



Т. А. Соломенцева, И. Э. Кушнир, В. М. Чернова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,  
Харьков

## Механизмы повреждения слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей ишемической болезнью сердца

Приведены основные механизмы развития воспалительно-деструктивных повреждений слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца. Обсуждается патофизиологическая роль дисфункции эндотелия в прогрессировании ГЭРБ у больных ишемической болезнью сердца. Обоснована целесообразность включения препаратов, улучшающих функциональное состояние эндотелия, в стандартные схемы лечения ГЭРБ у больных с коморбидной патологией, что будет способствовать уменьшению эндотелийзависимого повреждения слизистой оболочки пищевода, препятствовать прогрессированию заболевания и развитию осложнений ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, медиаторы воспаления, подходы к терапии.

Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) остается актуальной проблемой для здравоохранения Украины. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в изучении данной патологии, количество больных с ГЭРБ не уменьшается. Систематический обзор эпидемиологических исследований, опубликованный в 2014 г., свидетельствует о росте распространенности ГЭРБ [12]. По данным «Карты пищеварительных расстройств», опубликованной Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в 2008 г., распространенность ГЭРБ составляет от 7 % в Бразилии и Китае до 38,8 % в Малайзии. В странах Западной Европы этот показатель составляет от 15 до 30 %, в США в 2007 г. — 15 % [29]. В Восточной Азии распространенность ГЭРБ несколько ниже, однако рост заболеваемости более быстрый по сравнению с европейским регионом [10]. По данным Национального информационно-координационного центра США по заболеваниям пищева-

рительной системы, в 2004 г. симптомы рефлюксной болезни по крайней мере один раз в неделю имело 20 % населения, в 2009 г. 8,9 млн лиц обратились за амбулаторной помощью, в 2010 г. 4,7 млн были госпитализированы с диагнозом ГЭРБ [6]. В Украине статистические данные о распространенности ГЭРБ малочисленны и носят разрозненный характер. По данным первого проведенного в Украине популяционного исследования, типичные для ГЭРБ жалобы на изжогу и отрыжку кислым содержимым предьявляли 38,9 % лиц в общей популяции [2]. Однако в современных условиях ГЭРБ часто не диагностируют, поскольку она скрывается за клинической маской внепищеводных проявлений. Своевременно не выявленный и не пролеченный гастроэзофагеальный рефлюкс может привести к ухудшению качества жизни и осложнениям, таким как кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта и рак [21].

При изучении внепищеводных проявлений ГЭРБ отмечено, что желудочно-пищеводный рефлюкс может не только иметь форму так на-

зываемой маски сердца, то есть проявляться болью за грудиной, обусловленной спазмом мышц пищевода, и имитировать приступ стенокардии у больных без патологии коронарных артерий. Достаточно часто у одного и того же больного ГЭРБ может сочетаться с ишемической болезнью сердца (ИБС). По данным разных авторов, симптомы желудочно-пищеводного рефлюкса наблюдаются у 30–40 % пациентов с диагнозом ИБС [24]. Такая полиморбидность отягощает течение обоих заболеваний, создает дополнительные трудности при выборе тактики лечения.

Группы препаратов, применяемых для лечения ИБС, как правило, неблагоприятно влияют на тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и усугубляют проявления ГЭРБ.

Вследствие гастроэзофагеального рефлюкса могут провоцироваться коронарораспизм и нарушение ритма сердца, что может существенно отягощать течение ИБС. Ухудшение коронарного кровотока и ишемия миокарда могут реализовываться через висцеро-висцеральный рефлекс. Кроме того, любая боль, в том числе связанная с эзофагоспазмом, приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде за счет повышенной адренергической активности, увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления. Вследствие таких нарушений снижается коронарный кровоток, что может привести к развитию приступа стенокардии или развитию острого коронарного синдрома [17].

Раздражение слизистой оболочки пищевода (СОП) кислым рефлюксатом также рефлекторно может вызвать ишемию миокарда. Стимуляция выработки кислоты и провокация кислого рефлюкса у больных с диагностированной ИБС во время проведения ангиографии вызывала типичные проявления стенокардитических болей и ухудшение коронарного кровотока [4]. Более ранние исследования [7], проведенные на 50 пациентах с доказанной ИБС, которым одновременно провели суточный мониторинг pH и ЭКГ, показали, что 20 % эпизодов ишемии миокарда, подтвержденных депрессией сегмента ST, совпадали по времени с патологическим рефлюксом. В данном исследовании было показано существенное улучшение коронарного кровотока и уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST после семидневного курса лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП). Авторы предположили, что у пациентов с ГЭРБ и ИБС восстановление нормального pH пищевода может устранять коронарную ишемию, провоцируемую кислым гастродуоденальным рефлюксом. Краткий курс ИПП не только приводил

к уменьшению приступов стенокардии, но и значительно улучшал качество жизни пациентов.

У больных с сочетанной патологией ГЭРБ и ИБС заброс кислого содержимого в пищевод, кроме ангинозной боли, может вызвать нарушение сердечного ритма и проводимости [18]. Наиболее частым проявлением является экстрасистолическая аритмия, возникновение которой также реализуется посредством висцеро-висцеральных рефлексов, возникающих вследствие возбуждения кислым рефлюксатом рефлексогенной зоны дистальной части пищевода. Часто нарушения ритма, обусловленные ГЭРБ, сопровождаются проявлениями вегетативной дисфункции — чувством страха, тревоги, ознобом, потливостью и др. Недавно проведенные исследования выявили тесную взаимосвязь между ГЭРБ и развитием фибрилляции предсердий у больных с ИБС. Дополнительное назначение ИПП пациентам с сочетанной патологией ГЭРБ и ИБС оказалось эффективной стратегией для снижения частоты приступов фибрилляции предсердий и уменьшения использования антиаритмических средств [20].

Патогенез ГЭРБ является сложным каскадом биологических реакций с участием разных факторов (гиперсекреция соляной кислоты, желчных кислот, нарушение функции НПС, снижение защитных механизмов СОП) [22].

Однако, как именно происходит реализация клинических симптомов и повреждение эпителия пищевода у конкретного пациента, мало изучено. Все эти факторы имеют одно общее иницирующее событие — сенсбилизацию пищеводного плоского эпителия к действию агрессивного желудочного содержимого. В ответ на повреждение СОП возникают неспецифические воспалительные реакции с образованием эрозий, язв, метаплазии. В условиях сопутствующей патологии на СОП воздействуют дополнительные факторы, которые влияют на патогенез ГЭРБ и изменяют привычные механизмы развития заболевания.

Патофизиологические основы прогрессирования ГЭРБ у больных с ИБС четко не определены. Предпосылкой для патогенетических механизмов развития повреждения пищевода являются особенности контингента пациентов, страдающих ИБС. Как правило, это больные средней и старшей возрастной группы с наличием висцерального ожирения, возможным нарушением углеводного обмена. Избыточная масса тела вызывает повышение внутрибрюшного давления, увеличивает преходящие расслабления НПС, тем самым способствуя возникнове-

нию патологического рефлюкса. Активная жировая ткань стимулирует выработку биологически активных веществ, которые дополнительно усугубляют течение ГЭРБ и ИБС [25]. Одним из важных механизмов развития и прогрессирования данной сочетанной патологии является нарушение функции эндотелия и системная воспалительная реакция [27].

У больных ИБС эндотелиальная дисфункция хорошо изучена. В основе ее развития лежит повышение сосудистого тонуса и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вследствие этого сужается просвет сосудов и нарушается кровоток, особенно в момент физической нагрузки. Длительная эндотелиальная дисфункция приводит к повреждению целостности интимы сосудистой стенки, что вызывает агрегацию тромбоцитов, внутрисосудистую коагуляцию крови, микротромбозы и нарушение микроциркуляции ткани [14].

В пищеводе в пределах подслизистого мышечного слоя и слизистой оболочки имеется богатая микрососудистая сеть, которая является источником дефектной эндотелинзависимой вазоконстрикции и может вызывать повреждение СОП. В кардиальном отделе пищевода обнаружены эпителиоциты, иммунореактивные к эндотелину-1 (ЭТ-1). Это может объяснять более частое выявление ГЭРБ у больных с ИБС по сравнению с общей популяцией [13]. Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что у больных ГЭРБ и ИБС имеют место нарушения в системе гуморальной регуляции, которые приводят к дисбалансу в сосудистой стенке между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону увеличения последних [19]. Среди релаксирующих факторов наиболее мощным является оксид азота, или эндотелиальный фактор релаксации. Он синтезируется в эндотелиальных клетках из аминокислоты L-аргинин под влиянием NO-синтазы. При нарушении эндотелиальной функции уменьшается освобождение NO и, следовательно, уменьшается вазорелаксация.

Поврежденные или чрезмерно активированные эндотелиальные клетки под действием стрессов, гипоксии, медиаторов, механических повреждений секретируют вазоконстрикторные факторы, среди которых наиболее важным является ЭТ [3]. Последний существует в трех изоформах. В стенке кровеносных сосудов эндотелиальные клетки образуют ЭТ-1, белок, состоящий из 21 аминокислоты. В дополнение к мощным вазоконстрикторным свойствам ЭТ потенцирует сосудосуживающие эффекты других вазоактивных агонистов. Большая часть образуе-

мого в эндотелии ЭТ высвобождается в сосудистую стенку, взаимодействуя с гладкими мышцами сосудов, тогда как только его треть достигает циркулирующей крови, где он может быть определен лабораторными методами.

Гипоксия тканей, которая развивается у больных ИБС в результате нарушения эндотелинзависимой микроциркуции, является мощным стимулом синтеза и освобождения ЭТ-1, она индуцирует экспрессию гена ЭТ, замыкая тем самым порочный круг. Эндотелин-1 с его сильным и продолжительным вазоконстрикторным действием играет роль во многих сердечно-сосудистых расстройствах. Образование ЭТ повышается при разных формах сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает влияние на прогрессирование атеросклеротических и воспалительных процессов в сосудистой стенке. Этим обусловлено развитие более тяжелых повреждений СОП у больных с ИБС.

В работе [1] показана связь между эндотелиальной дисфункцией, воспалением, тяжестью течения ГЭРБ на фоне ИБС. У коморбидных пациентов чаще выявляли эрозивное повреждение пищевода на фоне выраженных дистрофических изменений и нарушений микроциркуляции в СОП. При этом у пациентов как с изолированной ГЭРБ, так и с ГЭРБ в сочетании с ИБС, отмечено существенное повышение экспрессии ЭТ-1 клетками СОП. Уровень экспрессии ЭТ-1 ассоциировался с морфофункциональными нарушениями состояния СОП.

В доступных научных публикациях содержится недостаточное количество информации о воспалении в СОП, которое развивается у больных ГЭРБ на фоне ИБС. Отдельные исследования посвящены изучению воспалительных изменений СОП на молекулярном уровне у больных с разными формами ГЭРБ при разной сопутствующей патологии [5].

В то же время эпителий пищевода эмбриологически, морфологически и функционально выступает в качестве основного иммунологического органа. Пищеводные эпителиоциты, вероятнее всего, служат в качестве основного типа клеток, инициирующих воспаление в пищеводе. Слизистая оболочка пищевода у пациентов с ГЭРБ экспрессирует значительно большее количество различных цитокинов по сравнению со здоровыми лицами [23]. Иммуногистохимические исследования демонстрируют увеличение интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1, ИЛ-8 и ИЛ-10) в эпителиальных клетках пациентов с ГЭРБ [30].

В экспериментальных работах показано, что кислотный или желчный рефлюксат оказывает

не прямое повреждающее воздействие на эпителий пищевода, а опосредованное через секрецию эпителиальными клетками пищевода провоспалительных цитокинов, вызывающих увеличение хемотаксиса Т-клеток и нейтрофилов в очаг повреждения [26]. Медиаторы воспаления активируют иммунную систему, вызывают миграцию клеток в очаг воспаления, модифицируют иммунный ответ и поддерживают хроническое повреждение СОП у больных с ГЭРБ. Воспалительные процессы в СОП играют роль не только в развитии эрозивных повреждений СОП, но и на ранних этапах повреждения слизистой оболочки, что проявляется в повышенной чувствительности к интрапросветным раздражителям [8].

Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в воспалительных реакциях. Эндотелин и другие факторы, образуемые эндотелиальными клетками, освобождаются не только в сосудистую стенку, вызывая ее вазоконстрикцию и нарушение кровотока, но и в кровеносное русло, где их хемотаксическое действие вызывает миграцию белых клеток крови к эндотелиальной стенке. Вблизи сосудистой стенки они медленно оседают и прилипают к эндотелиальным клеткам. Процесс адгезии клеток к эндотелиоцитам описан в литературе, а в последние годы установлены лежащие в его основе молекулярные механизмы. Эндотелиальные клетки вызывают адгезию, экспрессируя специфические поверхностные молекулы адгезии, которые взаимодействуют с лигандами лейкоцитов и тромбоцитов.

Эндотелин-1 модулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, стимулирует выработку цитокинов, регулирует нейтрофильную адгезию в клетках эндотелия. Кроме того, цитокины, в том числе ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), могут в свою очередь стимулировать выработку ЭТ-1, создавая тем самым порочный круг, который способствует хроническому воспалительному процессу в ткани пищевода [9].

В последние годы открыто много новых молекул адгезии, принадлежащих к трем группам: семейство селектинов (включая такие молекулы адгезии, как ELAM и LECCAM), группа интегринов (LFA-1) и супергенное семейство иммуноглобулинов (ICAM-1 и VCAM). Эндотелиальные клетки стимулируют экспрессию молекул адгезии при помощи специфических факторов (ФНО- $\alpha$ ). Молекулы адгезии, в частности Е-селектин, высвобождающийся на поверхности эндотелия, вызывает хоминг моноцитов, которые при проникновении в сосудистую стенку об-

разуют пенистые клетки. Накопление этих клеток способствует образованию жировых отложений, которые являются морфологическим субстратом формирования атеросклеротической бляшки в стенке кровеносного сосуда.

Гиперэкспрессия Е-селектина характерна только для активированного эндотелия, другие молекулы адгезии могут экспрессироваться как эндотелиальными, так и другими клетками. У больных с хронической сердечной недостаточностью содержание молекул адгезии, в частности растворимых в крови sVCAM, sICAM-1, sP- и sE-селектина, существенно повышается [3]. Это облегчает миграцию лейкоцитов через эндотелий и увеличивает инфильтрацию стенки сосудов нейтрофилами и макрофагами. В других работах показано, что гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина наблюдается также у больных ИБС. Она связана с тяжестью течения заболевания, нарушением выработки оксида азота [28]. NO, один из наиболее важных биологических медиаторов, принимает участие во многих физиологических и патофизиологических процессах. Он является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, который поддерживает активную вазодилатацию, регулирует кровоток и контролирует артериальное давление. Многофакторное влияние NO при ГЭРБ проявляется как в регуляции моторики пищевода, так и в защите его слизистой оболочки [15]. В то же время при высоких концентрациях этот медиатор может оказывать цитостатическое действие.

Исследование, проведенное в нашей клинике, показало, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ИБС содержание Е-селектина составило в среднем ( $57,41 \pm 2,12$ ) нг/мл, у больных с изолированной ГЭРБ — ( $41,12 \pm 3,08$ ) нг/мл, тогда как у здоровых лиц этот показатель был значительно ниже и составлял ( $37,7 \pm 1,35$ ) нг/мл. У больных с коморбидной патологией отмечено достоверное повышение концентрации Е-селектина, которое превышало соответствующие показатели в контрольной группе в 1,5 раза. В то же время в группе с изолированной ГЭРБ уровень Е-селектина достоверно не отличался от такого в контрольной группе. Установлено достоверное повышение уровня селектина в группе с коморбидной патологией по сравнению с изолированной ГЭРБ.

По мере усугубления воспалительно-деструктивных процессов в СОП фиксировали повышение содержания Е-селектина пропорционально степени тяжести эзофагита. Так, у больных с неэрозивной формой ГЭРБ концентрация

Е-селектина была минимальной и составляла в среднем ( $43,4 \pm 1,24$ ) нг/мл. У больных с рефлюкс-эзофагитом степени А отмечено увеличение степени деструкции эндотелия, которое достигало максимума у больных с тяжелыми формами повреждения СОП. Полученные нами данные свидетельствуют о патогенетической роли системного воспалительного процесса в развитии коморбидной патологии (ГЭРБ и ИБС), что подтверждается высоким содержанием в сыворотке крови маркеров воспаления, а именно Е-селектина. Процесс воспаления тесно связан с дисфункцией эндотелия, изменениями в системе гемостаза и способствует развитию более тяжелых деструктивных повреждений СОП у больных ГЭРБ на фоне ИБС. Таким образом, маркеры воспаления, а именно Е-селектин, можно использовать как предиктор развития тяжелых эрозивных форм эзофагита у больных с сопутствующей ИБС.

Несмотря на достигнутые в настоящее время успехи в лечении ГЭРБ, многие вопросы, связанные с купированием симптомов рефлюкса у больных с сопутствующей патологией, остаются недостаточно изученными и требуют поиска новых научно обоснованных подходов.

Патогенетическая взаимосвязь ГЭРБ и ИБС является важной предпосылкой для детального изучения новых механизмов прогрессирования и поиска оптимальных методов лечения этих заболеваний.

Основная стратегия лечения ГЭРБ как самостоятельной нозологической формы — использование антисекреторных средств и препаратов, влияющих на моторику пищевода. Однако у больных с сопутствующей патологией такая терапия в ряде случаев оказывается недостаточно эффективной.

В настоящее время не существует стандартных схем лечения ГЭРБ в сочетании ИБС. Современная терапия коморбидной патологии предусматривает применение лекарственных препаратов, воздействующих на этиологию и общие звенья патогенеза, с обязательным учетом конкурентного воздействия лекарственных препаратов на течение сочетанных заболеваний. Основные цели лечения ИБС, ассоциированной с ГЭРБ, — быстрое купирование симптомов, улучшение качества жизни, профилактика осложнений и улучшение прогноза жизни пациентов.

С учетом доказанной патогенетической роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании коморбидной патологии ГЭРБ на фоне ИБС важной терапевтической мишенью для достижения клинического эффекта

и профилактики прогрессирования деструктивных изменений СОП может служить сосудистый эндотелий.

Для модификации эндотелиальной дисфункции у больных ГЭРБ и ИБС можно применять разные лекарственные средства. Так, у больных с гиперхолестеринемией использование статинов понижает уровень холестерина и уменьшает эндотелиальную дисфункцию. Значительное улучшение функционального состояния эндотелия наблюдали у пациентов при лечении комбинацией статинов и антиоксидантов [16].

Улучшение эндотелиальной функции может быть достигнуто также прямым влиянием на образование оксида азота путем назначения L-аргинина. Последний является предшественником оксида азота, способствует восстановлению эндотелиальной функции. Патогенетическое воздействие L-аргинина при многих патофизиологических состояниях, включая ГЭРБ и ИБС, имеет потенциально важное клиническое значение.

Применение L-аргинина способствует улучшению эндотелийзависимой вазорелаксации, приводит к улучшению микроциркуляции СОП, уменьшает воспалительно-деструктивные повреждения эпителия пищевода у больных ГЭРБ и ИБС. Кроме того, долгосрочное лечение L-аргинином может обеспечивать антиатерогенные эффекты прогрессирования атеросклероза.

Воспалительный процесс в СОП и эндотелиальная дисфункция обуславливают эндотелийзависимую вазоконстрикцию, нарушение процессов пероксидации липидов и выработки оксида азота. Поэтому патогенетически обоснованным является применение препаратов, направленных на снижение продукции супероксидных радикалов и стимуляцию биосинтеза оксида азота. В ряде экспериментальных работ [23] показано, что внутривенное введение мельдония способствовало увеличению выживаемости крыс с экспериментально индуцируемым инфарктом миокарда за счет увеличения кровотока в магистральных сосудах, уменьшения периферического сопротивления и улучшения биоэнергетического состояния ишемизированного миокарда. Применение мельдония снижает активность маркеров оксидативного стресса, уменьшает эндотелиальную дисфункцию посредством усиления выработки оксида азота [11]. Мельдоний тормозит транспорт длинноцепочечных жирных кислот и их метаболитов в митохондриях благодаря снижению биосинтеза карнитина, что способствует сохранению аэробного пути метаболизма в условиях ткане-

вой гипоксии. Усиливает эффект мельдония  $\gamma$ -бутиробетанн дигидрат посредством индукции биосинтеза оксида азота, защищает клетки от токсического воздействия свободных радикалов, нормализует оксидантный гомеостаз на клеточном уровне, позитивно влияет на функцию эндотелия. Эти совокупные механизмы обеспечивают более выраженные и быстрые NO-зависимые эффекты – вазодилатирующий, антиагрегантный, антиоксидантный, влияют на

регуляцию апоптоза и пролиферацию, поддержание сосудистого гомеостаза.

Таким образом, включение препаратов, улучшающих функциональное состояние эндотелия, в стандартные схемы лечения ГЭРБ у больных с коморбидной патологией является патогенетически обоснованным, способствует уменьшению эндотелийзависимого повреждения СОП и препятствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений ГЭРБ.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция исследования – Т. С.; сбор материала – И. К.; написание текста – Т. С., И. К.; редактирование – В. Ч.*

## Список литературы

1. Фадеенко Г.Д., Гальчинська В.Ю., Кушнір І.Е та ін. Порушення функціонального стану ендотелію та його роль в патогенезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Сучасна гастроентерол. – 2016. – № 5 (91). – С. 5–10.
2. Фадеенко Г.Д., Кушнір І.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол. – 2008. – № 5 (43). – С. 12–16.
3. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun C.N. et al. Endothelin Published online 2016 Apr.
4. De Bortoli N., Martinucci I., Bertani L. et al. Esophageal testing: What we have so far // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2016. – N 7 (1). – P. 72–85.
5. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? // Neurogastroenterol Motil. – 2014. – Vol. 26 (1). – P. 28–35
6. Digestive Diseases Statistics for the United States – National Digestive Diseases Information Clearinghouse, March 2012.
7. Dobrzycki S., Baniukiewicz A., Korecki J. et al. Does gastroesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? // Intern. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 104 (1). – P. 67–72.
8. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D. et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes // JAMA. – 2016. – Vol. 315 (19). – P. 2104–2112.
9. Edlinger C., Wernly B., Leisch M. et al. Analysis of ambient influences affecting interleukin-6 secretion in the context of clinical trials of stem cell therapy for myocardial infarction // Clin. Lab. – 2016. – Vol. 62 (6). – P. 1061–1068.
10. Guarner F., Gascon L., Eximan Herrero R. Map of digestive disorders and diseases // World Gastroenterology Organization, 2008.
11. Güçlü O., Yüksel V., Hüseyin S. In vitro effects of L-carnitine on coronary artery bypass grafts // Exp. Clin. Cardiol. – 2013. – Vol. 18 (2). – P. 118–120.
12. Hashem El-Serag B., Sweet S., Winchester C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro – oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. – 2014. – Vol. 63 (6). – P. 871–880.
13. He S., Liu Y., Chen Y. et al. Value of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in predicting the proton pump inhibitor response in coronary artery disease patients with gastroesophageal reflux – related chest pain // Dis. Esophagus. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 367–376.
14. Ivey M.E., Osman N., Little P.J. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 199. – P. 237–247.
15. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
16. Kleiman D.A., Beninato T., Bosworth B.P. et al. Early referral for esophageal pH monitoring is more cost – effective than prolonged empiric trials of proton pump inhibitors for suspected gastroesophageal reflux disease // J. Gastrointest. Surg. – 2014. – Vol. 18. – P. 26–33. – discussion 33–34.
17. Liu Y., He S., Chen Y. et al. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain // Internal Medicine. – 2013. – Vol. 52 (11). – P. 1165–1171.
18. Liuzzo J.P., Ambrose J.A. Chest pain from gastroesophageal reflux disease in patients with coronary artery disease // Cardiol. Review. – 2005. – Vol. 13 (4). – P. 167–173.
19. Pawlik M.W., Kwiecien S., Pajdo R. et al. Esophagoprotective activity of angiotensin-(1–7) in experimental model of acute reflux esophagitis. Evidence for the role of nitric oxide, sensory nerves, hypoxia – inducible factor – 1alpha and proinflammatory cytokines // J. Physiol. Pharmacol. – 2014. – 65 (6). – P. 809–822.
20. Roman C., Bruley des Varannes S., Muresan L., Picos A., Dumitrascu D.L. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review // World J. Gastroenterol. – 2014. – 20. – P. 9592–9599.
21. Rossetti G., Limongelli P., Cimmino M. et al. Outcome of medical and surgical therapy of GERD: predictive role of quality of life scores and instrumental evaluation // Int. J. Surg. – 2014. – N 12, suppl. 1. – P. 112–116.
22. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L. et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non – erosive reflux disease from those with functional heartburn // J. Gastroenterol. – 2013. – 48 (4). – P. 473–482.
23. Sayed-Ahmed M., Darweesh A., Fatani A. Carnitine deficiency and oxidative stress provoke cardiotoxicity in an ifosfamide – induced Fanconi Syndrome rat model // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2010. – N 3 (4). – P. 266–274.
24. Schultz T., Mannheimer C., Dellborg M., Pilhall M., Börjesson M. High prevalence of gastroesophageal reflux in patients with clinical unstable angina and known coronary artery disease // Acute Card Care. – 2008. – 10 (1). – P. 37–42.
25. Sogabe M., Okahisa T., Kimura T. et al. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease // Clin. J. Gastroenterol. – 2016. – N 9 (4). – P. 191–202.
26. Souza R.F., Huo X., Mittal V. et al. Gastroesophageal reflux may cause esophagitis through a cytokine – mediated mechanism, not by caustic (acid) injury // Gastroenterol. – 2009. – Vol. 137. – P. 1776–1784.
27. Teng X.J., Liu R., Li X.J. et al. Increased expression of endothelin-1 and endothelin receptor A in reflux esophagitis and Barrett's esophagus // Dis. Esophagus. – 2013. – Vol. 26 (7). – P. 668–673.

28. Tripathi P, Tripathi P, Kashyap L. et al. The role of nitric oxide in inflammatory reactions // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 51. — P. 443–452.
29. Wang H. Y., Leena K. B., Plymoth A. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and its risk factors in a community-based population in southern India // BMC Gastroenterol. — 2016. — Vol. 15. — P. 16–36.
30. Yoshida N., Katada K., Handa O. et al. Interleukin-8 production via protease-activated receptor 2 in human esophageal epithelial cells // Int. J. Mol. Med. — 2007. — Vol. 19. — P. 335–340.

Т. А. Соломенцева, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова

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

## Механізми пошкодження слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супутньою ішемічною хворобою серця

Наведено основні механізми розвитку запально-деструктивних пошкоджень слизової оболонки стравоходу у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Обговорюється патофізіологічна роль дисфункції ендотелію в прогресуванні ГЕРБ у хворих на ішемічну хворобу серця. Обґрунтовано доцільність включення препаратів, які поліпшують функціональний стан ендотелію, в стандартні схеми лікування ГЕРБ у хворих з коморбідною патологією, що сприятиме зменшенню ендотеліозалежного пошкодження слизової оболонки стравоходу, запобігатиме прогресуванню захворювання і розвитку ускладнень ГЕРБ.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, медіатори запалення, підходи до терапії.

T. A. Solomentseva, I. E. Kushnir, V. M. Chernova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Mechanisms of damage in patients with gastroesophageal reflux disease and concomitant coronary heart disease

The article presents basic mechanisms of inflammatory and destructive lesions of the esophageal mucosa in patients with GERD in conjunction with coronary artery disease (CHD). The pathophysiological role of endothelial dysfunction in the progression of GERD in patients with CHD has been considered. The expediency of inclusion of drugs, improving endothelial function, in the standard schemes of GERD treatment in patients with comorbid pathology as the promotes reducing of the damage of esophageal mucosa endothelium, thus preventing the disease progression and development of GERD complications.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, coronary heart disease, endothelial dysfunction, inflammatory mediators, approaches to therapy.

### Контактна інформація

Соломенцева Тетяна Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр.  
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а  
Тел.: (57) 373-90-01, 777-56-77. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 6 грудня 2016 р.