Роль Е-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Ю.Я. Шелкович

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Цель исследования — оценить содержание Е-кадгерина в плазме крови лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и с ГЭРБ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

Материал и методы. Обследовано 120 пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС, которым выполнялась эзофаго-гастродуоденоскопия с биопсией нижней трети пищевода с целью морфологической верификации ГЭРБ. Диагностика нарушений дыхания во сне проводилась с использованием компьютерной пульсоксиметрии. Группу 1 ($n = 29$) составили пациенты с ГЭРБ, группу 2 ($n = 35$) — пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, группу 3 ($n = 30$) — пациенты с СОАГС, группа 4 ($n = 26$) — группа сравнения. Концентрацию Е-кадгерина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Статистически значимых различий между пациентами с ГЭРБ и группой сравнения по плазменному уровню N-терминального фрагмента Е-кадгерина получено не было (0,207 (0,128; 0,295) и 0,128 (0,067; 0,281) нг/мл соответственно, $p = 0,082$). Однако пациенты с эрозивным эзофагитом характеризуются более высоким содержанием Е-кадгерина в плазме крови, чем пациенты группы сравнения (0,284 (0,176; 0,858) и 0,128 (0,067; 0,281) нг/мл соответственно, $p = 0,03$). У пациентов с ГЭРБ и СОАГС отмечались статистически значимо более высокие концентрации Е-кадгерина в плазме крови по сравнению с пациентами с ГЭРБ (0,379 (0,277; 0,538) и 0,207 (0,128; 0,295) нг/мл соответственно, $p = 0,017$). Обнаружена положительная зависимость концентрации Е-кадгерина в плазме крови от значения индекса апноэ/гипопноэ ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Выводы. СОАГС негативно влияет на состояние гистоархитектоники слизистой оболочки пищевода пациентов с ГЭРБ, что подтверждается увеличением N-терминального фрагмента Е-кадгерина в плазме крови испытуемых и может указывать на потерю Е-кадгерина в слизистой пищевода с развитием нарушения функционирования плотных запирающих контактов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, Е-кадгерин, межклеточная адгезия, эрозивный эзофагит, слизистая оболочка пищевода, индекс апноэ/гипопноэ

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шелкович Ю.Я. Роль Е-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):25–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-25-32>

The Role of E-Cadherin in the Assessment of Esophageal Mucosal Damage in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome

Yulia Ya. Shelkovich

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Aim. To evaluate the E-cadherin content in the blood plasma of individuals with suffering from both gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD combined with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS).

Materials and methods. 120 patients with GERD and/or OSAHS were examined. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy with the biopsy of the lower third of the esophagus in order to perform GERD morphological verification. The diagnostics of respiratory disorders during sleeping was performed using computer pulse oximetry. Group 1 (n = 29) consisted of GERD patients, group 2 (n = 35) of patients with GERD in combination with OSAHS, group 3 (n = 30) of patients with OSAHS, group 4 (n = 26) was the comparison group. The concentration of E-cadherin in the blood plasma was determined using enzyme immunoassay.

Results. There were no statistically significant differences in the plasma level of the N-terminal E-cadherin fragment between GERD patients and the comparison group (0.207 (0.128; 0.295) and 0.128 (0.067; 0.281) ng/ml, respectively, $p = 0.082$). However, the patients with erosive esophagitis were characterized by a higher content of E-cadherin in the blood plasma than those of the comparison group (0.284 (0.176; 0.858) and 0.128 (0.067; 0.281) ng/ml, respectively, $p = 0.03$). In patients with GERD and OSAHS, statistically significantly higher plasma concentrations of E-cadherin were observed as compared to GERD patients (0.379 (0.277; 0.538) and 0.2007 (0.128; 0.295) ng/ml, respectively, $p = 0.017$). A positive dependence of E-cadherin concentration in the blood plasma on the apnea/hypopnea index was found ($r = 0.43$, $p < 0.05$).

Conclusions. OSAHS negatively affects the state of histoarchitecture of the esophageal mucosa of GERD patients, as evidenced by an increase in N-terminal E-cadherin in the blood plasma and may indicate a loss of E-cadherin in the esophageal mucosa with the development of an impaired function of tight junctions.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, E-cadherin, intercellular adhesion, erosive esophagitis, esophageal mucosa, apnea/hypopnea index

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Shelkovich YYa. The Role of E-Cadherin in the Assessment of Esophageal Mucosal Damage in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):25–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-25-32>

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) на сегодняшний день занимает одно из первых мест в структуре гастроэнтерологической заболеваемости, распространенность ее среди взрослого населения достигает 40 %. В России частота ГЭРБ составляет от 11,6 до 23,6 %, в Европе — от 8,8 до 25,9 %, в США только ГЭРБ с эзофагитом является у 21–27 % в популяции. Кроме того, согласно литературным данным, за последние 25 лет отмечается 3–4-кратное увеличение смертности от аденокарциномы пищевода (АКП) на фоне пищевода Барретта. Разнообразие клинической симптоматики ГЭРБ при наличии атипичных (в том числе мало- и бессимптомных) форм заболевания, низкая обращаемость пациентов за медицинской помощью, с одной стороны, возможность частых рецидивов — с другой затрудняет своевременную диагностику ГЭРБ и пищевода Барретта [1, 2].

На течение ГЭРБ могут оказывать влияние сопутствующие заболевания, одним из таких заболеваний является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Общность факторов риска определяет интерес к изучению данного сочетания заболеваний, диктует необходимость установления особенностей поражения слизистой оболочки нижних отделов пищевода у пациентов с ГЭРБ под влиянием сопутствующего СОАГС.

Основными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, развивающимися при гастроэзофагеальном рефлюксе, в том числе согласно данным Лионского консенсуса, являются расширение межклеточных промежутков, утолщение базального слоя эпителия за счет быстрой

регенерации, удлинение сосочков, воспалительные изменения слизистой оболочки в виде повышения числа внутриэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов, наличие эрозий, язв, признаков некроза [3, 4].

Одним из сложных аспектов понимания патогенеза служит изучение механизмов межклеточного взаимодействия, поскольку те процессы, которые происходят на молекулярном уровне в ткани, предвещают патологические изменения, различимые на клеточном и гистологическом уровнях. С точки зрения проблем нарушения гистоархитектоники слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ становится важным изучение роли молекул клеточной адгезии, определяющих характер морфологических изменений.

Одним из представителей молекул клеточной адгезии является Е-кадгерин, который широко представлен в эпителиальных тканях организма, в том числе в слизистой оболочке пищевода. Е-кадгерин представляет собой трансмембранный кальций-зависимый белок межклеточной адгезии и играет важнейшую роль в жизнедеятельности эпителиальных клеток, формировании тканей и торможении развития опухолей. Он состоит из трех доменов: С-концевой домен (локализован в цитоплазме клетки), трансмембранный и N-концевой домен (в межклеточном пространстве) [5]. Растворимый в крови (N-терминальный) Е-кадгерин представляет собой молекулу, которая высвобождается с поверхности эпителиальной клетки под воздействием протеаз, включая металлопротеиназы, проникает в кровь и становится

доступной для определения [6]. Повышение содержания Е-кадгерина в крови может указывать на разрушение плотных запирающих контактов в слизистой оболочке пищевода [7].

Цель исследования — оценить содержание Е-кадгерина в плазме крови лиц с ГЭРБ и в сочетании с СОАГС и определить взаимосвязь его уровня с морфологическими особенностями поражения пищевода у данной категории пациентов.

Материал и методы исследования

На базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» было обследовано 120 пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС трудоспособного возраста, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом учреждения (протокол № 1 от 16.01.2017). Средний возраст испытуемых составил 48 (42; 54) лет, из них 73 мужчины и 47 женщин. Критериями не включения явились: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIА; язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки; медикаментозное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки; хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких; лор-патология, требующая хирургической коррекции; доброкачественные и злокачественные новообразования полости носа, злокачественные новообразования других локализаций; инфекционный, аллергический, вазомоторный ринит; прием препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне.

Для клинической оценки симптомов ГЭРБ использовался опросник GERDQ [8]. С целью визуализации верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биопсийного материала из нижней трети пищевода с последующим гистологическим исследованием полученных образцов. Степень тяжести рефлюксного эзофагита оценивалась с применением Лос-Анджелесской системы классификации [9]. В исследование вошли пациенты с ГЭРБ, подтвержденной гистологически, с учетом описанных в Лионском консенсусе морфологических признаков эзофагита.

Отбор пациентов с СОАГС осуществлялся с учетом характерных жалоб, оценки клинических маркеров заболевания и уровня дневной сонливости с использованием опросника Эпворта [10]. Диагноз был подтвержден результатами компьютерной пульсоксиметрии с регистрацией носового дыхательного потока (SOMNOcheck micro, Weinmann) и расчетом следующих показателей: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, тип апноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, индекс вегетативных пробуждений, уровни насыщения крови кислоро-

дом за период сна, связь эпизодов апноэ с храпом и десатурацией.

Уровень плазменной концентрации Е-кадгерина измерялся с применением иммуноферментного анализа (Wuhan Fine Biotech Co., Китай).

Группу 1 ($n = 29$) составили пациенты с ГЭРБ, группу 2 ($n = 35$) — пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, группу 3 ($n = 30$) — пациенты с СОАГС, группа 4 ($n = 26$) — группа сравнения.

Данные обрабатывались с применением непараметрических методов программы Statistica 10.0. Для множественного сравнения исследуемых групп был использован критерий Краскела — Уоллиса, далее был проведен апостериорный анализ с применением теста Данна — Бонферрони. Для поиска различий между двумя группами испытуемых использовался тест Манна — Уитни. Для установления корреляционных связей между группами применялся коэффициент корреляции Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные приведены в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей [11].

Результаты исследования

Группы пациентов, вошедших в исследование, были сопоставимы между собой по возрасту и полу, однако пациенты групп 2 и 3 имели несколько более высокие показатели ИМТ по сравнению с группами 1 и 4 в связи с тем, что ожирение — один из основных факторов риска развития апноэ во сне. В таблице 1 приведены характеристики исследуемых групп.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода морфологическая картина при ГЭРБ как в сочетании с СОАГС, так и без него характеризовалась наличием гидропической дистрофии (рис. 1) и усилением пролиферации базального слоя эпителия (рис. 2), увеличением высоты сосочков (рис. 3), наличием расширенных межклеточных промежутков (рис. 4), чего не наблюдалось у пациентов с изолированным СОАГС и в группе сравнения (рис. 5).

На первом этапе статистического анализа была выявлена тенденция к увеличению плазменного уровня Е-кадгерина у пациентов с ГЭРБ по отношению к группе сравнения, хотя статистически значимых различий получено не было (табл. 2).

В последующем при сопоставлении пациентов с эрозивным эзофагитом с группой сравнения было выявлено, что у пациентов с эрозивным эзофагитом уровень Е-кадгерина в плазме крови был значительно выше, чем у пациентов группы сравнения (табл. 3).

При множественном сравнении уровней содержания Е-кадгерина в группах испытуемых в результате применения теста Краскела — Уоллиса были получены статистически значимые различия ($H = 20,8$, $p = 0,0001$). При апостериорном

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Table 1. Characteristics of the tested groups of patients

Параметры Parameters	Группа 1 (пациенты с ГЭРБ) Group 1 (GERD patients) (n = 29)	Группа 2 (пациенты с ГЭРБ и СОАГС) Group 2 (GERD and OSAHS patients) (n = 35)	Группа 3 (пациенты с СОАГС) Group 3 (OSAHS patients) (n = 30)	Группа 4 (группа сравнения) Group 4 (comparison group) (n = 26)
Возраст, лет Age, years	46,5 (41; 53)	49,5 (40; 54)	50 (44; 54)	46,5 (42; 51)
Пол (м), n (%) Gender (m), n (%)	18 (62)	22 (63)	18 (60)	15 (56)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	27,45 (24,7; 31,3)	29,9 (27,6; 35,9)	29,9 (26,3; 33,1)	28,18 (24,2; 30,5)*
ИАГ, в час AHI, per hour	2,2 (1; 3,3)	11,5 (7,95; 20,6)	11,4 (6,6; 16,6)	2,35 (1; 4,7)*

Примечание: * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Note: * — significant differences between groups, $p < 0,05$.

Рис. 1. Общий вид эпителия пищевода пациента с ГЭРБ. Клетки поверхностного слоя подвержены гидропической дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. The general view of the esophageal epithelium of a GERD patient. The cells of a superficial layer are subject to hydropic dystrophy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

Рис. 2. Многослойный плоский эпителий пищевода пациента с ГЭРБ с выраженной базально-клеточной активностью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. The multi-layered squamous epithelium of a GERD patient with pronounced basal-cell activity. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

анализе по методу Данна — Бонферрони у пациентов группы 2 обнаружены более высокие значения Е-кадгерина в плазме крови по сравнению с пациентами группы 1 ($z = 2,98$, $p = 0,017$), группы 3 ($z = 3,03$, $p = 0,015$) и группы 4 ($z = 4,34$, $p = 0,000$). Между другими группами значимые различия не были выявлены. Данные приведены в таблице 4.

На рисунке 6 представлена диаграмма размаха, демонстрирующая распределение изучаемого показателя в исследуемых группах.

При выявлении корреляционных взаимосвязей была обнаружена положительная зависимость кон-

центрации Е-кадгерина от значения ИАГ ($r = 0,43$, $p < 0,05$) (рис. 7).

Обсуждение и выводы

У пациентов с ГЭРБ обнаружена тенденция к повышению содержания N-концевого фрагмента Е-кадгерина в плазме крови по отношению к группе сравнения. В то же время пациенты с эрозивной ГЭРБ статистически значимо отличались от группы сравнения по уровню Е-кадгерина в плазме крови.

В работе Е. Björkman и соавт. *in vitro* было проведено исследование по иммуногистохимиче-

Рис. 3. Многослойный плоский эпителий пищевода пациента с ГЭРБ с увеличенными сосочками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3. The multi-layered squamous epithelium of a GERD patient with the increased height of epithelial papillae. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

Рис. 4. Расширенные межклеточные пространства в многослойном плоском эпителии пищевода пациента с ГЭРБ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Dilated intercellular spaces in the squamous epithelium of a GERD patient. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

Рис. 5. Общий вид многослойного плоского эпителия пищевода пациента группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. The general view of the multi-layered squamous epithelium of the patient from the comparison group. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

Рис. 6. Концентрация Е-кадгерина в плазме крови обследованных пациентов

Fig. 6. E-cadherin concentration in the blood plasma of tested patients

Таблица 2. Показатели Е-кадгерина у пациентов с ГЭРБ и пациентов группы сравнения

Table 2. E-cadherin values in patients with GERD and patients in the comparison group

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (n = 20)	Группа 4 Group 4 (n = 18)	p
Концентрация Е-кадгерина, нг/мл E-cadherin concentration, ng/ml	0,207 (0,128; 0,295)	0,128 (0,067; 0,281)	0,082

скому определению некоторых молекул клеточной адгезии в образцах ткани пищевода, полученных от пациентов с ГЭРБ и здоровых добровольцев. По результатам иммуногистохимии было обна-

ружено снижение содержания Е-кадгерина в образцах ткани из области поврежденного эпителия у пациентов с эрозивным эзофагитом в сравнении с образцами неизменной слизистой пищевода.

Таблица 3. Показатели Е-кадгерина у пациентов с эрозивным эзофагитом и группы сравнения
Table 3. E-cadherin indexes in erosive esophagitis patients and the comparison group

Параметр Parameter	Пациенты с эрозивным эзофагитом Erosive esophagitis patients (n = 8)	Группа 4 Group 4 (n = 18)	p
Концентрация Е-кадгерина, нг/мл E-cadherin concentration, ng/ml	0,284 (0,176; 0,858)	0,128 (0,067; 0,281)*	0,03

Примечание: * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Note: * — significant differences between groups, $p < 0,05$.

Таблица 4. Уровни Е-кадгерина в плазме крови пациентов исследуемых групп

Table 4. E-cadherin levels in the blood plasma of patients from the tested groups

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (n = 20)	Группа 2 Group 2 (n = 22)	Группа 3 Group 3 (n = 18)	Группа 4 Group 4 (n = 18)
Концентрация Е-кадгерина, нг/мл E-cadherin concentration, ng/ml	0,207 (0,128; 0,295)	0,379 (0,277; 0,538)*	0,231 (0,131; 0,303)	0,128 (0,067; 0,281)

Примечание: * — значимое отличие группы 2 от других групп, $p < 0,05$.

Note: * — the significant difference of Group 2 from the other groups, $p < 0,05$.

Рис. 7. Прямая корреляция между плазменным уровнем Е-кадгерина и ИАГ

Fig. 7. Positive correlation between plasma E-cadherin level and ANI

Данный факт указывает на то, что Е-кадгерин может рассматриваться как биомаркер повреждения нижней трети пищевода при ГЭРБ, отражающий глубину и степень повреждения слизистой оболочки [12].

Обнаружение повышенных уровней Е-кадгерина в плазме крови пациентов с ГЭРБ и СОАГС в сравнении с пациентами с изолированной ГЭРБ свидетельствует о более глубоких нарушениях гистоморфологии слизистой оболочки у лиц с СОАГС, поскольку иммуногистохимически доказано, что Е-кадгерин представлен в большей степени в базальном и шиповатом (т.е. более глубоких) слоях многослойного плоского неороговевающего эпителия, в отличие от окклюдина и клаудина, так-

же участвующих в формировании плотных запирающих контактов [12].

Выраженность альтеративного процесса, развивающегося в слизистой пищевода, зависит от ряда факторов, основными из которых являются характер рефлюксата, длительность экспозиции, состояние метаболических процессов и кровообращения в слизистой оболочке и др. Литературные данные подтверждают, что повреждение межклеточных контактов в слизистой пищевода более выражено при воздействии желчных и смешанных рефлюксов, чем при кислом характере рефлюксата [13].

В другом исследовании Е. Björkman и соавт. *in vitro* было доказано, что при обработке образцов ткани нижней трети пищевода дезоксихолевой кислотой и трипсином — одними из основных компонентов желчи — происходит снижение экспрессии Е-кадгерина, что говорит о глубоком повреждении слизистой оболочки пищевода с разрушением плотных запирающих контактов. Повышение концентрации свободного Е-кадгерина в крови пациентов с ГЭРБ и СОАГС может косвенно свидетельствовать о наличии щелочных и слабодиссоцируемых компонентов рефлюксата, чему способствует снижение внутригрудного и повышение внутрибрюшного давления при развитии эпизодов апноэ во сне, а также ожирение — основной фактор риска СОАГС [12].

Также стоит отметить, что потеря функционирующего Е-кадгерина является ключевым звеном в процессе эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), что в итоге может привести к опухолевой инвазии и метастазированию [14]. Именно с наличием щелочной составляющей рефлюкса связано развитие пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Дуоденальный рефлюксат является фактором риска метаплазии

многослойного плоского неороговевшего эпителия [15].

Кроме прочего, снижению экспрессии Е-кадгерина способствует гипоксия, развивающаяся у пациентов с СОАГС. На примере обследуемых лиц мы видим тенденцию к увеличению в крови концентрации свободного Е-кадгерина у пациентов с изолированным СОАГС в сравнении с группой контроля. Кроме того, обнаружена умеренной тесноты положительная взаимосвязь между плазменной концентрацией Е-кадгерина и ИАГ. Механизм влияния гипоксии на состояние процессов межклеточного взаимодействия был описан в работах S. Jing и соавт. *in vitro* при моделировании карциномы пищевода и реализуется с помощью активации гипоксия-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), а также матриксной металлопротеиназы II типа (ММП-2), способной расщеплять коллаген

IV типа и способствовать развитию процессов метастазирования [16, 17].

Таким образом, по результатам проведенного исследования и анализа литературных данных можно сделать следующие выводы.

1. N-терминальный фрагмент Е-кадгерина может рассматриваться как биомаркер повреждения слизистой оболочки нижней трети пищевода при ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, указывающий на глубину повреждения.

2. СОАГС негативно влияет на состояние гистоархитектоники слизистой оболочки пищевода пациентов с ГЭРБ, что подтверждается увеличением N-терминального Е-кадгерина в плазме крови испытуемых и может указывать на потерю Е-кадгерина в слизистой пищевода с развитием нарушения функционирования плотных запирающих контактов.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003;5(2):43–8. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Modern approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease in medical practice. RMJ. 2003;5(2):43–48 (In Rus.).]
- Балукова Е.В. Возможности препаратов висмута в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапия. 2017;17(7):102–8. [Balukova E.V. The possibilities of bismuth drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Therapy. 2017;17(7):102–8 (In Rus.).]
- Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M., Pandolfino J.E., Roman S., Gyawali C.P. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(11):665–76.
- Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A.J., Pandolfino J., Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018 Jul;67(7):1351–62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Пучинская М.В. Е-кадгерин как маркер и регулятор эпителиально-мезенхимального перехода. Фундаментальная наука в современной медицине 2014: материалы конф. молодых ученых. Минск: БГМУ, 2014;245–248. [Puchinskaya M.V. E-cadherin as a marker and regulator of epithelial-mesenchymal transition. Fundamental science in modern medicine 2014: materials of conf. of young scientists. Minsk: BSMU, 2014;245–248 (In Rus.).]
- Shirahata T., Nakamura H., Nakajima T., Nakamura M., Chubachi S., Yoshida S., Tsuduki K., Mashimo S., Takahashi S., Minematsu N., Tateno H., Asano K., Fujishima S., Betsuyaku T. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. Biomarkers. 2018;23(5):414–21.
- Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2011;106(6):1039–47.
- Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2013;23(5):15–23. [Kaybyшева V.O., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(5):15–23 (In Rus.).]
- Шушко В.И., Петрулевич Ю.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы, часть 2). Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015;50(2):15–23. [Shyshko V.I., Petrulevich Y.Y. Gastroesophageal reflux disease: classification, clinic, diagnosis, principles of treatment (literature review, part 2). Journal of the Grodno State Medical University. 2015;50(2):15–23 (In Rus.).]
- Касымова О.Д. Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна в условиях общесоматического стационара. Клиническая медицина Казахстана. 2011;22, 23(3,4):12–4. [Kasymova O.D. Diagnosis of obstructive sleep apnea in a general somatic hospital. J Clin Med Kaz. 2011;22, 23(3,4):12–14 (In Rus.).]
- Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. Экология человека. 2008;(3):50–58. [Grzhibovskiy A.M. Analysis of three or more independent groups of quantitative data. Human ecology. 2008;(3):50–58 (In Rus.).]
- Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. Scand J Gastroenterol. 2013;48(10):1118–26.
- Kia L., Pandolfino J., Kahrilas P. Biomarkers for Reflux Disease: A Literature Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(6):790–7.
- Geramizadeh B., Salehzadeh A., Taghavi A., Rahsaz M. Comparison of proliferative (Ki67) and cell adhesion (E-cadherin) markers between gastric intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. Indian J Gastroenterol. 2009;28(3):115–6.
- Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010; 48 с. [Dzhulay G.S., Sekareva E.V. Gastroesophageal reflux disease: the state and prospects for solving the problem. Methodical recommendations for doctors. Moscow: ID "Medpraktika-M", 2010; 48 p. (In Rus.).]
- Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M., Su J.W., Sun G.G., Liu Q., Cheng Y.J., Yang C.R. HIF-1 α contributes to hypoxia-induced invasion and metastasis of esophageal car-

- cinoma via inhibiting E-cadherin and promoting MMP-2 expression. *Acta Med Okayama*. 2012;66(5):399–407.
17. *Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M., Su J.W., Sun G.G., Liu Q., Cheng Y.J., Yang C.R.* Hypoxia suppresses E-

cadherin and enhances matrix metalloproteinase-2 expression favoring esophageal carcinoma migration and invasion via hypoxia inducible factor-1 alpha activation. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):75–83.

Сведения об авторе

Шелкович Юлия Яновна — ассистент 2-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета.

Контактная информация: lazarilin@mail.ru;

230009, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5942-3778>

Information about the author

Yulia Ya. Shelkovich — Research Assistant, 2nd Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

Contact information: lazarilin@mail.ru;

230009, Grodno, Gorkogo str., 80.

Поступила: 12.01.2019 Принята после доработки: 07.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019

Submitted: 12.01.2019 Revised: 07.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author