9.42 ± 0.84)% and (6.62 ± 0.51)%, respectively. Patients with concomitant GERD and ischemic heart disease over the percentage of cells expressing on their surface adhesion molecules increases and reaches (13.54 ± 1.22)%.

Conclusions. The increased number of desquamated CEC in patients with both concomitant pathology and isolated GERD compared to the control group has been revealed, that was associated with more pronounced degree of reflux esophagitis. The studies of expression of ICAM-1 (SD54) in esophageal biopsies of ME showed a significant increase in the number of adhesion molecules in the reflux esophagitis in patients with comorbid disorders in comparison with the isolated GERD. The identified violations of endothelial function may be predictors of the increase of GERD complications against IHD background.

Key words: gastroesophageal reflux disease, ischemic heart disease, circular endothelial cells, molecules of adhesion.

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України
61039, м. Харків, просп. Любові Малої (Постишева), 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 10 липня 2015 р.