



Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова, Я. В. Нікіфорова,
В. Ю. Гальчінська, А. С. Шапкін, Т. О. Ченчик

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

Особливості запально-деструктивних процесів у слизовій оболонці стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Мета — визначити клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) в осіб із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС), вміст маркерів системного запалення та ступеня запально-деструктивних змін у слизовій оболонці стравоходу у цієї категорії хворих.

Матеріали та методи. Обстежено 67 пацієнтів, з них 40 чоловіків і 27 жінок. Середній вік — $(52,7 \pm 5,2)$ року. До основної групи залучено 37 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС, до групи порівняння — 30 хворих на ГЕРХ, до контрольної групи — 10 здорових осіб. Про- та антиоксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду та відновлених сульфгідрильних груп, активністю глутатіонпероксидази. Для морфологічного дослідження використовували біоптати слизової оболонки стравоходу. Гістологічну оцінку активності запального процесу в стравоході здійснювали згідно з критеріями F. Ismail-Beigi.

Результати. Встановлено особливості клінічного перебігу ГЕРХ у поєднанні з ІХС: печія переважно вночі, в положенні лежачи, достовірно велика частота позастравохідних виявів ($p < 0,01$). Біль у прекардіальній зоні у хворих на ІХС у більшості випадків (78,4%) були зумовлені нападами стенокардії, спровокованими патологічним рефлюксом. У хворих основної групи при проведенні відеоендоскопії стравоходу виявлено переважання ерозійних форм ГЕРХ — 26 (70,3%) випадків, у решті випадків діагностовано неерозивні форми ГЕРХ. У групі порівняння у 20 (66,7%) пацієнтів виявлено неерозивний езофагіт, у 10 (33,3%) — ерозії стравоходу (ерозійний езофагіт ступеня А — у 6, ступеня В — у 2, ступеня С — у 2). Грижу стравохідного отвору діафрагми діагностовано у 22 (59,5%) хворих основної групи і у 6 (20,0%) групи порівняння, недостатність нижнього стравохідного сфінктера — відповідно у 34 (91,9%) і 10 (33,3%) пацієнтів. У хворих з поєднаною патологією зафіксовано достовірне підвищення вмісту малонового діальдегіду порівняно як з контрольною групою, так і з хворими з ізольованою ГЕРХ ($p < 0,05$). Також відзначено достовірне виснаження системи антирадикального захисту в обстежених хворих порівняно з контрольною групою, що виявлялося в зниженні рівня ферментів антиоксидантного захисту у хворих обох груп ($p < 0,05$) без достовірних міжгрупових відмінностей.

Висновки. Наявність ІХС погіршує перебіг ГЕРХ і провокує розвиток рефлюкс-езофагітів. При ізольованій ГЕРХ переважає неерозивна форма запалення. Морфологічними особливостями у коморбідних пацієнтів є виражені дистрофічні зміни та ознаки порушення мікроциркуляції. У розвитку і прогресуванні ГЕРХ у пацієнтів з ІХС відіграють роль порушення моторної функції стравоходу та погіршення мікроциркуляції слизової оболонки стравоходу. Порушення функціонального стану ендотелію може бути предиктором збільшення частоти ускладнень у пацієнтів з ГЕРХ. Його необхідно враховувати для виявлення і лікування пацієнтів з високим ризиком.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, слизова оболонка стравоходу, рефлюкс-езофагіт.

Останніми роками актуальним є вивчення патології органів травлення у поєднанні з іншими патологічними станами, наприклад, з ішемічною хворобою серця (ІХС). Важливість вивчення поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з ІХС зумовлена тим, що ці захворювання є значущою економічною і соціальною проблемою внаслідок збільшення захворюваності, частоти ускладнень та втрати працездатності пацієнтів. За даними літератури останніх років, пацієнти з ІХС мають значно вищий ризик розвитку ГЕРХ порівняно з пацієнтами, які не страждають на це захворювання [1, 3, 5, 7]. Результати інших досліджень свідчать про те, що симптоми гастроєзофагеального рефлюксу є найбільш важкими і частими у пацієнтів з ІХС порівняно з пацієнтами без цього діагнозу.

Один з універсальних механізмів виникнення і прогресування ГЕРХ — утворення вільних кисневих і ліпідних радикалів. Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про активацію вільнорадикального окиснення (ВРО) при формуванні рефлюкс-езофагіту і стравоходу Барретта [1, 4, 14, 15]. Однак більшість даних не пояснюють причини інтенсифікації вільнорадикальних реакцій при ГЕРХ. Також відсутні відомості про стан системи ВРО ліпідів та антирадикального захисту у хворих з поєднаною патологією.

Вивчення ступеня ураження слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ІХС у зв'язку з процесами пероксидації ліпідів, станом антиоксидантного захисту у слизовій оболонці стравоходу і крові, вмістом С-реактивного білка дасть змогу виявити прогностичні критерії прогресування та розвитку ускладнень коморбідної патології.

Патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс може запустити каскад патогенетичних механізмів, які ініціюють дестабілізацію коронарного кровотоку, ішемію міокарда, порушення серцевого ритму [8–10, 22]. Установлено, що наявність патологічного гастроєзофагеального рефлюксу асоційована зі збільшеною тривалістю та асинхронністю процесів реполяризації міокарда, зменшенням показників варіабельності ритму серця, які є маркерами підвищеного ризику фатальних шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [4, 5, 11, 13]. Виявлено взаємозв'язки між ступенем запально-деструктивних змін у нижній третині стравоходу і рівнем маркерів електричної нестабільності міокарда у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та серцево-судинної патології [1, 16, 26]. Проте мало інформації про стан слизової оболонки стравоходу у хворих цієї категорії.

Нормальна регенерація слизової оболонки стравоходу забезпечує епітеліальний захист, зокрема структурний (клітинні мембрани, міжклітинні поєднані комплекси) і функціональний (епітеліальний транспорт іонів Na^+ та H^+ , Na^+ -залежний транспорт аніонів Cl^- та HCO_3^- , внутрішньоклітинні і позаклітинні буферні системи, клітинна проліферація і диференціювання). Постепітеліальний захист у нормі реалізується насамперед за рахунок нормального кровотоку, тканинного кислотно-основного балансу, експресії та секреції біологічно активних агентів [18, 25]. З огляду на це, можна стверджувати, що ГЕРХ виникає при порушенні рівноваги між агресивним шлунковим вмістом і чинниками захисту у бік агресії. Не викликає сумніву, що порушення мікроциркуляції на тлі ІХС супроводжується появою додаткових чинників, які можуть впливати на стан слизової оболонки стравоходу [18, 24]. Проте досі не визначено роль маркерів запально-деструктивних процесів у розвитку та прогресуванні коморбідної патології.

Мета роботи — виявити клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця, вміст маркерів системного запалення та ступінь запально-деструктивних змін у слизовій оболонці стравоходу.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованого відділення гастроентерології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» обстежено 67 пацієнтів, які перебували на стаціонарному та поліклінічному лікуванні, з них 40 чоловіків та 27 жінок (середній вік — $(52,7 \pm 5,2)$ 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), до групи контролю — 10 здорових донорів (6 жінок, 4 чоловіки, середній вік — $(46,3 \pm 6,4)$ року).

Про- та антиоксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та відновлених сульфгідрильних груп (SH), а також за активністю антиоксидантного ферменту — глутатіонпероксидази (ГПО).

Рівень МДА у плазмі крові визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [15, 18], SH у гемолізаті та у сироватці крові — за допомогою реактиву Еллмана [2, 17, 22], активність ГПО в ЕДТА-плазмі та гемолізаті (1/100) крові — за зменшенням вмісту відновленого глутатіону під час 5-хвилинної інкубації дослідного зразка гемолізату за

наявності окислювального субстрату — гідроперекису кумолу [17], концентрацію С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові — за допомогою набору реагентів С-РБ-Вітал (Вітал Девелопмент Корпорейшн, РФ) для кількісного визначення С-реактивного білка в сироватці крові імунотурбидиметричним методом [20]. За нормальні показники приймали вміст С-РБ 3,0–10,0 мг/л.

Для морфологічного дослідження використовували парафінові блоки біопсійного матеріалу слизової оболонки стравоходу, взятого у 10 хворих основної групи та 17 контрольної групи. Матеріал для гістологічного дослідження забирали прицільно зі слизової оболонки дистального відділу стравоходу на 3 см вище за умовну циркулярну лінію, яка з'єднує проксимальні кінці складок шлунка. Препарати забарвлювали гематоксилином та еозином. Дослідження проводили на препаратах слизової оболонки з ознаками рефлюкс-езофагіту та порівнювали їх з препаратами незміненої слизової оболонки стравоходу. Гістологічну оцінку активності запального процесу у стравоході здійснювали згідно з критеріями F. Ismail-Beigi [23].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та SPSS.

Результати та обговорення

Вивчали типові симптоми ГЕРХ (печія, відрижка повітрям або кислим вмістом, одинофагія (біль по ходу стравоходу при ковтанні)), а також фіксували інші скарги.

Лише 16 (43%) хворих основної групи скаржилися на печію, причому вона виникала переважно вночі або в положенні лежачи, інтенсивність цього симптому становила у середньому ($2,4 \pm 1,1$) бала. У групі порівняння скарги на печію пред'являла більшість пацієнтів (92%), а інтенсивність цього симптому значно перевищувала відповідний показник в основній групі ($(3,9 \pm 1,1)$ бала; $p < 0,01$).

У пацієнтів основної групи сумарний бал вираженості відрижки кислим дорівнював у середньому ($2,9 \pm 1,4$) бала, у групі порівняння — ($3,7 \pm 1,6$) бала ($p < 0,01$).

Сумарний показник вираженості болю при ковтанні в основній групі становив у середньому ($3,6 \pm 0,9$) бала, в групі порівняння — ($2,2 \pm 0,3$) бала ($p < 0,01$).

Інші скарги у пацієнтів із супутньою ІХС відзначено достовірно частіше, ніж у групі порівняння: дискомфорт у кардіальній зоні — відповідно 75,7 і 20,0% випадків, серцебиття, яке посилювалося після прийому їжі, нахилах тулубу вперед, — 64,9 та 16,7%, відчуття грудки в нижній третині грудини, гіркота в роті — 43,2 і 20,0%, першіння в горлі — 72,9 і 16,7%, сухий кашель — 24,3 та 3,3%.

У хворих основної групи при проведенні відеоендоскопії стравоходу виявили переважно ерозивні форми ГЕРХ — 26 (70,3%) випадків, у 19 пацієнтів діагностували рефлюкс-езофагіт ступеня А, у 5 — ступеня В, у 2 — ступеня С. Неерозивні форми ГЕРХ виявлено в 11 хворих. У групі порівняння у 20 (66,7%) пацієнтів було діагностовано неерозивний езофагіт, у 10 (3,3%) — ерозії стравоходу: ерозивний езофагіт ступеня А — у 6, ступеня В — у 2, ступеня С — у 2 пацієнтів.

Килу стравохідного отвору діафрагми виявлено у 22 (59,5%) хворих основної групи і у 6 (20,0%) — групи порівняння, недостатність нижнього стравохідного сфінктера — відповідно у 34 (91,9%) і 10 (33,3%) хворих.

Таким чином, особливостями клінічного перебігу ГЕРХ у поєднанні з ІХС були печія переважно вночі та в положенні лежачи, достовірно більша частота позастравохідних виявів (атипових кардіалгій, які виникали переважно вночі, супроводжувалися порушеннями серцевого ритму, нападами пароксизмального нічного кашлю, хронічного фарингіту та/або ларингіту). Біль у прекардіальній зоні у хворих на ІХС у більшості випадків (78,4%) були зумовлені нападами стенокардії, спровокованими патологічним рефлюксом.

Таблиця 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту у сироватці крові

| Група | Малоновий діальдегід, мкмоль/л | Глутатіонпероксидаза, мккат/г Нв | SH-група, мкмоль/л |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| Основна (n = 37) | $7,04 \pm 0,64^{*#}$ | $3,18 \pm 0,7^*$ | $532,60 \pm 25,24^*$ |
| Порівняння (n = 30) | $4,12 \pm 0,16^*$ | $3,96 \pm 0,4$ | $587,70 \pm 31,42^*$ |
| Контрольна (n = 10) | $2,55 \pm 0,34$ | $4,94 \pm 0,52$ | $669,60 \pm 26,13$ |

Примітка. Різниця статистично значуща ($p < 0,05$): * щодо контрольної групи; # щодо групи порівняння.

З огляду на роль вільних радикалів у патогенезі як ГЕРХ, так і ІХС, проведено дослідження вмісту показників ПОЛ та ферментів антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих з поєднанням зазначених нозологій (табл. 1).

Як свідчать результати дослідження, у всіх хворих порівняно з контрольною групою спостерігали суттєве порушення балансу систем ПОЛ та антирадикального захисту. У хворих з поєднаною патологією відзначено вірогідне підвищення вмісту МДА порівняно як з контрольною групою, так і з пацієнтами з ізольованою ГЕРХ.

Виявлено вірогідне виснаження системи антирадикального захисту у хворих порівняно з контрольною групою, про що свідчило зниження рівня ферментів антиоксидантного захисту як у хворих з ізольованою ГЕРХ, так і у хворих з поєднаною патологією. Вірогідної різниці між групами хворих не виявлено.

При детальнішому аналізі показників оксидативного стресу та маркерів антирадикального захисту встановлено, що у міру прогресування захворювання у хворих з ерозивним ушкодженням стравоходу збільшувався вміст продуктів пероксидації ліпідів, який був вірогідно більшим порівняно з пацієнтами з неерозивним ураженням стравоходу (рис. 1).

Ступінь оксидативного стресу зростав пропорційно збільшенню ступеня запально-деструктивних змін слизової оболонки стравоходу. Максимальне зниження спостерігали при рефлюкс-езофагіті високої градації ($11,8 \pm 2,15$ мкмоль/л).

У групі пацієнтів з поодинокими ерозіями (рефлюкс-езофагіт А) не виявлено високого рівня С-РБ (табл. 2). Цей показник достовірно не відрізнявся між основною групою та групою порівняння. У формування тяжких ерозивних форм езофагіту поєднана патологія робить істотний внесок. Серед пацієнтів з рефлюкс-езофагітом ступеня В і С виявлено достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння. Отже, рівень С-РБ був більшим у пацієнтів з вираженішими змінами слизової оболонки стравоходу та наявністю ІХС.

Ми також оцінили характер та ступінь вираженості запально-деструктивних змін у слизовій

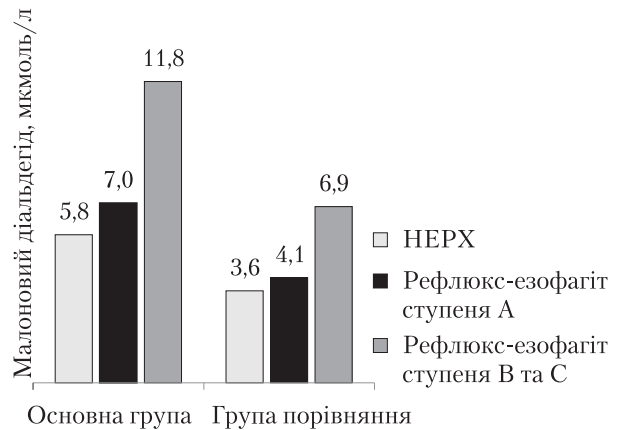


Рис. 1. Концентрація продуктів пероксидації ліпідів залежно від ступеня запально-деструктивних уражень стравоходу

оболонці стравоходу. Морфологічні дослідження біоптатів показали, що багатошаровий плоский епітелій при неактивному езофагіті у хворих на ГЕРХ та у хворих з поєднаною патологією характеризується збереженням стратифікації і вертикальної анізоморфності поверхневого (функціонального) та проміжного шарів, спостерігаються ознаки слабкої дисплазії, помірна базальноклітинна гіперактивність нижньої третини епітеліального пласта. Базальні і парабазальні клітини — монорморфні, округло-овальної і витягнутої форми з дещо звуженим обідком цитоплазми. Ядра базальних і парабазальних клітин збільшені, часто неправильної форми, гіпо-, нормо- і гіперхромні. Хроматинова структура ядерця виразно візуалізується в ядрах клітин. Спостерігається посилення мітотичної активності гіперплазованих клітин. Фігури мітозів зберігають нормальний вигляд, розташовані лише в нижній половині епітеліального шару. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення змінюється у бік ядра. Клітини розташованих вище відділів зберігають нормальну будову і полярність розташування, мають вигляд зрілих і диференційованих. Зрідка спостерігається ороговіння окремих клітин проміжного шару, а також поверхні епітеліального шару. Базальноклітинна гіперактивність здебільшого має вогнищевий характер. Часто спостерігається чергування вогнищ

Таблиця 2. Вміст С-реактивного білка залежно від ступеня тяжкості езофагіту, мг/л

| Форма ГЕРХ | Основна група (n = 37) | Група порівняння (n = 30) |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Неерозивна | 2,48 ± 0,08 | 2,02 ± 1,12 |
| Рефлюкс-езофагіт ступеня А | 2,89 ± 1,10 | 2,94 ± 1,13 |
| Рефлюкс-езофагіт ступеня В та С | 5,47 ± 1,58* | 3,48 ± 1,81 |

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

гіперплазії базальних клітин з ділянками нормального епітелію, іноді відзначається неглибоке акантотичне розростання гіперплазованого базального шару. Глікоген виявляється переважно в цитоплазмі клітин функціонального і особливо проміжного шару. Подекуди спостерігаються явища гіпер- і паракератозу.

У стромі стравоходу відповідно до вогнищ акантозу, гіпер- і паракератозу спостерігали інфільтрацію лімфоїдними, плазматичними клітинами з домішкою гістіоцитів, мастоцитів і поодиноких нейтрофілів (рис. 2).

Гістологічне дослідження зразків плоского епітелію при неактивному езофагіті виявило, що рівень мітотичної і морфофункціональної активності епітеліальних клітин порівняно з незмінним епітелієм є дещо вищим.

При прогресуванні запального процесу кількість нейтрофілів різко збільшується. Інфільтрати виявляються як у багатшаровому плоскому епітелії, так і в сполучнотканинній основі. Товщина епітеліального шару значно варіює. Найчастіше спостерігаються атрофія епітелію, стоншення епітеліального шару, ділянки гіпертрофії епітеліального шару на тлі явищ паракератозу та акантозу. Потовщення епітелію, ймовірно, зумовлене набряком, дистрофічними змінами епітеліоцитів і лейкоцитарною інфільтрацією. Контакти між клітинами стають пухкими. Шаруватість епітелію місцями порушена, епітеліальні клітини перебувають у стані дистрофії різної вираженості. В окремих випадках дистрофія завершується некрозом кератиноцитів, особливо чітко вираженому в поверхневих шарах епітелію. Подекуди на тлі вираженої лейкоцитарної інфільтрації відзначаються деструктивні процеси у вигляді мікроабсцесів і вогнищ ураження. У стромі спостерігаються ознаки дезорганізації сполучної тканини. Потовщені колагенові волокна набрякли, подекуди гомогенізовані. Судини різко повнокровні. Навколо них спостерігається лейкоцитарна інфільтрація (рис. 3).

Клітини залоз стравоходу вакуолізовані, з явищами слизової дистрофії. При значному загостренні запального процесу скупчення поліморфних лейкоцитів відзначається в просвіті залоз та їх вивідних проток (рис. 4).

Прогресування запального процесу характеризується класичними ознаками хронічного запалення у стадії загострення та за багатьма параметрами не має істотних міжгрупових відмінностей. Проте в групі ГЕРХ у поєднанні з ІХС кількість випадків із загостренням хронічного запального процесу значно перевершувала таку в інших групах.

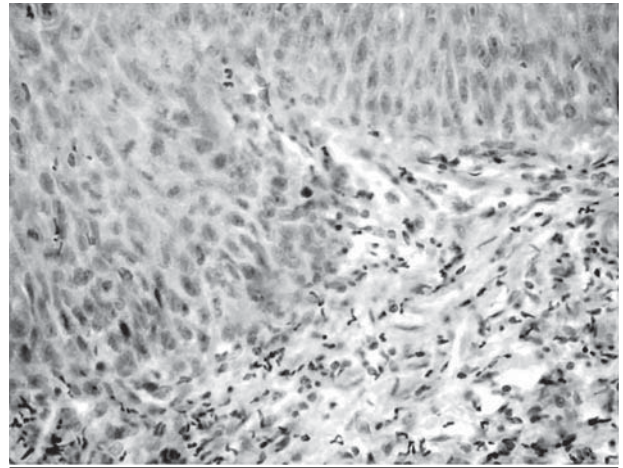


Рис. 2. Обширна лейкоцитарна інфільтрація багатшарового плоского епітелію та підепітеліальної сполучної тканини. Повнокрів'я дрібних капілярів. Гіперплазія базального шару. Активний езофагіт. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 400$

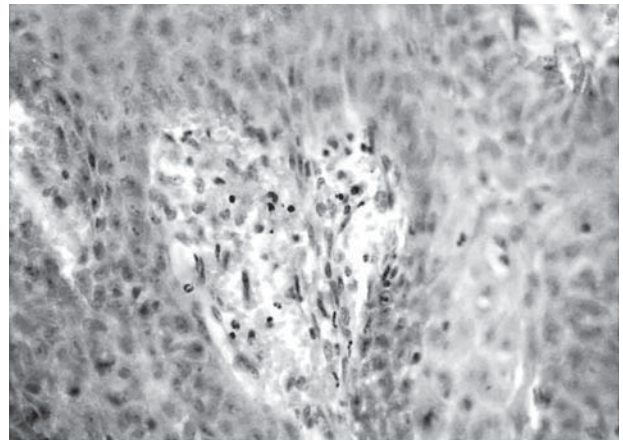


Рис. 3. Виражене повнокрів'я та обширні діapedезні крововиливи в основі сполучнотканинних сосочків стравоходу. Тангенціальний зріз, забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 400$

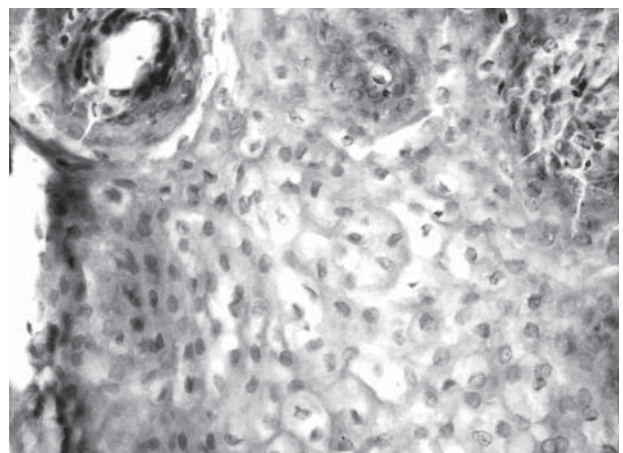


Рис. 4. Виражена білкова дистрофія епітеліоцитів багатшарового плоского епітелію стравоходу. Ерозивно-виразковий езофагіт. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 400$

При вивченні біоптатів слизової оболонки стравоходу в осіб з ІХС, окрім картини хронічного запалення з інфільтрацією підслизового шару і ділянками мікроерозії, привертають до себе увагу вираженіше дистрофічні зміни як у слизовій оболонці стравоходу, так і в тканині власної пластинки. Епітеліальні клітини неоднорідні, містять вакуолі в цитоплазмі. Ядра вакуолізовані, трапляються ділянки, на яких епітеліальні клітини відокремлені від власної пластинки. На місці відшарування визначається рідина, яка скупчується, тобто картина, притаманна дистрофічним змінам в усіх відділах слизової оболонки стравоходу. Виявляються ознаки порушення мікроциркуляції у вигляді розширення капілярів і венул, стазу та діapedезу еритроцитів.

Висновки

Доведено, що поєднання GERX з ІХС обтяжує перебіг GERX та провокує розвиток рефлюкс-езофагітів різної тяжкості.

При ізольованій GERX переважає неерозивна форма захворювання.

Встановлено достовірне підвищення рівня С-реактивного білка у хворих на GERX у поєднанні з ІХС, причому ступінь вираженості змін корелював зі ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

При ерозивному ураженні стравоходу в осіб з поєднаною патологією спостерігали достовірно виражене підвищення рівня маркерів оксидативного стресу та виснаження антирадикальних механізмів захисту.

Морфологічними особливостями слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з коморбідною патологією є виражені дистрофічні зміни та ознаки порушення мікроциркуляції.

Одним з патогенетичних механізмів розвитку та прогресування GERX у хворих з ІХС є порушення моторної функції стравоходу і погіршення мікроциркуляції слизової оболонки стравоходу. Порушення функціонального стану ендотелію може бути предиктором збільшення частоти ускладнень у хворих на GERX і потребує подальшого вивчення його клінічного значення для ідентифікації та лікування пацієнтів з високим ризиком.

Список літератури

- Алексеева О. П., Долбин И. В., Пикулёв Д. В. Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Казан. мед. журн. — 2009. — Т. 90, № 5. — С. 679—684.
- Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных // РЖГТК. — 2011. — Т. 21, № 3. — С. 4—12.
- Видякина Н. В. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2009. — С. 3—24.
- 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.
- Гаврилова А. В., Хмара Н. Ф. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстрата // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 721—724.
- Горбась І. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність, динаміка, контроль // Здоров'я України. — 2010. — № 4. — С. 24—25.
- Джулай Г. С., Секарьова Е. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы: Метод. рекомендации для врачей / Под ред. В. В. Чернина. — Тверь, Москва: Медпрактика, 2010. — 48 с.
- Джулай Г. С., Секарева Е. В., Курицын В. М., Джулай Т. Е. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: факторы риска и предикторы // Тер. архив. — 2013. — № 2. — С. 8—12.
- Евсютина Ю. В., Трухманов А. С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы // РЖГТК. — 2014. — № 5. — С. 4—9.
- Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Ліки України. — 2010. — № 5. — С. 20—25.
- Коваленко В. М., Лутай М. І., Сіренко Ю. М. Демографія і стан здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник. — К., 2010. — 96 с.
- Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
- Мастыкова Е. К., Конорев М. Р., Матвеев М. Е. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления // Вестн. ВГМУ. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 65—74.
- Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клініч. лаб. діагностика. — 2005. — № 6. — С. 15—18.
- Мировая статистика здравоохранения. — ВОЗ, 2010.
- Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 724—727.
- Опарин А. А., Лобунец О. А., Мехтиханова З. М., Шаповалова О. Е. Особенности состояния факторов защиты и агрессии при ГЭРБ с сопутствующей анемией у студентов // Вісн. проб. біол. і мед. — 2010. — № 2. — С. 105—108.
- Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена // Лечащий врач. — 2010. — № 7. — С. 86—88.

19. Щербань Н.Г., Горбач Т.В., Гусева Н.Р. и др. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: Метод. рекомендации. — Харьков: ХГМУ, 2004. — 36 с.
20. Becher A., Dent J. Systematic review: Ageing and gastroesophageal reflux disease symptoms, esophageal function and reflux esophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33 (4). — P. 442–454.
21. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1959. — Vol. 82. — P. 70.
22. Gerson L.B., Kahrilas P.J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 824–833.
23. Ismail-Beigi F., Pope C.E. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux disease in the distal esophagus of man // *Gastroenterology.* — 1974. — N 66. — P. 1109–1113.
24. 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.
25. Smith J.A., Decalmer S., Kelsall A. et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 754–762.

Г. Д. Фадеевко, И. Э. Кушнир, В. М. Чернова, Я. В. Никифорова,
В. Ю. Гальчинская, А. С. Шапкин, Т. А. Ченчик

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

Особенности воспалительно-деструктивных процессов в слизистой оболочке пищевода у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца

Цель — определить клинико-эндоскопические особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), содержание маркеров системного воспаления и степень воспалительно-деструктивных изменений в слизистой оболочке пищевода у данной категории больных.

Материалы и методы. Обследовано 67 пациентов, из них 40 мужчин и 27 женщин. Средний возраст — $(52,7 \pm 5,2)$ года. Основную группу составили 37 больных ГЭРБ в сочетании с ИБС, группу сравнения — 30 больных ГЭРБ, контрольную группу — 10 здоровых лиц. Про- и антиоксидантный статус крови оценивали по содержанию малонового диальдегида и восстановленных сульфгидрильных групп, активности глутатионпероксидазы. Для морфологического исследования использовали биоптаты слизистой оболочки пищевода. Гистологическую оценку активности воспалительного процесса в пищеводе осуществляли согласно критериям F. Ismail-Beigi.

Результаты. Установлены особенности клинического течения ГЭРБ в сочетании с ИБС: изжога преимущественно в ночное время, в положении лежа, достоверно большая частота внепищеводных проявлений ($p < 0,01$). Боль в прекардиальной зоне у больных ИБС в большинстве случаев (78,4%) была обусловлена приступами стенокардии, спровоцированными патологическим рефлюксом. У больных основной группы при проведении видеоэндоскопии пищевода выявлено преобладание эрозивных форм ГЭРБ — 26 (70,3%) случаев, в остальных случаях диагностированы неэрозивные формы ГЭРБ. В группе сравнения у 20 (66,7%) пациентов выявлен неэрозивный эзофагит, у 10 (33,3%) — эрозии пищевода (эрозивный эзофагит степени А — у 6, степени В — у 2, степени С — у 2). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы диагностирована у 22 (59,5%) больных основной группы и у 6 (20,0%) группы сравнения, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера — соответственно у 34 (91,9%) и 10 (33,3%) пациентов. У больных с сочетанной патологией зафиксировано достоверное повышение содержания малонового диальдегида по сравнению как с контрольной группой, так и с больными с изолированной ГЭРБ ($p < 0,05$). Также отмечено достоверное истощение системы антирадикальной защиты у обследованных больных по сравнению с контрольной группой, что проявлялось в снижении уровня ферментов антиоксидантной защиты у больных обеих групп ($p < 0,05$) без достоверных межгрупповых различий.

Выводы. Наличие ИБС утяжеляет течение ГЭРБ и провоцирует развитие рефлюкс-эзофагитов. При изолированной ГЭРБ преобладает неэрозивная форма воспаления. Морфологическими особенностями у коморбидных пациентов являются выраженные дистрофические изменения и признаки нарушения микроциркуляции. В развитии и прогрессировании ГЭРБ у пациентов с ИБС играют роль нарушение моторной функции пищевода и ухудшение микроциркуляции слизистой оболочки пищевода. Нарушение функционального состояния эндотелия может быть предиктором увеличения частоты осложнений у пациентов с ГЭРБ. Его необходимо учитывать для выявления и лечения пациентов с высоким риском.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, слизистая оболочка пищевода, рефлюкс-эзофагит.

G. D. Fadiencko, I. E. Kushnir, V. M. Chernova, J. V. Nikiforova,
V. U. Galchinskaya, A. S. Shapkin, T. O. Chenchik
SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Features of the inflammatory-destructive processes in esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease, combined with ischemic heart disease

Objective — to determine the clinical and endoscopic features of GERD course in patients with concomitant IHD, levels of the markers of system inflammation and degree of inflammatory-destructive changes in esophageal mucosa in this category of patients.

Materials and methods. Investigation involved 67 patients, from them 40 men and 27 women, middle age 52.7 ± 5.2 years. The main group consisted of 37 patients with GERD in combination with IHD (12 women, 25 men, middle age (61.2 ± 3.6)), control group included 30 patients with GERD (15 women, 15 men of middle age 59.4 ± 4.8 years). Pro- and antioxidant status of blood was estimated based on the levels of malonic dialdehyde (MDA) and recovered sulfhydryl groups (SG), and activity of glutathionperoxidase (GTP), determination of MDA on a reaction with thiobarbituric acid (TBA). To perform morphological studies, the paraffin blocks of biopsy material from the esophagus were used. Histological assessment of inflammatory activity in the esophagus was performed according to the criteria F. Ismail-Beigi. Statistical data processing was performed using standard methods with the use of software packages Microsoft Excel 7.0 and «SPSS 13.0».

Results. The peculiarities of the GERD clinical course have been established for the cases of its combination with IHD: heartburn was observed mainly at night, in a prone position; the significantly higher frequency of the extra esophageal manifestations ($p < 0.01$). The precordial pain in the patients with IHD in most cases (78.4%) was caused by the angina attacks, provoked by pathological reflux. Esophagus endoscopy revealed that in patients of main group the GERD erosive forms prevailed 26 (70.3%), and non-erosive GERD was diagnosed in 11 patients. In the group of comparison, non-erosive esophagitis was diagnosed in 20 (66.7%) patients with GERD, esophageal erosions were defined in 10 patients (33.3%), from them erosive esophagitis of degree A in 6 patients, esophagitis B in 2 patients, esophagitis C in 2 subjects. Hernia of an esophageal opening of a diaphragm was revealed in 22 (59.5%) of patients of the main group and in 6 (20.0%) of patients of the comparison group. Insufficiency of the lower esophageal sphincter was observed in 34 (91.9%) patients with the accompanying IHD and in 10 (33.3%) persons of control group. At patients with the combined pathology the significant increase of MDA levels has been established in comparison both with control group, and with the isolated GERD group ($p < 0.05$). Moreover, the significant exhaustion of the antiradical defense system was revealed in the investigated patients in comparison with the control group, that became apparent in the reduction of the levels of enzymes of antioxidative defense in patients of both groups ($p < 0.05$) without significant intergroup differences. ($P < 0.05$).

Conclusions. The presence of IHD aggravates the GERD course and provokes the progression of reflux-esophagitis. The non-erosive inflammation prevails at the isolated GERD. Morphological peculiarities of the comorbid patients include the intensive dystrophic changes and signs of the microcirculation disorders. The violation of the esophageal motor function and the deterioration of microcirculation in esophageal mucosa play the pivotal role in the onset and progression of the GERD in patients with IHD. The disorders of the epithelial functional state can serve as a predictor of the increase of the complications' rate in patients with GERD. This predictor should be taken into account when revealing and treating patients with the high risk.

Key words: gastroesophageal reflux disease, ischemic heart disease, mucous membrane of esophagus, reflux esophagitis.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 16 березня 2015 р.