

Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела

М.А. ЛИВЗАН¹, И.В. ЛАПТЕВА¹, Т.С. КРОЛЕВЕЦ¹, И.Е. КИСЕЛЕВ²

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия; ²БУЗ Омской области «Клиническая медико-санитарная часть №9», Омск, Россия

Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight

M.A. LIVZAN¹, I.V. LAPTEVA¹, T.S. KROLEVETS¹, I.E. KISELEV²

¹Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia; ²Omsk Regional Clinical Medical Sanitary Unit Nine, Omsk, Russia

Резюме

Цель исследования. Выявление особенностей течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела, на основании изучения клинических и эндоскопических проявлений заболевания, данных суточной рН-метрии и продукции лептина.

Материалы и методы. Обследовали 131 больного ГЭРБ. Выполняли сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценку антропометрических показателей, биохимического анализа крови, результатов эзофагодуоденоскопии (ЭФГДС), рН-метрии, уровней лептина и его рецептора в сыворотке крови. Пациентов распределили в основную группу (104 больных с ожирением и/или избытком массы тела) и группу сравнения (27 с нормальной массой тела).

Результаты. Окружность талии, бедер, уровень глюкозы в крови оказались статистически значимо выше в основной группе ($p < 0,00000$; $p < 0,00002$ и $p < 0,02$ соответственно). У пациентов с ожирением выявлены статистически значимо более высокий уровень лептина и более низкий уровень растворимых рецепторов к нему: медиана уровня лептина 30,42 (13,42; 45,62) нг/мл в основной группе против 5,47 (3,35—7,68) нг/мл, медиана рецепторов — 18,83 (14,98; 25,11) нг/мл против 30,93 (24,68; 33,53) нг/мл. Между данными показателями в этой группе обнаружена отрицательная связь умеренной силы ($r_s = -0,451$; $p < 0,0004$). В основной группе отмечены более высокие значения рН в кардиальном отделе и теле желудка ($p < 0,05$ и $p < 0,04$ соответственно). Длительность контакта забрасываемого содержимого с низким рН (< 4) в указанных отделах оказалась больше в группе сравнения ($p < 0,05$). Выявлены независимые от массы тела взаимосвязи уровня лептина с разбросом, индексом агрессивности, максимальным значением рН в кардии и теле желудка и длительностью контакта забрасываемого содержимого с рН менее 4,0 ($r_s = 0,543$, $p < 0,006$; $r_s = 0,432$, $p < 0,04$; $r_s = 0,431$, $p < 0,04$; $r_s = -0,450$, $p < 0,03$ соответственно), рецепторов к лептину с индексом соотношения рН в кардии и теле желудка, числом рефлюксов более 5 мин в пищеводе и индексом De Meester по данному показателю ($r_s = 0,471$, $p < 0,04$; $r_s = -0,455$, $p < 0,04$; $r_s = -0,454$, $p < 0,04$ соответственно).

Заключение. ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела формируется в условиях лептинорезистентности и патологии билиарного тракта, что обуславливает особенности течения заболевания (щелочное, смешанное забрасываемое содержимое) и необходимость индивидуализации терапии.

Ключевые слова: ожирение, избыток массы тела, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лептин, лептинорезистентность.

Aim. To reveal the specific features of gastroesophageal reflux disease (GERD) associated with obesity and overweight, by investigating the clinical and endoscopic manifestations of the disease, 24-hour pH-metry scores, and leptin levels.

Subjects and methods. A total of 131 patients with GERD were examined. The data about complaints and those from life and medical histories were collected; anthropometric measurements and the results of blood biochemical tests, esophagoduodenoscopy (EPDS), and pH-metry were assessed; and the serum levels of leptin and its receptor were estimated. The patients were allocated into a study group (104 obese and/or overweight patients) and a comparison one (27 normal weight people).

Results. Waist circumference, hip circumference, and blood glucose levels proved to be statistically significantly higher in the study group ($p < 0,00000$, $p < 0,00002$, and $p < 0,02$, respectively). The obese patients were found to have a statistically significantly higher level of leptin and a lower level of its soluble receptors: the median leptin levels were 30.42 (13.42—45.62) ng/ml in the study group and 5.47 (3.35—7.68) ng/ml in the comparison group; the median levels of the receptors were 18.83 (14.98—25.11) ng/ml and 30.93 (24.68—33.53) ng/ml, respectively). This group showed a moderate negative correlation between these indicators ($r_s = -0,451$; $p < 0,0004$). The study group displayed higher pH values in the gastric cardia and body ($p < 0,05$ and $p < 0,04$, respectively). The mucosal contact time with the refluxate having with a low pH value (< 4) in the above segments turned out to be longer in the comparison group ($p < 0,05$). There were weight-independent relationships of the leptin level to its spread, aggressiveness quotient, to the highest pH value in the gastric cardia and body, and to the mucosal contact time with the refluxate having a pH below 4.0 ($r_s = 0,543$; $p < 0,006$; $r_s = 0,432$; $p < 0,04$; $r_s = 0,431$; $p < 0,04$; $r_s = -0,450$; $p < 0,03$, respectively), leptin receptors with a pH ratio in the gastric cardia and body, to the number of reflux episodes longer than 5 minutes in the esophagus, and to the De Meester index for this indicator ($r_s = 0,471$; $p < 0,04$; $r_s = -0,455$; $p < 0,04$; $r_s = -0,454$; $p < 0,04$, respectively).

Conclusion. Obese and overweight patients develop GERD in the presence of leptin resistance and biliary tract disease, which determines the specific features of the disease (alkaline or mixed refluxate) and the need for individualized therapy.

Keywords: obesity, overweight, gastroesophageal reflux disease, leptin, leptin resistance.

АГ — артериальная гипертония
 ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
 ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс
 ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ИМТ — индекс массы тела
 МС — метаболический синдром

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 ОБ — окружность бедер
 ОТ — окружность талии
 СОП — слизистая оболочка пищевода
 ЭФГДС — эзофагогастроуденоскопия

На фоне устойчивой тенденции к росту распространенности среди населения избыточной массы тела и ожирения [1] в России и в мире последние годы отмечается рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [2, 3]. Кроме того, увеличивается частота тяжелых эрозивных рефлюкс-эзофагитов и осложненных форм заболевания (прежде всего пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы пищевода [4, 5]). Особую актуальность ГЭРБ приобретает в связи с высокой заболеваемостью лиц трудоспособного возраста и отрицательного влияния на качество жизни и работоспособность [6]. Только в США ежегодно регистрируется около 9 млн обращений по поводу ГЭРБ, 65 тыс. госпитализаций и около 9 млрд долларов тратится на лечение данного заболевания, несмотря на разработку новых лекарственных препаратов (прежде всего ингибиторов протонного насоса) и совершенствование методов диагностики. В связи с этим важной задачей становится выяснение механизмов реализации факторов риска возникновения и прогрессирования ГЭРБ и прежде всего основного фактора — ожирения, что позволит индивидуализировать подходы к терапии и улучшить ее результаты.

Целью нашего исследования стало выявление особенностей течения ГЭРБ, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела, для повышения эффективности курации пациентов на основании изучения клинических и эндоскопических проявлений заболевания, данных суточной рН-метрии и продукции лептина.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью нами проведено открытое сравнительное исследование методом поперечного среза с формированием когорты из 131 пациента с ГЭРБ.

Критерии включения: возраст 18—70 лет; ГЭРБ с пищеводными симптомами заболевания согласно Монреальскому соглашению 2006 г. [2]; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: злокачественное новообразование пищевода или желудка; осложненное течение ГЭРБ; беременность и кормление грудью; терминальная стадия любого заболевания; прием препаратов, влияющих на уровень кислотной продукции без назначения врача-исследователя; низкая мотивация пациентов к лечению.

Пациенты обследованы на базе БУЗОО ГП №11 Омска. Для оценки наличия и выраженности клинических симптомов забо-

левания все пациенты заполняли опросник для больных кислотозависимыми заболеваниями [7]. Оценку выраженности симптомов проводили согласно балльной шкале: выраженный симптом — 3 балла, умеренно выраженный — 2 балла, слабовыраженный, проявляющийся время от времени, — 1 балл, отсутствие симптома — 0. Кроме того, осуществляли сбор анамнеза с подробным расспросом об образе жизни, лекарственном анамнезе, о наличии заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом (МС). Все пациенты подвергались обследованию, включавшему общеклинические (антропометрия с подсчетом индекса массы тела — ИМТ, измерения окружности талии — ОТ и бедер — ОБ, физические методы исследования), лабораторные (общие анализы крови и мочи, определение уровня глюкозы в плазме крови натощак, уровня общего белка, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, общего холестерина и его фракций) и инструментальные (эзофагогастроуденоскопия — ЭФГДС, суточная рН-метрия) методы. ЭФГДС проводили с использованием гастродуоденофиброскопа Olympus, эндоскоп серии «GIF-E». Регистрацию выполняли в ходе 24-часового исследования внутриполостного рН пищевода с использованием прибора Гастроскан-24, производства НПП «Исток-Система». Кроме того, у всех пациентов определяли уровень лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории при ОмГМУ (зав. — Д.Г. Новиков). Исследуемые показатели определяли методом иммуноферментного анализа в модификации двухшагового сэндвич-анализа. Концентрацию лептина определяли с использованием тест-системы Leptin ELISA Kit («Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC)», Канада); концентрацию рецепторов лептина — с использованием тест-системы Human Leptin Receptor ELISA («BioVendor R&D», Чешская Республика). Результаты оценивали с помощью планшетного фотометра IMark, BIORAD.

Графический анализ данных исследования проводили при помощи программ Microsoft Excel, Statistica 6.1 (русифицированная версия) и на основании рекомендаций ведущих авторов в области статистической обработки данных [8—10]. При нормальном распределении средние значения количественных признаков приведены в виде $M \pm SE$, где M — среднее выборочное, SE — стандартная ошибка среднего. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (нижний квартиль; верхний квартиль). Сравнение выборок проводили при помощи непараметрических критериев: Манна—Уитни и таблиц сопряженности (критерий Фишера χ^2). Взаимосвязи показателей оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена (r_s). Силу связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до 0,25 оценивали как слабую или отсутствие связи; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) — как умеренную; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) — как среднюю; более 0,75 (-0,75) — как сильную. Для определения силы корреляции между несколькими зависимыми переменными использовали метод парциальных корреляций. На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Сведения об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., зав. каф. факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ОмГМУ, проректор по НИР

Лаптева Ирина Владимировна — аспирант каф. факультетской терапии ОмГМУ

Киселев Игорь Евгеньевич — врач-эндоскопист, врач высшей квалификационной категории БУЗОО КМСЧ №9

Контактная информация:

Кролевец Татьяна Сергеевна — аспирант каф. факультетской терапии ОмГМУ; 644123 Омск, ул. 70 лет Октября, 14/2-39; тел.: +7(913)156-0414; e-mail: mts-8-90@mail.ru

Таблица 1. Общие характеристики обследованных групп

Показатель	Основная группа (n=104)			Группа сравнения (n=27)			p*
	Me	Q1	Q4	Me	Q1	Q4	
Возраст, годы	58,00	49,00	63,00	35,00	27,00	63,00	0,002
Длительность болезни, годы	4,00	3,00	7,00	4,00	2,50	6,50	н/з
ОТ, см	105,00	100,00	112,00	80,00	75,00	82,00	0,000000
ОБ, см	55,00	51,50	61,00	50,00	44,00	51,00	0,000002

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: Me — медиана; Q1 — верхний квартиль; Q4 — нижний квартиль; н/з — различия статистически незначимы. * — сравнение методом Манна—Уитни.

Таблица 2. Частота и выраженность симптомов ГЭРБ у пациентов групп сравнения

Показатель	Основная группа (n=104)			Группа сравнения (n=27)			Сравнение по группам*	
	1	2	3	1	2	3	2I	p
Изжога днем	—	60,0±4,8	40,0±4,8	—	60,0±11,0	40,0±11,0	0,00	н/з
Изжога ночью	56,2±4,8	27,6±4,4	6,7±2,4	50,0±11,2	30,0±10,2	5,0±4,9	0,67	н/з
Регургитация кислым	4,8±2,1	62,9±4,7	30,5±4,5	5,0±4,9	70,0±10,2	25,0±9,7	0,01	н/з
Регургитация горьким	45,7±4,9	17,1±3,7	2,9±1,6	15,0±8,0	25,0±9,7	—	8,03	<0,05
Дисфагия	4,8±2,1	—	—	10,0±6,7	5,0±4,9	—	3,56	н/з
Ретростеральная боль	8,6±2,7	2,9±1,6	—	10,0±6,7	10,0±6,7	—	1,83	н/з
Эпигастральная боль	21,9±4,0	75,2±4,2	1,0±0,9	15,0±8,0	80,0±8,9	5,0±4,9	1,41	н/з

Примечание. 1 — слабовыраженный симптом; 2 — симптом, проявляющийся время от времени; 3 — выраженный симптом. * — сравнение при помощи таблиц сопряженности (критерий χ^2).

Результаты и обсуждение

В исследуемой когорте из 131 больного ГЭРБ 100 составляли женщины среднего и пожилого возраста (медиана возраста 56 лет, верхний и нижний квартили 43 и 63 года соответственно). Длительность заболевания на момент включения пациентов в исследование колебалась от 6 мес до 14 лет, в среднем 4,0 (2,6; 7,0) года.

В соответствии со структурой исследования по результатам подсчета ИМТ когорту больных ГЭРБ разделили на 2 группы: основную — 104 пациента с ожирением и избыточной массой тела и группу сравнения — 27 лиц с нормальной массой тела.

Общие характеристики основной группы и группы сравнения представлены в табл. 1. В основной группе выявлялись статистически значимо более высокие значения ОТ и ОБ, что свидетельствует о высоком проценте лиц с абдоминальным типом ожирения. Характер распределения жировой ткани имеет особое значение, так как увеличение ОТ, т.е. наличие абдоминального типа ожирения, способствует учащению и увеличению продолжительности контакта кислого забрасываемого содержимого со слизистой оболочкой пищевода (СОП) [11]. Кроме того, пациенты с ожирением статистически значимо старше лиц с нормальной массой тела.

Следующим фактором риска возникновения и поддержания симптомов ГЭРБ является курение. При сборе анамнеза жизни у 15 (12±2,9%) пациентов имелось указание на курение, при этом статистически значимых различий по частоте курения между группами сравнения не выявлено. Предполагается, что у пациентов с ожирением существует предрасположенность к формированию диафрагмальных грыж и механическому повреждению желудочно-пищеводного перехода; это повреждение возника-

ет на фоне повышенного внутрижелудочного давления и увеличенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка [12, 13]. По данным эндоскопического исследования эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) выявлены у 14 пациентов. В связи с этим проведено углубленное обследование, включая рентгенологическое исследование пищевода и желудка с контрастированием барием и применением специальных нагрузочных проб для выявления грыжи. При рентгенологическом исследовании ГПОД малых размеров выявлена лишь у 1 пациента.

На момент включения в исследование по результатам анкетирования все пациенты предъявляли жалобы, характерные для ГЭРБ. Наиболее распространенным симптомом была изжога (ощущение жжения по ходу пищевода, не связанное с актом глотания). Результаты сравнения частоты и выраженности симптомов ГЭРБ у пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 2. Пациентов основной группы с избыточной массой тела и ожирением наиболее часто и статистически значимо чаще ($\chi^2=8,03$; $p<0,05$) беспокоила регургитация горьким. Полученные результаты позволяют косвенно судить о высокой частоте щелочных рефлюксов у больных данной категории, что подтверждается некоторыми отечественными и зарубежными исследователями при проведении рН-импедансометрии [14, 15]. Следует отметить, что ИМТ не влияет на наличие и выраженность симптомов ГЭРБ. Согласно данным литературы около 28,5% пациентов с ГЭРБ не предъявляют типичных жалоб (изжога, регургитация кислым) при первичном осмотре, что может быть связано с низкой чувствительностью пищевода у пациентов данной категории [16]. При этом ожирение служит фактором риска развития ГЭРБ даже в отсутствие симптомов, так как в 40%

случаев при эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта обнаруживается эрозивная форма заболелания [17].

Среди других клинических симптомов, не относящихся к проявлениям ГЭРБ, но стандартно определяемых при различных заболеланиях органов пищеварения, пациенты основной группы чаще ($\chi^2=17,17$; $p<0,05$) предъявляли жалобы на боль билиарного характера (боль, локализованная в области правого подреберья и чувство тяжести там же). Наличие дискомфорта, боли билиарного типа у пациентов основной группы свидетельствует о более высокой, чем у лиц с нормальной массой тела, распространенности патологии желчевыводящих путей.

При анализе различий между группами по частоте заболеланий, ассоциированных с ожирением и повышенной массой тела, обнаружены статистически значимые различия между группами по распространенности артериальной гипертензии (АГ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Так, АГ диагностирована у 57,1% пациентов основной группы и у 15% лиц с нормальной массой тела ($p<0,002$). НАЖБП встречалась у 73,3 и 10% соответственно ($p<0,0000002$). Полученные результаты представляются весьма интересными, если учитывать, что последние исследования показывают связь между наличием НАЖБП с повышенным риском развития ГЭРБ, независимо от сопутствующего ожирения [18].

Анализ результатов лабораторных исследований выявил статистически значимые различия между группами только по уровню глюкозы в плазме. Так, лица с ожирением и/или избыточной массой тела имели достоверно более высокие уровни глюкозы ($p<0,02$), что закономерно, так как гипергликемия один из критериев МС.

Следующим этапом диагностики ГЭРБ являлась эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта. Неэрозивная форма ГЭРБ диагностирована у 82,4% пациентов, а у 17,6% выявлена эрозивная форма заболелания. Эндоскопически она классифицировалась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией (Монреальский пересмотр): степень А зарегистрирована у 4,8% больных, степень В — у 12%, степень С — у 4%, степень D не зарегистрирована.

При анализе показателей эндоскопических проявлений ГЭРБ в сравниваемых группах установлено, что неэрозивная форма заболелания наиболее часто наблюдается у пациентов основной группы ($\chi^2=6,94$; $p<0,01$), тогда как эрозивная форма — у лиц группы сравнения ($\chi^2=7,62$; $p<0,01$). Большинство исследований указывают на высокий риск повреждений СОП и формирования эрозивных форм заболелания при увеличении массы тела, однако есть наблюдения, не прослеживающие данной связи [19]. В последние годы появились данные о более тесной связи с развитием эрозивных форм при ГЭРБ объема и характера распределения жировой ткани. Для этого используют измерение ОТ или толщины жировой ткани по данным компьютерной томографии, а не просто ИМТ [20]. К тому же, в проблему распространенности эрозивного эзофагита вмешиваются половые, возрастные и этнические аспекты. Так, установлено, что высокая распространенность эрозивных форм у лиц с ожирением отмечается у мужчин [21]. Это может объяснить полученные нами результаты высокой частоты развития неэрозивной формы

ГЭРБ в основной группе, учитывая, что в исследовании участвовали в большинстве женщины.

Для оценки кислотопродуцирующей функции желудка, частоты и продолжительности ГЭР проведена суточная рН-метрия. Полученные результаты представлены в **табл. 3**. Согласно полученным данным в основной группе выявлялись статистически значимо более высокие рН в кардиальном отделе и теле желудка, что может указывать на высокую частоту дуоденогастральных рефлюксов и соответственно рефрактерность к терапии ингибиторами протонного насоса у пациентов данной категории [22]. При этом контакт забрасываемого содержимого с более низкими значениями рН ($pH < 4,0$) в указанных отделах был продолжительнее в группе сравнения, что может объяснить высокую частоту развития эрозивной формы заболелания в данной группе.

Результаты анализа содержания одного из ключевых адипокинов — лептина и его растворимого рецептора у пациентов с различными типами ожирения, страдающих ГЭРБ, представлены в **табл. 4**. Так, N. Shigemura и соавт. [23] выявили влияние лептина на регуляцию аппетита, которое связано с его прямым воздействием на вкусовые рецепторы [24]. В настоящее время также известно, что лептин играет роль в формировании эрозивных форм ГЭРБ, пищевода Барретта, а это может быть связано с его провоспалительной активностью, повышением пролиферативного потенциала эпителия пищевода за счет индукции эпидермального фактора роста, а также антиапоптотическим действием [25, 26].

Уровень лептина оказался статистически значимо выше в группе пациентов с ожирением и избыточной массой тела, что согласуется с известными данными литературы об увеличении продукции гормонов адипоцитами при увеличении массы висцеральной жировой ткани [27, 28].

Учитывая полученные результаты, мы провели корреляционный анализ между показателями лептина и его растворимого рецептора в исследуемых группах. При этом обнаружены статистически значимые отрицательные связи умеренной силы в группе пациентов с ожирением ($r_s=-0,451$; $p<0,0004$), тогда как в группе с нормальной массой тела подобных взаимосвязей не обнаружено (**см. рисунок**). Таким образом, в нашем исследовании подтверждается, что увеличение уровня лептина происходит при одновременном снижении уровня рецепторов к нему, т.е. формируется лептинорезистентность у пациентов, страдающих ожирением [29, 30].

Представлялось интересным выявление взаимосвязей уровня лептина и его рецептора с показателями рН-метрии в исследуемой когорте пациентов. Выявлены положительные статистически значимые корреляции уровня лептина с показателями кислотности в кардиальном отделе и теле желудка: разбросом, индексом агрессивности и максимальным значением рН ($r_s=0,543$, $p<0,006$; $r_s=0,432$, $p<0,04$; $r_s=0,431$, $p<0,04$ соответственно), а также отрицательная корреляция с длительностью контакта рН менее 4,0 ($r_s=-0,450$; $p<0,03$). Уровень рецепторов к лептину положительно коррелировал с индексом соотношения рН в кардиальном отделе и теле желудка ($r_s=0,471$; $p<0,04$) и отрицательно — с числом ГЭР длительностью более 5 мин в пищеводе, и индексом De Meester по данному показателю ($r_s=-0,455$, $p<0,04$; $r_s=-0,454$, $p<0,04$ соот-

Таблица 3. Результаты и сравнение показателей рН-метрии в основной и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=104)			Группа сравнения (n=27)			p*
	Me	Q1	Q4	Me	Q1	Q4	
рН в теле желудка:							
максимальный	7,90	7,40	8,50	7,70	6,40	8,30	н/з
индекс агрессивности	3,30	2,90	4,30	2,80	1,80	3,40	н/з
средний	2,80	2,60	3,80	2,45	1,60	2,90	н/з
разброс	1,50	1,30	2,00	1,30	0,80	1,70	0,04
время с рН <4,0	0,72	0,55	0,84	0,92	0,79	0,98	0,02
% времени с рН <4,0	73,00	55,00	84,00	85,50	79,00	97,00	0,05
% времени с рН в диапазоне 3,0—6,0	24,00	20,00	37,00	16,50	8,00	23,00	0,03
рН в кардии:							
минимальный	0,80	0,40	1,20	0,85	0,70	1,00	н/з
максимальный	8,10	7,50	8,80	7,50	6,80	8,20	0,05
индекс агрессивности	3,70	3,10	5,60	3,10	2,50	4,50	н/з
средний	3,20	2,90	5,50	2,70	2,30	4,00	н/з
разброс	1,70	1,40	1,90	1,20	1,00	1,70	0,02
% времени с рН в диапазоне 2,0—4,0	28,00	14,00	40,00	31,00	21,00	39,00	н/з
Индекс соотношения кардия/тело желудка:							
1,05	0,94	1,40	1,30	0,75	2,20	н/з	
рН в пищеводе							
минимальный	1,40	0,80	1,50	1,20	0,70	1,40	н/з
максимальный	8,50	8,30	8,70	8,30	8,00	8,50	н/з
индекс агрессивности	5,90	4,80	6,60	5,75	4,90	6,50	н/з
средний	5,80	4,50	6,60	5,60	4,90	6,40	н/з
разброс	1,20	0,90	1,90	1,15	0,60	1,80	н/з
% времени рН в диапазоне 4,0—7,0	56,00	35,00	79,00	69,50	48,00	85,00	н/з

Примечание. ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс.

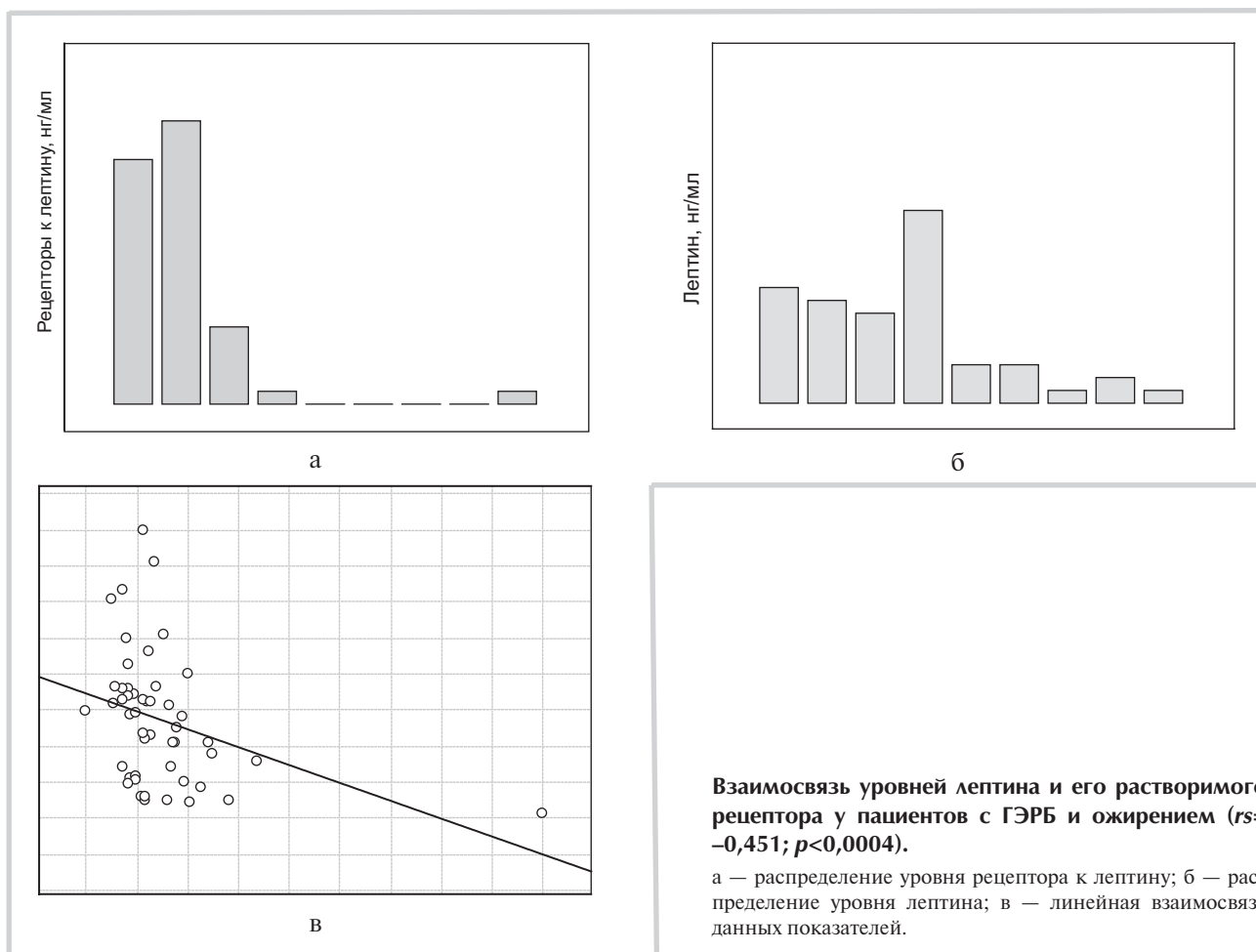


Таблица 4. Уровни лептина и его растворимого рецептора в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=104)			Группа сравнения (n=27)			p*
	Me	Q1	Q4	Me	Q1	Q4	
Лептин, нг/мл	30,42	13,42	45,62	5,47	3,35	7,68	0,000002
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	18,83	14,98	25,11	30,93	24,68	33,53	0,01
Лептин/рецептор лептина	1,59	0,50	3,10	0,17	0,10	0,24	0,00001

ответственно). Для исключения влияния на силу и статистическую значимость корреляций ИМТ проведен парциальный корреляционный анализ между зависимыми переменными, по результатам которого сила корреляции ИМТ с перечисленными показателями рН-метрии оценивалась как слабая или отсутствовала ($rs=0,250$, $rs=0,140$, $rs=-0,010$, $rs=-0,330$, $rs=-0,110$, $rs=-0,030$; $rs=-0,030$ соответственно), тогда как сила корреляции концентраций лептина и его рецептора оставалась на прежнем уровне. Данные расчеты демонстрируют независимое от массы тела влияние лептина и его растворимого рецептора на течение ГЭРБ у пациентов исследуемой когорты. Полученные данные могут свидетельствовать о независимом от массы тела влиянии лептина на показатели качества забрасываемого содержимого при ГЭРБ и вследствие этого

роста числа эрозивных форм заболевания. Так, Su Youn Nam и соавт. [31] установлено, что увеличение уровня лептина на 1 нг/мл, независимо от массы висцеральной жировой ткани, повышало риск возникновения рефлюкс-эзофагита в 1,3 раза.

Заключение

Таким образом, ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела формируется в условиях лептинорезистентности и патологии билиарного тракта, что обуславливает особенности течения заболевания (щелочное, смешанное забрасываемого содержимого) и индивидуализации терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Obesity. World Gastroenterology Organization Global Guideline. 2009. Доступно по: <http://www.worldgastroenterology.org/obesity.html>.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-1920. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
3. Guy Boeckxstaens, Hashem B El-Serag, André JPM Smout, Peter J. Kahrilas Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Postgrad Med J*. 2015;91:46-54. doi:10.1136/postgradmedj-2013-306393rep.
4. Drahoš J, Ricker W, Parsons R, Pfeiffer RM. Metabolic Syndrome Increases Risk of Barrett Esophagus in the Absence of Gastroesophageal Reflux: An Analysis of SEER-Medicare Data. *J Clin Gastroenterol*. 2014;49(4):285-288. doi:10.1097/MCG.0000000000000119.
5. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А., Скалинская М.А. Пищевод Баррета — современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(4):11-19.
6. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases*. 2004;22(2):108-114. doi:10.1159/000080308.
7. Альгинаты — новые средства на основе природных соединений в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения. Методические рекомендации. СПб.; 2008.
8. Боровиков В.П. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов*. СПб.: Питер; 2001.
9. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. С. Гланц. М.: Практика; 1998.
10. Зайцев В.М. *Прикладная медицинская статистика*. В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. СПб.: Фолиант; 2003.
11. Hashem B El-Serag, Gulchin A Ergun, John Pandolfino. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut*. 2007;56:749-755. doi:10.1136/gut.2006.100263.
12. Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1311:42-56. doi:10.1111/nyas.12385.
13. Ierardi E, Rosania R, Zotti M, Principe S, Laonigro G, Giorgio F, de Francesco V, Panella C. Metabolic syndrome and gastroesophageal reflux: A link towards a growing interest in developed countries. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2010;1(3):91-96. doi:10.4291/wjgp.v1.i3.91.
14. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Consilium Medicum*. 2003;5(9):23-28.
15. Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, Rackett R, Hila A. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1875-1879. doi:10.1007/s10620-012-2131-6.
16. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, Tomita T, Watari J. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity — overview from bench to bedside. *J Neu-rogastroenterol Motil*. 2010;16:353-362. doi:10.5056/jnm.2010.16.4.353.
17. Filiz Akyüz, Ahmet Uyankoglu, Fatih Ermis. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: An esophageal impedance-pH study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3030-3034.

- doi:10.3748/wjg.v21.i10.3030.
18. Miele L, Cammarota G, Vero V, Racco S. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms. *Dig Liver Dis.* 2012;44(12):1032-1036. doi:10.1016/j.dld.2012.08.005.
 19. Furukawa N, Iwakiri R, Koyama T et al. Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol Aug.* 1999;34(4):441-444. Доступно по: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs005350050293>.
 20. Paul Chang, Frank Friedenberg. Obesity & GERD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(1):161-173. doi:10.1016/j.gtc.2013.11.009.
 21. Nan Cai, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan. Association between body mass index and erosive esophagitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(20):2545-2553. doi:10.3748/wjg.v18.i20.2545.
 22. Ливзан М.А., Кононов А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2004;4:55-60.
 23. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K, Ninomiya Y. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology.* 2004;145(2):839-847.
 24. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Лялюкова Е.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у лиц с метаболическим синдромом. *Медицинский совет.* 2014;13:10-12.
 25. Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1237-1244. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.052.
 26. Jose M Garcia, Andres E. Splenser, Jennifer Kramer. Circulating Inflammatory Cytokines and Adipokines are Associated With Barrett's Esophagus: a Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):229-238. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.038.
 27. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;8(108):27-33.
 28. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии.* 2009;55(1):44-51.
 29. Haitao Pan, Jiao Guo, Zhengquan Su. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiology & Behavior.* 2014;130:157-169. doi:10.1016/j.physbeh.2014.04.003.
 30. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015;140:57-63. doi:10.1016/j.lfs.2015.05.003.
 31. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Park BJ, Kim YW, Kim HB, Kim JS. The Effect of Abdominal Visceral Fat, Circulating Inflammatory Cytokines, and Leptin Levels on Reflux Esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(2):247-254. doi:10.5056/jnm14114.

Поступила 13.08.2015