

Активность адипокинов и воспаления в развитии эзофагита у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с избыточной массой тела

Авторы: Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А., Кушнир И.Э., Чернова В.М. - ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Рубрики: Гастроэнтерология, Эндокринология

Разделы: Клинические исследования

Резюме

Цель работы — изучить роль адипокинов (лептин, адипонектин) и маркеров воспаления в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при ожирении. В исследование были включены 92 пациента, из них 48 пациентов с ГЭРБ и 44 — с ожирением. Концентрация лептина была значительно выше у больных с ожирением по сравнению с пациентами с ГЭРБ. Рост ИМТ у больных ГЭРБ провоцирует развитие эзофагитов более высоких градаций. Изменения слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ на фоне ожирения сопровождаются повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. Тяжелая эрозивная форма рефлюксной болезни у пациентов с избыточной массой тела характеризуется более выраженными изменениями со стороны адипоцитарных гормонов и С-реактивного белка.

Мета роботи — вивчити роль адипокінів (лептин, адипонектин) і маркерів запалення в розвитку гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) при ожирінні. У дослідження були включені 92 пацієнти, серед них 48 пацієнтів з ГЕРХ та 44 — з ожирінням. Концентрація лептину була значно вищою у хворих на ожиріння в порівнянні з пацієнтами, які страждали від ГЕРХ. Зростання ІМТ у хворих на ГЕРХ провокує розвиток езофагітів більш високих градаций. Зміни слизової оболонки стравоходу у хворих на ГЕРХ на тлі ожиріння супроводжуються підвищенням рівня С-реактивного білка в сироватці крові. Тяжка ерозивна форма рефлюксної хвороби у хворих із надлишковою масою тіла характеризується більш вираженими змінами з боку адипоцитарних гормонів і С-реактивного білка.

The aim of the study — to examine the role of adipokines (leptin, adiponectin) and markers of inflammation in the development of gastroesophageal reflux disease (GERD) in obesity. The study included 92 patients, of them 48 patients with GERD and 44 — with obesity. Leptin concentration was significantly higher in obese patients compared to patients with GERD. Increase in BMI of patients with GERD provokes esophagitis of higher grades. Changes in the mucous membrane of the esophagus in patients with GERD following obesity are associated with increased levels of C-reactive protein in the blood serum. Severe erosive form of reflux disease in overweight patients is characterized by more significant changes of from adipocyte hormones and C-reactive protein.



Ожирение и избыточная масса тела являются актуальной проблемой современного общества. В экономически развитых странах быстро увеличивается число людей с повышенным весом. По статистике Всемирной организации здравоохранения, более 30 % всего населения планеты имеет избыточную массу тела [1]. Многочисленные исследования последних лет подтверждают связь между ожирением и повышенным риском развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений [2]. Ранее предполагалось, что механизмы, лежащие в основе

взаимосвязи между ожирением и ГЭРБ, обусловлены изменениями в желудочно-пищеводной анатомии и физиологии, которые развиваются у больных с избыточной массой тела, и особенностями питания [3]. Предыдущее исследование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела, проведенное в нашей клинике, показало, что повышение массы тела является фактором,отягощающим течение рефлюксной болезни [4]. В группе больных с избыточной массой чаще наблюдалась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, чаще диагностировалась ночная изжога, что мы объясняли анатомическими особенностями больных с ожирением. Однако дальнейшие исследования показали, что жировая ткань играет немаловажную роль в развитии системного воспаления, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа [5]. Высказываются предположения, что хронический воспалительный процесс, сопровождающий ожирение, ассоциируется повышенной экскрецией провоспалительных цитокинов адипоцитарного происхождения, может влиять на развитие ГЭРБ [6]. На сегодняшний день нет единого мнения относительно механизмов, связывающих обменные нарушения и явления хронического субклинического воспаления у лиц с избыточной массой тела. Согласно литературным данным, маркером воспалительного процесса при ожирении может служить повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) [7]. С учетом вышеизложенного целью исследования стало изучение роли адипокинов и маркеров воспаления в развитии ГЭРБ при ожирении.

Материалы и методы исследования

Обследованы 92 больных с ГЭРБ, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в клинике ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» города Харькова. Диагноз ГЭРБ устанавливался в соответствии с Монреальскими рекомендациями [8]. Из исследования исключались пациенты, имеющие симптомы рефлюкса, связанные с другими структурными желудочно-кишечными расстройствами, такими как язвенная болезнь, злокачественные опухоли пищевода, желудка, состояния после хирургических вмешательств на желудке, пищеводе, беременность. В исследование были отобраны пациенты в возрасте от 21 до 63 лет, средний возраст составил $(46,4 \pm 7,1)$ года. Для определения росто-весовых показателей обследуемых больных использовали ИМТ, который рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к росту пациента в метрах, возведенному в квадрат. Критерием избыточной массы тела считали показатели ИМТ выше $25,0 \text{ кг/м}^2$, ожирения — более $30,0 \text{ кг/м}^2$.

В соответствии с задачами исследования все больные были разделены на две группы. Первую группу (основная группа) составили 44 больных с избыточной массой тела и ожирением, ИМТ которых был более $25,0 \text{ кг/м}^2$. Во вторую группу (группа сравнения) были отобраны 48 пациентов с нормальной массой тела: ИМТ от $19,0$ до $24,0 \text{ кг/м}^2$. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц: 13 мужчин и 7 женщин. У всех больных определяли сывороточную концентрацию адипоцитарных гормонов. Уровни адипонектина и лептина определяли иммуноферментным методом. В качестве неспецифических маркеров воспаления в жировой ткани исследовался СРБ.

Всем больным проводили трансоральное эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта со взятием биоптатов слизистой оболочки нижней трети пищевода с целью гистологического исследования. Фиброэзогастродуоденоскопию проводили при помощи компьютерной видеосистемы WG-88FP фирмы Fudginon. Определяли наличие или отсутствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода. Степень тяжести эзофагита оценивали по Лос-Анджелесской классификации.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ Excel и Statistica с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Полученные результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных больных наблюдались клинические симптомы ГЭРБ. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на изжогу, которая наблюдалась у 41 (93,2 %) пациента основной группы и 42 (87,5 %) группы сравнения. Именно изжога была основной причиной обращения за медицинской помощью. Достоверных различий в частоте и интенсивности изжоги между группами не выявлено.

Формирование ГЭРБ происходит под воздействием многих факторов, одним из которых является слабость нижнего пищеводного сфинктера. У большинства пациентов с ожирением несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка и грыжи ПОД. Наличие грыжи ПОД и недостаточности нижнего пищеводного сфинктера определяли эндоскопическим путем. Учитывали характерные

эндоскопические признаки, выявление которых дает основание говорить о наличии хиатальной грыжи у больного, такие как пролапс слизистой, уменьшение расстояния от резцов до пищеводно-желудочного перехода, обнаружение воронки при ретроградном осмотре кардии. В результате обследования грыжа ПОД выявлена у 24 (52,4 %) больных основной группы и 13 (27,1 %) пациентов группы сравнения. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера наблюдалась у 11 (25,0 %) больных с ожирением и у 9 (18,8 %) лиц с нормальной массой тела. В целом анатомические нарушения кардии наблюдались достоверно чаще у 28 (63,6 %) больных с избыточной массой тела по сравнению с 17 (35,4 %) пациентами с нормальным весом ($p < 0,05$).

Для определения вклада анатомических нарушений кардии в формирование гастроэзофагеального рефлюкса у больных с ожирением было проведено эндоскопическое исследование пищевода с оценкой степени тяжести эзофагита. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Эндоскопическая характеристика пищевода по степени тяжести эзофагита у обследованных больных

Форма ГЭРБ	Количество пациентов			
	Основная группа (n = 44)		Группа сравнения (n = 44)	
	n	%	n	%
НЭРБ	18	40,9	29	60,4
Рефлюкс-эзофагит А	11	25,0	12	25,0
Рефлюкс-эзофагит В	8	18,2	5	10,4
Рефлюкс-эзофагит С	3	6,8	1	2,1
Рефлюкс-эзофагит D	4	9,1	1	2,1

Примечание. * – Разница достоверна по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

При эндоскопическом исследовании неэрозивная форма рефлюксной болезни (НЭРБ) достоверно реже наблюдалась у больных с избыточной массой тела — 18 (40,9 %) по сравнению с пациентами с нормальным весом — 29 (60,4 %) ($p < 0,05$). Единичные эрозии пищевода были обнаружены у 11 (25,0 %) больных основной группы и 12 (25,0 %) лиц группы сравнения. Признаки эрозивного поражения пищевода степени В были выявлены у 8 (18,2 %) больных основной и у 5 (12,5 %) контрольной группы. Эрозивный эзофагит, соответствующий степени тяжести С, наблюдался у 3 (6,8 %) больных ГЭРБ с ожирением и у 1 (2,1 %) пациента с нормальной массой. Тяжелая форма эзофагита степени D была зафиксирована у 4 (9,1 %) больных основной группы и 1 (2,1 %) лица группы сравнения. Достоверных различий между группами по тяжести эрозивного эзофагита получено не было.

С целью определения патогенетической связи наличия грыжи ПОД с развитием эзофагита были проанализированы эндоскопические изменения слизистой пищевода у больных с избыточной массой тела. Была рассчитана корреляционная зависимость между нарушением анатомии кардии и степенью тяжести эзофагита. Выявлена более тесная корреляция между этими показателями для больных с нормальной массой ($r_s = 0,42$) по сравнению с пациентами основной группы ($r_s = 0,28$; $p < 0,05$). При сравнительной оценке степени тяжести эзофагита было выявлено, что у лиц с избыточной массой тела наблюдаются более тяжелые формы эзофагита. При исследовании взаимосвязи тяжести эзофагита с ИМТ определена положительная корреляционная связь ($r_s = 0,58$).

Полученные данные позволили сделать предположение о том, что в развитие эрозивных форм эзофагита у больных с избыточной массой тела наряду с анатомическими особенностями пищеводно-желудочного перехода вносят вклад и другие факторы. С учетом накопленных в последнее время данных о том, что жировая ткань является активным секреторным органом и может оказывать влияние на течение ГЭРБ, нами было изучено содержание адипоцитарных гормонов у обследованных больных.

При определении уровня адипонектина у обследованных больных достоверно более низкая сывороточная концентрация была выявлена у пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне ожирения ($8,3 \pm 4,5$ мкг/мл), по сравнению с лицами с ГЭРБ и нормальным весом ($15,1 \pm 4,9$ мкг/мл). У практически здоровых лиц из контрольной группы сывороточная концентрация адипонектина достоверно не отличалась от показателей пациентов группы с ГЭРБ и нормальной массой тела и составила $17,3 \pm 5,0$ мкг/мл. Средняя концентрация лептина была выше у больных ГЭРБ с повышенной массой тела ($42,1 \pm 13,4$ нг/мл). У больных ГЭРБ с нормальной массой тела и

практически здоровых лиц отмечались достоверно более низкие концентрации лептина, которые составили соответственно $(14,1 \pm 3,5)$ мкг/мл и $(11,7 \pm 2,5)$ мкг/мл.

Была проанализирована сывороточная концентрация адипоцитарных гормонов у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ожирением в зависимости от степени тяжести эзофагита. Данные приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Концентрация адипоцитарных гормонов у обследованных больных в зависимости от тяжести эзофагита

Гормоны	Степень тяжести эзофагита (n = 44)				
	НЭРБ (n = 18)	A (n = 11)	B (n = 8)	C (n = 3)	D (n = 2)
Адипонектин, мкг/мл	$16,2 \pm 4,5$	$15,3 \pm 3,5$	$11,5 \pm 4,3$	$8,5 \pm 4,3^*$	$8,1 \pm 4,1$
Лептин, нг/мл	$13,3 \pm 3,6$	$12,2 \pm 7,3$	$18,2 \pm 4,5$	$29,2 \pm 6,6^*$	$42,1 \pm 17,4$

Примечание. * – Разница достоверна по сравнению с НЭРБ ($p < 0,05$).

Из табл. 2 хорошо видно, что уровень адипонектина в сыворотке крови у больных ГЭРБ с избыточной массой тела снижается по мере усугубления тяжести эзофагита. Достоверно более низкие сывороточные концентрации выявлены у пациентов со степенью тяжести эзофагита C и D, соответственно $(8,5 \pm 4,3)$ мкг/мл и $(8,1 \pm 4,1)$ мкг/мл ($p < 0,05$). Концентрация лептина у больных основной группы возрастает по мере утяжеления степени эзофагита. В группах пациентов с тяжелыми эрозивными формами ГЭРБ получены достоверно более высокие показатели уровня лептина, у больных с рефлюкс-эзофагитом C – $(29,2 \pm 6,6)$ нг/мл и D – $(42,1 \pm 17,4)$ нг/мл.

Уровень содержания адипоцитарных гормонов оказывает влияние на степень тяжести эзофагита у больных ГЭРБ на фоне ожирения. Зафиксирована прямая корреляция между степенью повреждения слизистой оболочки при ГЭРБ с ожирением и концентрацией лептина $r_s = 0,41$ ($p < 0,05$) и обратная связь между тяжестью эрозивного повреждения пищевода и уровнем адипонектина $r_s = -0,64$ ($p < 0,05$).

Исследованиями физиологической роли адипонектина показано, что он имеет противовоспалительный и протективный эффекты в отношении эндотелия сосудов [11]. Эти свойства усиливают метаболическое и противовоспалительное действие и дают основание предполагать, что адипонектин играет протективную роль в процессах воспаления при ожирении. А снижение его концентрации у больных с тяжелыми формами эзофагита и избыточной массой тела дает основание предположить роль воспаления и снижение противовоспалительного эффекта адипонектина у данной группы больных.

Нами проанализировано состояние слизистой оболочки пищевода в зависимости от уровня СРБ. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Эндоскопическая характеристика пищевода по степени тяжести эзофагита у обследованных больных

Форма ГЭРБ	Концентрация СРБ, мг/л	
	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 44)
НЭРБ	$2,48 \pm 0,08$	$2,12 \pm 1,12$
Рефлюкс-эзофагит А	$2,89 \pm 1,10$	$2,94 \pm 1,13$
Рефлюкс-эзофагит В	$5,47 \pm 1,58$	$3,48 \pm 1,81$
Рефлюкс-эзофагит С, D	$15,88 \pm 3,11$	$7,45 \pm 2,61^*$

Примечание. * – Разница достоверна по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Среди обследованных больных с НЭРБ основной группы уровень СРБ составил $(2,48 \pm 0,08)$ мг/л, в группе сравнения – $(2,12 \pm 1,12)$ мг/л. В группе пациентов с единичными эрозиями (рефлюкс-эзофагит А) также не было выявлено высокого уровня СРБ. Этот показатель достоверно не различался у больных с ожирением ($(2,89 \pm 1,10)$ мг/л) и нормальной массой тела ($(2,94 \pm 1,13)$ мг/л). Умеренное эрозивное повреждение слизистой оболочки пищевода ассоциировано с более высокой концентрацией уровня СРБ, которая составила $(5,47 \pm 1,58)$ мг/л у пациентов с ГЭРБ и с избыточной массой тела и $(3,48 \pm 1,81)$ мг/л больных с нормальной

массой. В формировании тяжелых эрозивных форм эзофагита хронический воспалительный процесс, развивающийся в жировой ткани, по-видимому, вносит существенный вклад. Среди пациентов с рефлюкс-эзофагитом высоких градаций мы получили достоверные различия между лицами с нормальной и избыточной массой тела. С учетом небольшой выборки эти пациенты были объединены в одну группу. Так, у больных с рефлюкс-эзофагитом С и D и с избыточной массой тела уровень СРБ составил $(15,88 \pm 3,11)$ мг/л, тогда как в группе больных ГЭРБ с нормальным весом — $(7,45 \pm 2,61)$ мг/л. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень СРБ увеличивался у пациентов с более выраженными изменениями слизистой оболочки пищевода. Наиболее высокие значения СРБ получены у больных с избыточной массой. На этом основании можно предположить, что гуморальная активность жировой ткани имеет существенное значение в развитии и поддержании воспалительного процесса в пищеводе у больных ГЭРБ в сочетании с ожирением.

Выводы

1. Избыточная масса тела и ожирение являются факторами, отягощающими течение рефлюксной болезни. Возрастание ИМТ у больных ГЭРБ провоцирует развитие выраженных изменений в слизистой оболочке пищевода, что проявляется в развитии эрозивных форм эзофагитов более высоких градаций. У больных с ИМТ выше $25,0 \text{ кг/м}^2$ чаще наблюдаются более тяжелые формы эзофагитов.
2. Изменения слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ на фоне ожирения сопровождаются повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.
3. Прогрессирование рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ с ожирением сопровождается уменьшением содержания адипонектина и увеличением уровня лептина. Тяжелая эрозивная форма рефлюксной болезни у больных с избыточной массой тела характеризуется более выраженными изменениями со стороны адипоцитарных гормонов и СРБ.

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ. — № 311. — Март 2011.
 2. Is obesity associated with gastrophryngeal reflux disease? / 16 United European Gastroenterology Week / G. Kim, W. Jung, G. Song et al. // Gut. — 2008. — Vol. 57, Suppl. II. — A 314.
 3. El-Serag H.B. Dietary intake and the risk of gastro-oesofagial reflux disease: a cross sectional study in volunteers // H.B. El-Serag, J.A. Satia, L. Rabeneck // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 11-17.
 4. Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц с избыточной массой тела / Г.Д. Фадеенко, Т.А. Соломенцева, Е.В. Колесникова // Гастроентерологія: міжвід. збірник. — Днепропетровск, 2008. — Вып. 41. — С. 20-26.
 5. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию / И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1 (6). — С. 2-5.
 6. Corley D.A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis / D.A. Corley, A. Kubo // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101 (11). — P. 2619-2628.
 7. Choi J. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis / J. Choi, L. Joseph, L. Pilote // Obes rew. — 2012. — Vol. 13 (11). — P. 856-61.
 8. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence —based consensus / N. Vakil, S.V. VanZanten, P. Kahrilas et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900-20.
-