



М.О. Бабак

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та ожиріння: вплив адипоцитарних гормонів

Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, адипоцитарні гормони, лептин, адипонектин, ліпідограма.

Тривалий час розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) пояснювали багатьма патогенетичними механізмами, головними з яких вважали рефлюкс кислого вмісту шлунка у стравохід, порушення езофагеального кліренсу, недостатність кардіального сфінктера. Наявність ожиріння вважали провокуючим фактором ризику формування ГЕРХ через підвищення внутрішньоабдомінального тиску. Нещодавно було запропоновано теорію щодо патогенетичної ролі вісцерального ожиріння у розвитку ГЕРХ через його ендокринну активність. Зміна наукової точки зору, відмова від сприйняття адипоцитів як інертного, статистичного енергетичного депо організму, одностайність думки щодо синтезу значної кількості гормонів та біологічно активних пептидів у жировій тканині дали змогу з'ясувати, що деякі адипоцитарні гормони можуть впливати на стан слизової оболонки стравоходу [7–9, 11, 12, 17, 20–22]. До таких адипоцитокінів належать так звані біомаркери жирової тканини, а саме — лептин (LEP) та адипонектин (AdipQ).

Відомо, що LEP є ключовим медіатором між жировою тканиною та гіпоталамо-гіпофізарною системою. LEP бере участь у процесах регуляції маси тіла та має здатність стимулювати проліферацію клітин та гальмувати процеси апоптозу, у тому числі клітин слизової оболонки стравоходу [8, 11, 12, 17, 20, 21].

AdipQ регулює енергетичний гомеостаз та має протизапальні та протиатерогенні властивості. Припускають, що AdipQ може мати захисний вплив на стан стравохідного епітелію [7, 11, 12, 17, 21].

Нещодавно були опубліковані результати деяких досліджень, у яких вивчали перебіг ГЕРХ у хворих з метаболічним синдромом [7, 9, 13, 16, 19]. Автори цих публікацій аналізували популяції хворих як азіатського, так і європейського походження, вивчали різні показники — від виділення окремих компонентів метаболічного синдрому до проведення багатофакторного аналізу досліджуваних показників. Отримання різноманітних результатів, відсутність подібних досліджень в Україні спонукало нас до проведення цього дослідження, спрямованого на з'ясування можливого зв'язку між розвитком ГЕРХ та вмістом адипоцитарних гормонів.

Мета дослідження — встановити особливості перебігу ГЕРХ у хворих на ожиріння; визначити вплив адипоцитарних гормонів (LEP, AdipQ) на розвиток ГЕРХ та ступінь ерозивного ушкодження стравоходу; оцінити показники ліпідограми у хворих на ГЕРХ.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 116 пацієнтів (38 чоловіків, 78 жінок, середній вік — $(50,2 \pm 13,7)$ року), які страждали на ГЕРХ та/або ожиріння аліментарно-конституціонального генезу.

Усі пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша група — хворі, які одночасно страждали на ГЕРХ та ожиріння, 2-га — хворі на ГЕРХ, 3-тя — хворі на ожиріння.

ГЕРХ діагностували на підставі скарг хворих, даних анкетування [1] та верхньої ендоскопії відповідно до чинних рекомендацій [4]. Уточнення

ендоскопічної форми ГЕРХ здійснювали після проведення відеоендоскопічного дослідження верхнього відділу травного каналу. Ступінь ерозивного ураження стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [15].

Наявність надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали після проведення антропометричного дослідження з вимірюванням зросту та маси тіла пацієнта та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до загальноприйнятої методики. Діагноз ожиріння аліментарно-конституціонального генезу встановлював ендокринолог на підставі виключення вторинного ожиріння (церебрального, ендокринного, на тлі психічних захворювань або прийому нейролептиків). У дослідження не залучали пацієнтів з неопластичним ураженням травного каналу, стравоходом Барретта, активною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки та хворих, які перенесли оперативне втручання на органах травного каналу.

Проводили біохімічні аналізи вмісту глюкози в крові, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), імуноферментне визначення концентрації LEP, AdipoQ у сироватці крові натще.

Визначення сироваткових рівнів таких адипоцитарних гормонів, як LEP та AdipoQ, зумовлено тим, що саме вони чинять потужний вплив на метаболічну активність жирової тканини, енергетичний баланс, гомеостаз ліпідів та можуть впливати на стан слизової оболонки стравоходу, спричиняти розвиток стравоходу Барретта та аденокарциноми [12, 17, 20, 22].

Рівень глюкози у плазмі крові натще вивчали за допомогою найпоширенішого глюкозооксидазного методу з використанням стандартних наборів реагентів «Набір для визначення глюкози крові» виробництва фірми «Реагент» (Україна) за допомогою біохімічного аналізатора Humalyser 2000 (фірма Humen, Німеччина). Нормативними значеннями вважали показники глікемії натще в межах 4,2–6,4 ммоль/л.

Визначення концентрації ЗХС, ТГ здійснювали ензиматичним колориметричним методом з використанням набору реагентів Cholesterol Liquid 250 S виробництва фірми «Пліва-Лахема» (Хорватія), «Тригліцериди. Монореагент», виробництва фірми «Ольвекс-діагностикум» (Росія) на біохімічному аналізаторі Humalyser 2000 (фірма Humen, Німеччина). Нормативними вважали рівень ЗХС менше ніж 5,2 ммоль/л, концентрацію ТГ у межах 0,5–2,1 ммоль/л, вміст ХС ЛПДНГ понад 0,9 ммоль/л.

Концентрацію LEP визначали з використанням стандартного набору реагентів Leptin (Sandwich)

Elisa, виробництва DRG (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Діапазон концентрацій стандартів становив від 20 до 100 нг/мл. Вимірювання оптичної густини виконано на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Humareader (США), 2003 року випуску. Контроль якості визначення LEP здійснювали, пильнуючи за показниками низького контролю — 2,21 нг/мл (за сертифікатом — від 1,45 до 3,83 нг/мл) та високого контролю — 21,97 нг/мл (за сертифікатом — від 18,95 до 35,19 нг/мл).

Концентрацію AdipoQ визначали з використанням стандартного набору реагентів Adiponectin Elisa, виробництва BioVendor Laboratorni medicina (Чехія). Діапазон концентрацій стандартів становив від 0,1 до 10,0 мкг/мл. Вимірювання оптичної густини виконано на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Humareader (США), 2003 року випуску. Контроль якості визначення AdipoQ P здійснювали, пильнуючи за показниками низького контролю — 8,05 мкг/мл (за сертифікатом — від 7,3 до 12,1 мкг/мл) та високого контролю — 22,29 мкг/мл (за сертифікатом — від 16,9 до 28,2 мкг/мл).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму «SPSS 13.0». У роботі використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна — Утні для перевірки гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок та H-критерій Краскала — Уоллеса для порівняння трьох незалежних вибірок за рівнем виразності змінних [3]. Перевірку наявності зв'язку між досліджуваними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Визначення ступеня впливу незалежних змінних (предикторів) на досліджуваній критерій проводили із застосуванням логістичної регресії. Статистичний аналіз даних проводили при заданій достовірності (0,95), отримані результати вважали вірогідними за умови, якщо $p < 0,05$; силу кореляційного зв'язку оцінювали за величиною r_s (сильний — 0,7–1,0, середній — 0,5–0,7, низький — менше за 0,5). Результати наведено у вигляді $M \pm m$ (M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка).

Результати та обговорення

1-шу групу становили 36 хворих на ГЕРХ та ожиріння (8 чоловіків, 28 жінок), 2-гу групу — 49 осіб, які страждали від ГЕРХ (16 чоловіків, 33 жінки), 3-тю — 31 хворий на ожиріння аліментарно-конституціонального генезу (14 чоловіків, 17 жінок).

У хворих 2-ї групи середній ІМТ був вірогідно меншим за аналогічний показник 1-ї ($U = 30,5$;

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обстежених груп

Показник	1-ша група (ГЕРХ + ожиріння; n = 36)	2-га група (ГЕРХ; n = 49)	3-тя група (ожиріння; n = 31)
Середній вік, роки	54,4 ± 9,9	43,1 ± 14,1	56,8 ± 11,7
Середній ІМТ, кг/м ²	32,5 ± 4,3*	21,7 ± 3,2	32,4 ± 5,3**
Частота діагностування рефлюкс-езофагіту	24 (66,7%)*	24 (49,0%)	0
ЗХС, ммоль/л	5,8 ± 1,2*	5,2 ± 1,0	5,7 ± 1,0**
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,8*	1,1 ± 0,6	2,0 ± 1,0**
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,7 ± 0,3*	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,4**
Глюкоза у крові, ммоль/л	5,7 ± 1,1*	5,0 ± 0,6	6,7 ± 2,7**
LEP, нг/мл	37,7 ± 27,4*	12,1 ± 9,8	44,7 ± 26,1**
AdipoQ, мкг/мл	10,8 ± 5,5	12,0 ± 5,3	9,6 ± 5,2**

Примітка. * Вірогідно порівняно з хворими 1-ї групи; ** вірогідно порівняно з хворими 3-ї групи.

$p = 0,0001$) та 3-ї ($U = 56,5$; $p = 0,0001$) груп (табл. 1). Вірогідної різниці у показниках ІМТ між 1-ю та 3-ю групами не зафіксовано ($U = 554,5$; $p = 0,9$).

Частота діагностування рефлюкс-езофагіту у хворих на ГЕРХ та ожиріння була вірогідно більшою, ніж у групі хворих на ГЕРХ ($p = 0,014$).

При аналізі показників ліпідного спектра концентрація ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНГ була статистично вищою у пацієнтів, які страждали на ожиріння, порівняно з особами, котрі мали нормальні показники ІМТ. Так, рівень ЗХС перевищував норму у хворих 1-ї та 3-ї групи ($p = 0,007$ та $p = 0,01$ відповідно). Вміст ТГ був найвищим в осіб 3-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї ($p = 0,1$) та 2-ї ($p = 0,0001$) груп. Статистично вірогідна різниця зафіксована в концентрації ТГ між пацієнтами, які страждали на ГЕРХ, та особами, котрі одночасно мали ГЕРХ та ожиріння ($p = 0,002$). Найвищий рівень ХС ЛПДНГ виявлено у пацієнтів, які страждали на ожиріння, та у хворих, котрі мали поєднану патологію, цей показник вірогідно перевищував такий в осіб, які страждали тільки на ГЕРХ ($p = 0,0001$ та $p = 0,009$ відповідно).

Вміст глюкози у плазмі крові був найвищим у пацієнтів 3-ї групи порівняно з показниками в 1-ї ($p = 0,005$) та 2-ї ($p = 0,0001$) групах. Ми пояснюємо це тим, що до складу 1-ї та 3-ї груп увійшли пацієнти, які страждали на цукровий діабет 2 типу. Кількість таких хворих була найвищою в 3-й групі (8 осіб, 25,8%), тоді як в 1-й групі їхня кількість становила 4 особи (11,1%).

Ми також зафіксували у хворих зміну секреторної активності жирової тканини. Мінімальну середню концентрацію LEP констатували у хворих на ГЕРХ, максимальну — у хворих, які страждали на ожиріння (див табл. 1).

Рівень іншого адипоцитарного гормону — AdipoQ був найвищим у пацієнтів, які страждали

на ГЕРХ. У хворих з надлишковою масою тіла як за наявності ГЕРХ, так і за її відсутності концентрація AdipoQ була значно нижчою (рис. 1).

Перед проведенням статистичного аналізу ми очікували отримати інші результати: найвищі рівні LEP та найнижчу концентрацію AdipoQ зафіксували у хворих, які одночасно страждали на ГЕРХ та ожиріння, через наявність у цих пацієнтів ушкодження слизової оболонки та активацію процесів запалення на тлі надлишкової маси тіла. Поте отримані результати свідчать, що найбільший вміст LEP мали пацієнти, котрі страждали лише на ожиріння. Для правильного трактування цих даних слід урахувати, що 1-шу групу склали пацієнти з рефлюкс-езофагітом А та В ступеня, тобто з відносно незначним ураженням стравоходу. Можливо, обмежене пошкодження слизової оболонки не супроводжується значною активацією синтезу LEP, а наявність вірогідно більшого ІМТ у хворих 3-ї групи може супроводжуватися вищою синтетичною активністю цього адипоцитарного гормону.

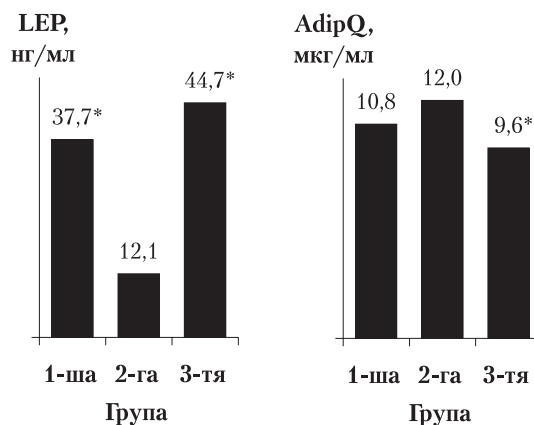


Рис. 1. Вміст гормонів адипоцитарного походження в обстежених хворих

* Вірогідна різниця з 2-ю групою.

Для встановлення ймовірного зв'язку між ступенем вірогідності розвитку GERX та антропометричними показниками, даними ліпідограми і вмісту адипоцитарних гормонів проведено кореляційний аналіз (табл. 2). Відповідно до отриманих даних, на ймовірність розвитку GERX впливають стать ($r_s = -0,261$; $p = 0,02$) та вік ($r_s = +0,257$; $p = 0,02$) пацієнта, ІМТ ($r_s = +0,326$; $p = 0,003$), що збігається з описаними нами даними [2] та даними літератури [5]. Крім цього, вірогідність розвитку GERX збільшується при зростанні рівня ТГ ($r_s = +0,322$; $p = 0,005$), ХС ЛПДНГ ($r_s = +0,310$; $p = 0,008$), глюкози у плазмі крові ($r_s = +0,279$; $p = 0,01$), про що свідчить наявність вірогідного слабкого позитивного кореляційного зв'язку.

Подібні дані були отримані іншими дослідниками, які вивчали фактори ризику розвитку рефлюкс-езофагітів. Як свідчать результати J. Park, ризик розвитку рефлюкс-езофагітів підвищується у чоловіків, за наявності метаболічного синдрому та підвищеного рівня тригліцеридів [19]. У дослідженні J. Park під метаболічним синдромом розуміли наявність двох з таких компонентів: артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїдів високої густини, цукровий діабет або гіперглікемія. Тому окремо не аналізували вплив вмісту глюкози у крові на ризик розвитку рефлюкс-езофагітів.

Інше підтвердження впливу рівня глікемії на ймовірність розвитку РЕ ми знайшли в публікаціях F. Moki [16] та Y. Lee [13]. При аналізі даних, отриманих при дослідженні осіб японської популяції, які страждали на метаболічний синдром, F. Moki та співавт. встановили, що між ризиком

розвитку РЕ та наявністю ожиріння, а також гіперглікемією існує прямий позитивний кореляційний зв'язок [16]. Результати ще одного дослідження, виконаного під керівництвом Y. Lee, свідчать, що прогресування GERX від неерозивної форми до формування рефлюкс-езофагіту ступеня А або В залежить від статі пацієнта (чоловіча), ІМТ (понад 27 кг/м²), наявності гіперглікемії та метаболічного синдрому [13]. Але на відміну від отриманих нами даних Y. Lee не одержав підтвердження наявності зв'язку між прогресуванням GERX та рівнем ТГ. Ми пояснюємо це тим, що обстежені у дослідженні Y. Lee особи японської популяції, як відомо, мають більш низькі показники ТГ внаслідок притаманних цій нації дієтичних звичок.

Отримані нами результати свідчать, що розвиток GERX залежить від вмісту LEP: ймовірність GERX підвищується прямо пропорційно концентрації LEP у сироватці крові ($r_s = +0,364$; $p = 0,001$). Рівень іншого адипонектину — AdipoQ — не чинить вірогідного впливу на розвиток GERX: ($r_s = -0,178$; $p = 0,1$). Аналіз літературних даних не виявив наукових публікацій, в яких би наводилися дані про рівень зазначених адипоцитарних гормонів у хворих на GERX. Існує невелика кількість статей, де розкривається роль LEP у розвитку одного з ускладнень GERX, а саме — стравоходу Барретта [6, 8, 11, 21]. Автори цих досліджень стверджують, що у хворих на стравохід Барретта концентрація LEP у сироватці крові значно зростає, а між розвитком стравоходу Барретта та рівнем цього адипоцитокіну є прямий кореляційний зв'язок. Зазвичай автори

Таблиця 2. Показники кореляційного аналізу для загальної групи хворих (n = 116)

Показник	Розвиток GERX		LEP		AdipoQ	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Розвиток GERX	—	—	0,364	0,001*	-0,178	0,1
Ступінь ерозивного ураження стравоходу	—	—	-0,280	0,8	-0,370	0,004*
Стать пацієнта	-0,261	0,02*	0,359	0,001*	0,448	0,0001*
Вік пацієнта	0,257	0,02*	0,347	0,001*	0,066	0,5
ІМТ	0,326	0,003*	0,671	0,0001*	-0,075	0,5
ЗХС	0,108	0,4	0,113	0,3	0,194	0,09
ТГ	0,322	0,005*	0,158	0,2	-0,328	0,04*
ХС ЛПДНГ	0,310	0,008*	0,124	0,3	-0,315	0,007*
Глюкоза у крові	0,279	0,01*	0,154	0,2	-0,272	0,02*
LEP	0,364	0,001*	—	—	0,063	0,6
AdipoQ	-0,178	0,1	0,063	0,6	—	—

Примітка. r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена; p — статистична вірогідність.

* Статистично вірогідний кореляційний зв'язок.

пояснюють цей факт наявністю у LEP властивості підвищувати проліферацію клітин та гальмувати процеси апоптозу. Незважаючи на те, що у нашому дослідженні не брали участь хворі на стравохід Барретта, ми також отримали дані щодо наявності прямого кореляційного зв'язку між розвитком GERX та рівнем LEP. Ми пояснюємо ці результати активацією процесів клітинної проліферації, які мають репаративний генез на тлі ушкодження епітелію стравоходу у хворих на GERX та супроводжуються гіперлептинемією.

Проведення логістичної регресії дало змогу з'ясувати предиктори, що вірогідно впливають на розвиток GERX у обстеженій когорті хворих (табл. 3).

Рівняння регресії, що пов'язує вірогідність розвитку GERX та визначені предиктори:

$$\text{GERX} = -3,7 + (0,05 \cdot \text{LEP}) + (2,8 \cdot \text{СП}),$$

де СП — стать пацієнта: СП = 1 — якщо чоловіча, СП = 0 — якщо жіноча.

Проведений кореляційний аналіз також продемонстрував наявність вірогідного позитивного прямого зв'язку слабкої та середньої сили між рівнем LEP та жіночою статтю ($r_s = 0,359$; $p = 0,001$), віком пацієнта ($r_s = 0,347$; $p = 0,001$) та ІМТ ($r_s = 0,671$; $p = 0,0001$) (див. табл. 2). У доступній нам літературі ми знайшли наукові публікації, де також згадується позитивний зв'язок між ІМТ та концентрацією LEP [7], але у цих роботах також встановлено кореляційний зв'язок між рівнем LEP та вмістом глюкози, ЗХ, ТГ [7, 10], що суперечить отриманим нами даним (див. табл. 2). Такі розбіжності ми пояснюємо тим, що у зазначених дослідженнях аналізували особливості вмісту LEP у чоловіків [7] та у жінок [10] на відміну від нашої роботи, де результати розглядаються без урахування статі пацієнта.

Щодо наявності вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом AdipoQ та досліджуваними показниками, то нами були виявлені негативні кореляційні зв'язки слабкої сили між ступенем ерозивного ураження стравоходу та рівнем AdipoQ ($r_s = -0,370$; $p = 0,004$), а також між концентрацією AdipoQ та ТГ ($r_s = -0,328$; $p = 0,04$), ХС ЛПДНГ ($r_s = -0,315$; $p = 0,007$) та глікемією ($r_s = -0,272$; $p = 0,02$) (див. табл. 2). Стосовно зв'язку між

AdipoQ та ступенем ерозивного ушкодження стравоходу отримані дані можна трактувати так: що нижчим є рівень AdipoQ, який володіє протизапальною активністю, то вищою є вірогідність глибокого ураження слизової оболонки стравоходу.

У роботах М. Gannage та Liu Yun-Ling [7, 14] також було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем AdipoQ та ТГ, AdipoQ та глікемією. Проте у зазначених дослідженнях виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією адипоцитарного гормону та ІМТ [7, 14], тоді як наші дані не підтвердили наявності будь-якого зв'язку між цими показниками. У роботі А. Onat [18] також не було отримано даних на користь наявності зв'язку між AdipoQ та ІМТ. Тому для остаточного з'ясування наявності кореляційного зв'язку між цими показниками необхідне проведення подальших досліджень.

При більш детальному аналізі досліджуваних показників залежно від наявності GERX та надлишкової маси тіла нами були отримані такі дані (табл. 4 та 5).

У пацієнтів, які страждали на GERX та мали нормальні значення ІМТ, констатовано позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ерозивного ураження стравоходу та вмістом LEP ($r_s = 0,519$; $p = 0,04$), а також негативний — між ступенем ерозивного ураження стравоходу та вмістом між AdipoQ ($r_s = -0,547$; $p = 0,002$). Отримані нами дані можна трактувати так: вірогідність ерозивного ураження стравоходу у хворих на GERX з нормальними значеннями ІМТ підвищується прямо пропорційно зростанню вмісту LEP та зниженню рівня AdipoQ.

У хворих 1-ї групи, котрі одночасно страждали на GERX та ожиріння, був зафіксований вірогідний негативний зв'язок між ступенем ерозивного ураження стравоходу та вмістом між AdipoQ ($r_s = -0,370$; $p = 0,004$). Зв'язок між рівнем LEP та ступенем ерозивного ураження стравоходу не мав вірогідного характеру. Таким чином, у хворих на GERX та ожиріння різке зниження вмісту AdipoQ у сироватці крові асоціюється з прогресуванням ерозивного ушкодження стравоходу.

У 2-й групі виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем LEP та AdipoQ, з одного боку, та статтю (відповідно $r_s = 0,503$; $p = 0,005$ та

Таблиця 3. Предиктори розвитку GERX

Предиктор	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Рівень значущості (p)
Константа регресії	-3,656	0,909	0,0001
Концентрація LEP	0,049	0,014	0,001
Чоловіча стать	2,815	0,824	0,001

Таблиця 4. Показники кореляційного аналізу для пацієнтів, які страждали на GERX (n = 49)

Показник	LEP		AdipoQ	
	r _s	p	r _s	p
Ступінь ерозивного ураження стравоходу	0,519	0,04*	-0,547	0,002*
Стать пацієнта	0,503	0,005*	0,503	0,005*
Вік пацієнта	0,163	0,4	0,940	0,6
ІМТ	0,583	0,001*	0,375	0,05*
ЗХС	0,044	0,8	0,234	0,3
ТГ	0,208	0,3	-0,449	0,03*
ХС ЛПДНГ	0,144	0,5	-0,401	0,07
Глюкоза у крові	0,033	0,8	0,033	0,8
LEP	—	—	0,425	0,02*
AdipoQ	0,425	0,02*	—	—

Примітка. r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена;
p — статистична вірогідність.
* Статистично вірогідний кореляційний зв'язок.

r_s = 0,503; p = 0,005) і ІМТ (r_s = 0,583; p = 0,001 та r_s = 0,375; p = 0,05) — з другого. У пацієнтів 1-ї групи подібний зв'язок був зафіксований лише між вмістом LEP та статтю пацієнта (r_s = 0,402; p = 0,003) і ІМТ (r_s = 0,400; p = 0,04).

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією AdipoQ та рівнем ТГ для хворих, які страждали на GERX та мали нормальні показники ІМТ (r_s = -0,449; p = 0,03). Решта показників не мали вірогідних значень (див. табл. 4 та 5).

Ми також провели дослідження гендерних особливостей в обстеженій когорті хворих (табл. 6). При порівнянні статевих розбіжностей

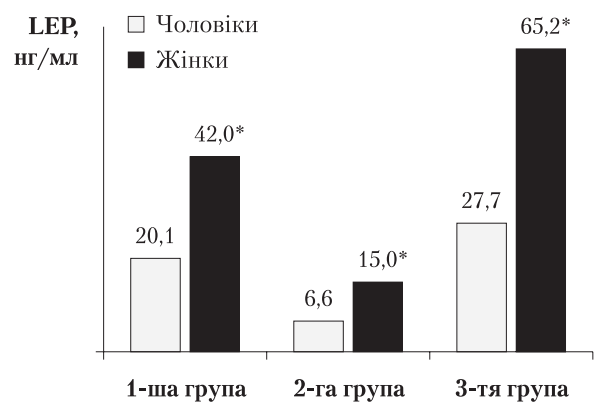


Рис. 2. Гендерні особливості вмісту LEP в обстежених групах

* Вірогідна різниця з чоловіками (p < 0,05).

Таблиця 5. Показники кореляційного аналізу для пацієнтів, які страждали на ожиріння та GERX (n = 36)

Показник	LEP		AdipoQ	
	r _s	p	r _s	p
Ступінь ерозивного ураження стравоходу	-0,28	0,8	-0,370	0,004*
Стать пацієнта	0,402	0,03*	0,256	0,2
Вік пацієнта	0,099	0,6	0,050	0,8
ІМТ	0,400	0,04*	-0,011	0,9
ЗХС	-0,298	0,1	0,345	0,07
ТГ	-0,216	0,3	-0,219	0,3
ХС ЛПДНГ	-0,223	0,3	-0,234	0,2
Глюкоза у крові	-0,079	0,9	-0,237	0,2
LEP	—	—	0,051	0,8
AdipoQ	0,051	0,8	—	—

Примітка. r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена;
p — статистична вірогідність.
* Статистично вірогідний кореляційний зв'язок.

тей серед пацієнтів 1-ї групи було з'ясовано, що вірогідною різниця була тільки за вмістом LEP (U = 31,0; p = 0,03).

Серед пацієнтів 2-ї групи, які страждали на GERX, вірогідні гендерні розбіжності були зафіксовані за вмістом адипоцитарних гормонів у сироватці крові: LEP (U = 37,0; p = 0,008), AdipoQ (U = 37,0; p = 0,008) (рис. 2, 3; див. табл. 6).

Подібну тенденцію було відзначено у хворих 3-ї групи, котрі мали ожиріння аліментарно-конституціонального генезу: LEP (U = 10,0; p = 0,0001), AdipoQ (U = 29,0; p = 0,01) (див. рис. 2, 3; табл. 6).

Крім цього, при порівнянні трьох незалежних вибірок (1-ша, 2-га та 3-тя група) із застосуванням

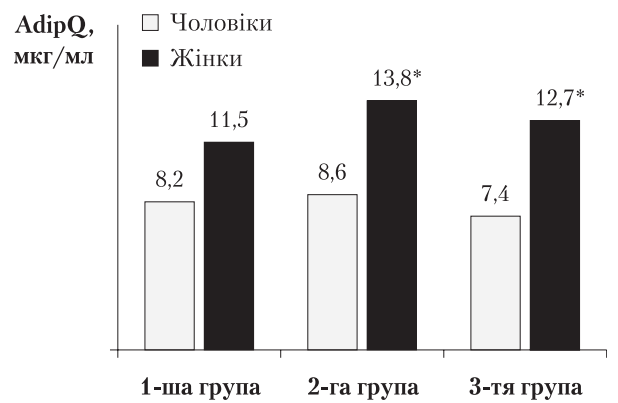


Рис. 3. Гендерні особливості вмісту AdipoQ в обстежених групах

* Вірогідна різниця з чоловіками (p < 0,05).

Таблиця 6. Порівняльна гендерна характеристика обстежених груп

Показник	1-ша група (ГЕРХ + ожиріння)		2-га група (ГЕРХ)		3-тя група (ожиріння)	
	Чоловіки (n = 8)	Жінки (n = 28)	Чоловіки (n = 16)	Жінки (n = 33)	Чоловіки (n = 8)	Жінки (n = 28)
Ерозивне ураження стравоходу	7 (87,5 %) [#]	17 (60,7 %)	15 (93,7 %)	9 (27,3 %) [*]	–	–
Середній вік пацієнта, роки	52,3 ± 7,9	55,0 ± 10,5	41,3 ± 13,8	43,9 ± 14,8	52,4 ± 11,3	60,4 ± 11,2 [#]
Середній ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 3,1	33,0 ± 4,6	20,7 ± 2,2	22,1 ± 3,6	30,8 ± 5,1 [#]	33,7 ± 5,2 ^{**}
ЗХС, ммоль/л	6,1 ± 0,9	5,7 ± 1,3	5,1 ± 0,8	5,2 ± 1,1	5,5 ± 0,8 [#]	6,0 ± 1,1 [#]
ТГ, ммоль/л	2,0 ± 1,0	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,7	2,0 ± 1,0 [#]	1,9 ± 1,1 [#]
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,4 [#]	0,8 ± 0,4 [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 1,1	5,6 ± 1,1	5,0 ± 0,5	5,1 ± 0,6	6,3 ± 1,5 [#]	7,0 ± 3,4 [#]
LEP, нг/мл	20,1 ± 18,5	42,0 ± 27,7 [*]	6,6 ± 4,5	15,0 ± 10,7 [*]	27,7 ± 17,4 [#]	65,2 ± 19,0 ^{**}
AdipoQ, мкг/мл	8,2 ± 4,4	11,5 ± 5,6	8,6 ± 3,4	13,8 ± 5,2 [*]	7,4 ± 2,5	12,7 ± 6,1 [*]

Примітка. * Вірогідна різниця між досліджуваними показниками серед осіб чоловічої та жіночої статі в межах однієї групи; [#] вірогідна різниця між досліджуваними показниками серед осіб чоловічої або жіночої статі в усіх групах.

Н-критерію Крускала—Уоллеса було з'ясовано, що жінки 1-ї групи вірогідно частіше мали ерозивне ураження стравоходу ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$) (див. табл. 6). Ступінь ерозивного ураження стравоходу в осіб чоловічої статі вірогідно не відрізнявся між групами ($\chi^2 = 1,9$; $p = 0,1$).

Жінки 3-ї групи були найстаршими серед усіх обстежених осіб жіночої статі ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,0001$) та мали найбільше значення ІМТ ($\chi^2 = 49,9$; $p = 0,0001$). Крім цього, вони мали найвищий рівень ЗХС ($\chi^2 = 5,9$; $p = 0,05$), ТГ ($\chi^2 = 11,4$; $p = 0,003$), ХС ЛПДНГ ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,01$), глюкози ($\chi^2 = 6,8$; $p = 0,03$) у сироватці крові, а також найвищу концентрацію LEP ($\chi^2 = 25,3$; $p = 0,0001$).

Чоловіки 3-ї групи також мали найбільше значення ІМТ серед усіх обстежених чоловіків ($\chi^2 = 27,3$; $p = 0,0001$), найвищі рівні ЗХС ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,04$), ТГ ($\chi^2 = 9,8$; $p = 0,008$), ХС ЛПДНГ ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,02$), глюкози ($\chi^2 = 11,3$; $p = 0,003$), LEP ($\chi^2 = 14,4$; $p = 0,001$) у сироватці крові (див. табл. 6).

Отже, концентрація LEP у сироватці крові була найвищою у жінок, які мали найбільше значення ІМТ серед обстежених осіб жіночої статі. Чоловіки 3-ї групи також мали найвищі показники ІМТ та LEP порівняно з особами чоловічої статі 1-ї та 2-ї груп. Проте рівень LEP у жінок 3-ї групи значно перевищував вміст LEP у чоловіків цієї ж групи. Цей факт можна пояснити тим, що, по-перше, ІМТ жінок був вірогідно вищим порівняно з таким чоловіків, по-друге, відомо, що ендокринний

статус жінок сприяє активації метаболізму та швидкому синтезу адипоцитарних гормонів.

Висновки

У хворих, які одночасно страждають від ГЕРХ та ожиріння, вірогідно частіше діагностують ерозивне ушкодження слизової оболонки стравоходу різного ступеня (66,7 %, $p = 0,05$) порівняно з пацієнтами, які хворіють на ГЕРХ, серед останніх найбільш розповсюджена неерозивна форма хвороби (59,1 %).

У хворих на ожиріння аліментарно-конституціонального генезу наявність ГЕРХ не корелює з погіршенням показників ліпідограми та рівнем глікемії.

Вміст адипоцитарних гормонів корелює з розвитком ГЕРХ та ступенем ерозивного ушкодження стравоходу, що підтверджує наявність прямо пропорційного кореляційного зв'язку між вірогідністю розвитку ГЕРХ та концентрацією LEP ($r_s = +0,4$; $p = 0,001$) та оберненого зв'язку між ступенем ерозивного ушкодження стравоходу та рівнем AdipoQ у сироватці крові ($r_s = -0,4$; $p = 0,004$).

У хворих, які одночасно страждають на ГЕРХ та ожиріння, різке зниження вмісту AdipoQ у сироватці крові асоціюється з прогресуванням ерозивного ушкодження стравоходу ($r_s = -0,370$; $p = 0,004$).

Чоловічу стать та концентрацію LEP у сироватці крові можна розглядати як предиктори розвитку ГЕРХ ($p = 0,001$).

Вірогідність ерозивного ураження стравоходу у хворих на ГЕРХ з нормальними значеннями

ІМТ асоційовано зі зростанням вмісту LEP ($r_s = +0,519$; $p = 0,04$) та зниженням рівня AdipoQ ($r_s = -0,547$; $p = 0,002$).

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку

мі полягатимуть у визначенні поліморфізму рецепторів адипонектину, зв'язку між рівнем адипоцитарних гормонів та ступенем ерозивного ушкодження стравоходу на тлі рефлюкс-езофагіту.

Список літератури

1. Алгоритм раннього виявлення ГЕРХ: Свідоцтво № 26148/ГД, Фадєєнко, І.Е. Кушнір, В.М. Черно́ва, М.О. Бабак, Т.А. Со́ломенцева, Є.Ю. Фро́лова-Романюк.— Заявка № 26255.— заявлено 03.07.2008, зареєстровано 17.10.2008.
2. Бабак М.О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням / М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія.— 2010.— № 1.— С. 16—20.
3. Наследов А. SPSS — компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках.— СПб: Питер, 2007.— 416 с.
4. Фадєєнко Г.Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ / Г.Д. Фадєєнко, М.О. Бабак, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 4.— С. 4—7.
5. El-Serag H. The association between obesity and GERD: A Review of the Epidemiological Evidence / H. El-Serag // Dig. Dis. Sci.— 2008.— Vol. 53 (9).— P. 2307—2312.
6. Francois F. The association of gastric leptin with oesophageal inflammation and metaplasia / F. Francois, J. Roper, A.J. Goodman et al. // Gut.— 2008.— N 57 (1).— P. 16—24.
7. Gannage-Yared M. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men / M. Gannage-Yared, S. Khalife, M. Semaan et al. // Eur. J. Endocrinol.— 2006.— N 155.— P. 167—176.
8. Housa D. Adipocytokines and cancer / D. Housa, J. Housova, Z. Vernerova // Physiol. Res.— 2006.— N 55.— P. 233—244.
9. Ierardi E. Metabolic syndrome and gastro-oesophageal reflux: towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi, R. Rosania, M. Zotti et al. // World J. Gastrointest. Pathophysiol.— 2010.— N 15.— P. 91—96.
10. Jaleel F. Comparison of adiponectin, leptin and blood lipid levels in normal and obese postmenopausal women / F. Jaleel, A. Jaleel, M.A. Rahman et al. // J. Pak. Med. Assoc.— 2006.— Vol. 56, N 9.— P. 391—394.
11. Kendall B.J. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus / B.J. Kendall, G.A. Macdonald, N.K. Hayward et al. // Gut.— 2008.— N 57 (4).— P. 448—454.
12. Konturek P.C. Effect of adiponectin and ghrelin on apoptosis of Barrett adenocarcinoma cell line / P.C. Konturek, G. Burnat, T. Rau et al. // Dig. Dis. Sci.— 2008.— Vol. 53.— P. 597—605.
13. Lee Y.-C. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease / Y.-C. Lee, A.M.-F. Yen, J.J. Tai et al. // Gut.— 2009.— N 58.— P. 174—181.
14. Liu Yun-Ling. Association of serum adiponectin levels with atherosclerosis and the metabolic syndrome in obese children / Yun-Ling Liu, Hong-Ri Liang, Hao-Tian Liu et al. // J. Pediatr. Endocrin. Metab.— 2010.— N 23.— P. 743—751.
15. Lundell L. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J. Bennett et al. // Gut.— 1999.— N 45.— P. 172—80.
16. Moki F. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan / F. Moki, M. Kusano, M. Mizuide et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 26.— P. 1069—1075.
17. Ogunwobi O. Globular adiponectin, acting via adiponectin receptor-1, inhibits leptin-stimulated oesophageal adenocarcinoma cell proliferation / O.O. Ogunwobi, I.L. Beales // Mol Cell Endocrinol.— 2008.— Vol. 285.— P. 43—50.
18. Onat A. Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: Relation to sex hormonebinding globulin / A. Onat, G. Hergenc, D. Dursunoglu // Int. J. Biol. Sci.— 2008.— N 4.— P. 208—214.
19. Park J.H. Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis / J.H. Park, Dong I.L. Park, Hong Joo Kim et al. // Cho World J Gastroenterol.— 2008.— N 21.— P. 14—35.
20. Rubenstein J.H. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus / J.H. Rubenstein, J.Y. Kao, R.D. Madanick // Gut.— 2009.— N 58.— P. 1583—1589.
21. Thompson O.M. Serum Leptin and Adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastro-oesophageal junction / O.M. Thompson, S. Beresford, E.A. Kirk et al. // Obesity.— 2010.— Режим доступу: [http://www.nature.com/oby/journal/vaop/ncurrent/full/oby2009508a.html].
22. Tilg H. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases / H. Tilg, A.R. Moschen // Clin. Sci.— 2008.— N 114.— P. 275—288.

М.О. Бабак

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: влияние адипоцитарных гормонов

Цель — изучить возможную связь между адипоцитокинами (лептин, адипонектин) и степенью рефлюкс-эзофагита у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В исследование были включены 116 больных, из них 36 пациентов с ГЭРБ и ожирением, 49 — с ожирением. Уровень адипонектина и лептина определяли методом ELISA, триглицеридов, общего холестерина — по стандартной методике. Концентрация лептина, триглицеридов, общего холестерина была значительно выше у пациентов с ГЭРБ и ожирением по сравнению с пациентами, которые страдали только ГЭРБ. Достоверных различий в уровне адипонектина между группами не зафиксировано. Выявлена достоверная корреляция между уровнем лептина и развитием ГЭРБ, уровнем адипонектина и степенью рефлюкс-эзофагита.

Концентрация адипонектина снижается, а уровень лептина достоверно возрастает у пациентов с ГЭРБ и ожирением по сравнению с пациентами, которые страдали ГЭРБ. Достоверная корреляция зафиксирована между содержанием лептина и развитием ГЭРБ, адипонектина и степенью рефлюкс-эзофагита.

M.O. Babak

Gastroesophageal reflux disease and obesity: the significance of adipocytokines

The aim. To evaluate an association between adipocytokines (leptin, adiponectin) and reflux esophagitis degree in patients with GERD. The study involved 116 patients, from them 36 patients with GERD and obesity and 49 patients with obesity. Adiponectin and leptin levels were determined by ELISA, and triglycerides and total cholesterol with the standard technique.

It has been established that leptin, and triglycerides and total cholesterol levels were significantly higher in patients with GERD and obesity. There were no significant difference adiponectin levels between the groups. The significant correlations between leptin levels and GERD development, adiponectin levels and reflux esophagitis degree have been revealed. It has been concluded that adiponectin level decreased and leptin level significantly increased in patients with GERD and obesity in comparison with the subjects with GERD. Significant correlations has been established for the leptin level and GERD development, and adiponectin and reflux esophagitis degree.

Контактна інформація

Бабак Максим Олегович, к. мед. н., зав. лікувального діагностичного центру
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2010 р.