



Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова, Т. М. Бондар
ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Критерії прогнозування перебігу та розвитку ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з різним трофологічним статусом

Мета — вивчити рівень адипоцитарних гормонів, показників оксидантного стресу та метаболітів оксиду азоту у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) з різним трофологічним статусом і розробити критерії прогнозування перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 88 пацієнтів з діагнозом ГЕРХ, з них 39 чоловіків та 49 жінок. Усім пацієнтам проведено відеоендоскопічне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з метою встановлення ендоскопічної форми ГЕРХ. Для вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження, показників оксидантного стресу та метаболітів оксиду азоту використовували імуноферментний, спектрофотометричний та інші стандартні методи.

Результати. У хворих на ГЕРХ з ожирінням відзначено високу величину співвідношення рівнів лептину та адипонектину, що може бути додатковим чинником ризику розвитку ускладнень основного захворювання. Виявлено виражений дисбаланс у системі перекисного окиснення ліпідів (підвищений рівень малонового діальдегіду) і значне зниження вмісту ферментів антирадикального захисту, при цьому ступінь вираженості змін корелював зі ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту. У хворих з ерозивним езофагітом зафіксовано початково високу концентрацію нітриту у плазмі порівняно з групою хворих з неерозивною формою ГЕРХ, при цьому максимальне підвищення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту відзначено при рефлюкс-езофагітах високого ступеня.

Висновки. Прогресування ерозивного рефлюкс-езофагіту в осіб з надлишковою масою тіла можна прогнозувати за допомогою розробленої регресійної моделі на підставі визначення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів, метаболітів оксиду азоту та лептину.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, адипоцитарні гормони, лептин, адипонектин, показники оксидантного стресу, метаболіти оксиду азоту, ожиріння, надлишкова маса тіла, регресійна модель.

В останнє десятиріччя велика увага приділяється вивченню взаємозв'язку між ураженнями органів травлення і надлишковою масою тіла та ожирінням. Найчастішим захворюванням шлунково-кишкового тракту, асоційованим з ожирінням, є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [9]. Дослідження останніх років суттєво розвинули уявлення про основні предиктори розвитку та прогресування цього захворювання [2]. Значна увага приділяється вивчен-

ню ролі гормонів жирової тканини, зокрема лептину та адипонектину [11, 17, 19]. Вважають, що саме вони відіграють важливу роль у реалізації механізмів розвитку ожиріння, впливаючи на метаболізм ліпідів та глюкози, ангіогенез і реконструювання судин, регуляцію кров'яного тиску, системи зсідання крові тощо. У деяких дослідженнях установлено, що лептин стимулює прозапальну імунну відповідь у слизовій оболонці шлунка та стравоходу. Припускають також, що лептин може впливати на регуляцію пепсиногену та/або секрецію кислоти шлунком.

Це припущення підтверджується коекспресією лептину і його рецепторів у головних клітинах шлунка та парієтальних клітинах [7, 11].

Крім того, суттєвий внесок у розвиток запально-деструктивних ушкоджень слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ робить оксидантний стрес. Утворення вільних кисневих та ліпідних радикалів є одним з універсальних патогенетичних механізмів виникнення і прогресування ГЕРХ [12]. Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про активацію вільнорадикального окиснення при формуванні рефлюкс-езофагіту і стравоходу Барретта [23]. Однак більшість даних не можуть пояснити причину інтенсифікації вільнорадикальних реакцій при ГЕРХ. На думку деяких авторів, це зумовлено розвитком запального процесу у слизовій оболонці стравоходу [1, 8, 21].

Відомо, що порушення функції антирефлюксного бар'єра внаслідок первинного зниження тону нижнього стравохідного сфінктера (НСС), його структурних змін, а також збільшення кількості спонтанних розслаблень відіграють провідну роль у патогенезі ГЕРХ. Складні порушення моторики стравоходу, зокрема його нижнього сфінктера, також належать до важливих умов рецидивування ГЕРХ, оскільки встановлено, що розслаблення стравоходу та НСС здійснюється за рахунок неадренергічної нехолінергічної іннервації (NANC). Оксид азоту (NO) — головний медіатор, який вивільнюється з NANC нейронів міжм'язового сплетення [24]. Зміни метаболізму NO можуть відігравати провідну роль у патогенезі рухових порушень [3–6]. Стимуляція нейронів супроводжується зростанням активності NO-синтази (NOS) та вивільненням NO. У м'язових шарах NO зв'язується з гемовою групою фермента гуанілатциклази та активує її. Активація гуанілатциклази спричиняє збільшення вмісту вторинного месенджера — циклічного гуанозин-3,5-монофосфату, який сприяє розслабленню НСС та, як наслідок, — зниженню функції антирефлюксного бар'єра [10]. Таким чином, NO, як нейромедіатор, котрий розслабляє НСС, спричиняє розвиток гастроєзофагеального рефлюксу.

Однак роль NO у розвитку та прогресуванні ГЕРХ не є однозначною через участь NO не лише в регуляції моторики стравоходу, а й у захисті його слизової оболонки [4, 5]. Протективну роль NO пов'язують з підвищенням мікроциркуляції, стабілізацією функції опасистих клітин та епітелію [16]. Надлишок NO, так само, як і дефіцит, пригнічує бар'єрну функцію слизових оболонок, підвищує їх проникність та поглиблює клітинне ураження [16, 18].

Вивченню особливостей продукції NO та його метаболітів у хворих на ГЕРХ присвячено низку досліджень [3–5]. Отримано дані щодо зростання концентрації його метаболітів (NO_x) у крові та сечі пацієнтів з ГЕРХ, при цьому виявлено залежність між продукцією NO_x і тривалістю захворювання [4]. Установлено великий вміст конститутивної ендотеліальної NOS (eNOS) у слизовій оболонці дистального відділу стравоходу, що розглядають як фактор ризику розвитку рефлюкс-езофагіту. Вважають, що вторинне збільшення концентрації та активності індукбельної NOS (iNOS) унаслідок запалення призводить до формування хибного кола патогенезу рефлюкс-езофагіту (підвищений синтез NO — патологічний ГЕР — рефлюкс-езофагіт — підвищення синтезу NO) [5].

Роль деяких чинників ризику ГЕРХ, зокрема надлишкової маси тіла (МТ) та ожиріння, оцінюють неоднозначно. За даними одних авторів, симптоми ГЕРХ спостерігаються незалежно від величини індексу маси тіла (ІМТ) хворих, на думку інших, симптоми ГЕРХ виразніші у хворих з підвищеним ІМТ та абдомінальним ожирінням [13–15]. У дослідженні Л. А. Звенигородської та співавт. виявлено підвищення продукції NO у хворих на ГЕРХ з абдомінальним ожирінням на тлі запального процесу у стравоході, яке ставало вираженішим у міру розвитку ускладнень ГЕРХ [3].

Комплексного аналізу зв'язку між рівнем гормонів адипоцитарного походження, метаболітів NO, станом системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і трофологічним статусом пацієнтів з ГЕРХ та їх ролі в розвитку та прогресуванні захворювання не проведено.

Мета дослідження — розробити критерії прогнозування перебігу та розвитку ускладнень ГЕРХ на підставі вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження, показників оксидантного стресу та метаболітів NO при різній величині ІМТ.

Матеріали та методи

Обстежено 88 пацієнтів з діагнозом ГЕРХ, з них 39 чоловіків та 49 жінок. Під час проведення антропометричного дослідження визначали зріст та масу тіла пацієнта, розраховували ІМТ за формулою Кетле ($\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$). Розподіл обстежених хворих за ІМТ був таким: 34 (38,6 %) особи мали нормальну масу тіла ($\text{ІМТ} = 18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$), 33 (37,5 %) — надлишкову масу тіла ($\text{ІМТ} = 25\text{--}27,9 \text{ кг/м}^2$) та 21 (23,9 %) — ожиріння ($\text{ІМТ} > 28 \text{ кг/м}^2$).

Середній ІМТ у групі з нормальним ІМТ становив ($20,06 \pm 1,41$) кг/м^2 , у хворих з підвище-

ною масою тіла — $(25,47 \pm 0,66)$ кг/м², у хворих з ожирінням — $(29,36 \pm 1,81)$ кг/м².

Усім пацієнтам проведено відеоендоскопічне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з метою встановлення ендоскопічної форми ГЕРХ — неерозивної чи ерозивної. Ступінь ерозивного ураження стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією.

Серед обстежених хворих неерозивну форму ГЕРХ (НЕРХ) виявлено у 21 (23,9 %) хворого, рефлюкс-езофагіт ступеня А — у 26 (29,5 %), ступеня В — у 38 (43,2 %), ступеня С — у 3 (3,4 %) осіб.

Рівень лептину та адипонектину визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем DRG Instruments GmbH (Leptin Sandwich ELISA, Німеччина) та BioVendor (Human Adiponectin ELISA, Чехія).

Вміст суми стабільних метаболітів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) вимірювали у плазмі крові спектрофотометричним методом за реакцією Грісса з 1 % розчином сульфонамідів та 0,1 % розчином N-1-нафтил-етиленадіамін дигідрохлориду після відновлення нітрату до нітриту цинковим пилом.

Про- та антиоксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та відновлених сульфгідрильних груп (SH). Рівень МДА у плазмі крові визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК), SH-груп у гемолізаті та сироватці крові — з допомогою реактиву Елмана.

Отримані результати обробляли методами варіаційної і непараметричної статистики за допомогою пакетів прикладних стандартних комп'ютерних статистичних програм Microsoft Excel та Statistica.

Результати та обговорення

Як показали наші дослідження, рівень лептину у сироватці крові пацієнтів з ГЕРХ без ознак надлишкової маси тіла (ІМТ не перевищує $(20,06 \pm 1,41)$ кг/м²) значно не змінювався і дорівнював $(12,07 \pm 8,54)$ нг/мл, що відповідає верхній межі діапазону нормальних його значень. Однак з появою у пацієнтів надлишкової маси тіла спостерігали зростання величини цього показника до $(16,53 \pm 11,57)$ нг/мл. Оскільки найбільший спектр регулювальних ефектів цього гормону спостерігається при його фізіологічних концентраціях у крові, то підвищення його вмісту не можна розцінити як пристосувальне явище до порушень обміну жирової тканини. Це, імовірно, пов'язано не з підвищенням гормонсинтезувальної активності жирової тканини, а зі зростанням її загальної кількості: що більша маса

жирової тканини, то більшу кількість гормону вона синтезує в кров'яне русло.

Найбільші концентрації лептину спостерігали в групі хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням (ІМТ — $(29,36 \pm 1,81)$ кг/м²). У хворих цієї групи відзначено 3-разове підвищення концентрації лептину — до $(37,65 \pm 27,38)$ нг/мл порівняно з особами з нормальним ІМТ. Також виявлено відмінності у рівні адипонектину в сироватці крові залежно від трофологічного статусу обстежених. Так, у пацієнтів з ГЕРХ з надлишковою масою тіла встановлено підвищення вмісту адипонектину в сироватці крові — $(13,07 \pm 5,14)$ порівняно з $(11,69 \pm 4,92)$ мкг/мл у групі порівняння, але ці значення відповідають діапазону норми цього показника. Найнижчий рівень адипонектину відзначено у пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням — $(9,81 \pm 4,64)$ мкг/мл. Імовірно, у пацієнтів з надлишковою масою тіла дія підвищеної концентрації лептину частково компенсується високим рівнем адипонектину, що заважає прогресуванню ГЕРХ.

Найінформативнішим в оцінці пов'язаного з ожирінням ризику ускладнень низки захворювань, зокрема ГЕРХ, є збільшення величини співвідношення рівнів лептину та адипонектину [21]. У попередніх дослідженнях нами виявлено збільшення цього показника у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, при цьому величина співвідношення зростала пропорційно збільшенню маси тіла хворих. Достовірне зростання величини співвідношення лептин/адипонектин $(3,8 \pm 3,09)$ зафіксоване в групі хворих на ГЕРХ з ожирінням порівняно з групою хворих з нормальним ІМТ $(1,03 \pm 0,8)$, що свідчило про зрив протективної дії адипонектину і можливе підвищення ризику прогресування та розвитку ускладнень ГЕРХ, зумовлених ожирінням.

Під час аналізу співвідношення лептин/адипонектин у групах хворих на НЕРХ та ГЕРХ виявлено достовірне підвищення значення цього коефіцієнта у хворих з ерозивним ушкодженням слизової оболонки стравоходу — $(1,30 \pm 1,13)$ та $(4,49 \pm 1,34)$ відповідно, що дало підставу запропонувати визначення співвідношення вмісту адипоцитарних гормонів як прогностичний критерій розвитку ерозивних форм езофагітів у хворих з ожирінням (Патент України № 90782u, опубл. 10.06.2014).

З огляду на патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції та оксидантного стресу в порушенні цілісності слизової оболонки при ГЕРХ та розвитку моторних розладів стравоходу визначали вміст стабільних метаболітів NO, показників ПОЛ і ферментів антиоксидантного захисту в сироватці крові (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) у сироватці крові у хворих на ГЕРХ з різним трофологічним статусом, мкмоль/л

Група хворих	Нормальний ІМТ (n = 34)	Підвищений ІМТ (n = 33)	Ожиріння (n = 21)
НЕРХ (n = 21)	12,31 ± 1,74	14,25 ± 1,62	14,71 ± 1,68
ГЕРХ (n = 67)	19,94 ± 1,96*	28,66 ± 3,89	32,40 ± 2,67 [#]

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

[#] Різниця щодо групи з нормальним ІМТ статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 2. Вміст продуктів ПОЛ та ферментів антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ГЕРХ

Група хворих	МДА, мкмоль/л	SH-групи, мкмоль/л
НЕРХ (n = 21)	2,55 ± 0,34	669,60 ± 26,13
ГЕРХ (n = 67)	4,58 ± 0,42*	457,70 ± 26,28*
Рефлюкс-езофагіт		
Ступінь А (n = 26)	4,07 ± 0,34	586,40 ± 26,28
Ступінь В (n = 38)	5,15 ± 0,62 [#]	425,20 ± 26,28
Ступінь С (n = 3)	4,62 ± 0,57	364,70 ± 26,28 [#]

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

[#] Різниця щодо груп з іншими ступенями тяжкості рефлюкс-езофагіту статистично значуща (p < 0,05).

Достовірних відмінностей у вмісті ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) у сироватці крові хворих на НЕРХ з нормальним ІМТ порівняно з хворими з надлишковою масою тіла не виявлено. У пацієнтів з ГЕРХ концентрація метаболітів NO в сироватці крові була вірогідно вищою порівняно з НЕРХ, при цьому ступінь порушень метаболізму NO зростав пропорційно підвищенню ІМТ і перевищував відповідний показник у групі з надлишковою масою тіла в 1,47 разу і в групі з ожирінням в 1,68 разу.

Під час детального аналізу вмісту сумарних метаболітів NO виявлено його зростання пропорційно збільшенню ступеня запально-деструктивних змін у слизовій оболонці стравоходу. Так, при рефлюкс-езофагітах низьких градацій його концентрація становила ($21,16 \pm 1,48$) мкмоль/л, тоді як при рефлюкс-езофагіті ступеня С спостерігали максимальне підвищення вмісту стабільних метаболітів NO — ($34,6 \pm 2,17$) мкмоль/л.

Як свідчать результати дослідження, у хворих на ГЕРХ порівняно з групою хворих на НЕРХ спостерігали суттєве порушення балансу системи ПОЛ та антиоксидантного захисту. У міру

прогресування запально-деструктивного ураження слизової оболонки стравоходу у хворих з рефлюкс-езофагітом високих градацій відбувалося достовірне підвищення вмісту продуктів ПОЛ порівняно з хворими з рефлюкс-езофагітом ступеня А. Також відзначено вірогідно більше виснаження системи антиоксидантного захисту у хворих на ГЕРХ порівняно з групою НЕРХ. Максимальне зниження рівня SH-груп спостерігали при тяжкому ушкодженні слизової оболонки стравоходу (рефлюкс-езофагіт ступеня С). При цьому не визначено залежності маркерів оксидантного стресу від трофологічного статусу пацієнтів.

Для визначення предикторів прогресування та розвитку ускладнень ГЕРХ використано метод логістичної регресії, який дав змогу оцінити ризик розвитку ерозивних форм рефлюкс-езофагіту високих градацій (ГЕРХ В і С). Покроковий алгоритм оцінюваних показників у групах хворих на ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом ступеня А і В дав змогу виокремити як прогностично значущі такі показники: концентрація лептину, NO та МДА.

Отримано таке рівняння моделі:

$$p = 1 + \frac{1}{\exp(6,93 - 2,23 \cdot X_1 - 4,74 \cdot X_2 - 2,8 \cdot X_3)},$$

де p — імовірність появи ГЕРХ ступеня В;

X_1 — концентрація лептину;

X_2 — концентрація NO;

X_3 — концентрація МДА.

Порівняння груп хворих з рефлюкс-езофагітом ступеня А і В виявило, що з усіх параметрів, які оцінювали, статистично значущий вплив на вірогідність розвитку ГЕРХ ступеня В мала концентрація лептину, NO та МДА.

Характеристики трикомпонентної логістичної моделі:

- чутливість — 0,900;
- специфічність — 0,976;
- прогностичність позитивного результату — 0,90;
- прогностичність негативного результату — 0,98;
- діагностична ефективність — 0,96.

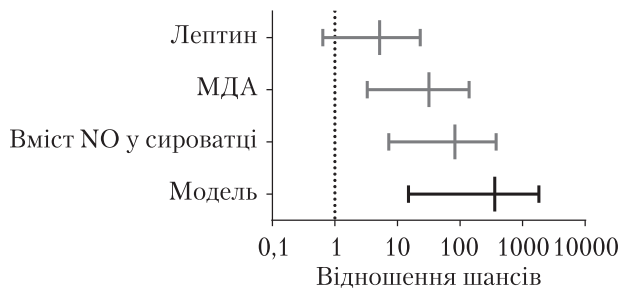


Рисунок. Відношення шансів розвитку ГЕРХ ступеня В

Діагностична модель дає змогу діагностувати ГЕРХ ступеня В з чутливістю 90 % та специфічністю 98 %.

Графічне зображення відношення шансів розвитку ГЕРХ ступеня В наведено на рисунку.

Наші дослідження підтвердили різноманітність механізмів розвитку ГЕРХ у хворих з різним трофологічним статусом. Отримані дані свідчать про необхідність визначення активності гормонів адипоцитарного походження та ступеня порушень у системі вільнорадикального окиснення ліпідів для вчасного прогнозування прогресивного перебігу ГЕРХ та його профілактики.

Висновки

У хворих на ГЕРХ спостерігається підвищення рівня лептину, пропорційне зростанню ІМТ пацієнтів, у хворих на ГЕРХ з ожирінням — значне зростання величини коефіцієнта лептин/адипонектин, що може бути додатковим чинником ризику розвитку ускладнень основного захворювання.

При ГЕРХ спостерігається виражений дисбаланс у системі ПОЛ у вигляді підвищення рівня МДА та виснаження ферментів антиоксидантного захисту, при цьому ступінь вираженості змін корелював зі ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту ($p < 0,05$).

У хворих з ерозивною формою ГЕРХ виявлено підвищення рівня вихідної концентрації нітритів у плазмі порівняно з групою хворих НЕРХ, при цьому максимальне підвищення вмісту стабільних метаболітів NO спостерігали при рефлюкс-езофагітах високих градацій.

Прогресування ерозивного рефлюкс-езофагіту в осіб з надлишковою масою тіла можна прогнозувати за допомогою розробленої регресійної моделі за результатами визначення рівня продуктів ПОЛ, метаболітів NO та лептину.

Список літератури

- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. — СПб: Фолиант, 2000. — 104 с.
- Бондаренко Е.Ю., Таранченко Ю.В., Чикунова Б.З. и др. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 1. — С. 47—50.
- Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Бондаренко Е.Ю. Регуляция оксид азота и терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением // РМЖ. — № 1097.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 16—21.
- Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 2—11.
- Маев В., Трухманов А.С., Малышев И.Ю., Черемушкина Н.В. Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 6. — С. 11—16.
- Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения // Вестн. ТвГУ. Сер. Биол. и экол. — 2008. — Вып. 10. — С. 91—97.
- Страшок Л.А. Оксидативный стресс и гормональный статус: современные представления и новые данные // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 37—46.
- Ткач С.М. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения // Здоров'я України. — 2007. — № 20/1. — С. 54—55.
- Черемушкина Н.В. Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореф. дис. ...канд. мед. наук спец. 14.00.05 «Внутренние болезни». — М., 2008. — 89 с.
- Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 38—44.
- Юрлова Л.В., Костюшова Н.В., Бокал И.И., Ратушненко В.О. Стан тиол-дисульфидной системы при білок-білкових взаємодіях в імунних і неімунних реакціях in vitro // Досягнення біології та медицини. — 2006. — № 1 (7). — С. 66—70.
- Anand G., Katz P.O. Gastroesophageal reflux disease and obesity // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2008. — N 8(4). — P. 233—239.
- Arora S. Metabolic effects of obesity: A review // World J. Diabetes. — 2010. — Vol. 1, N 3. — P. 76—88.
- Corley D.A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — N 101. — P. 2619—2628.
- Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // Pflugers Arch. — 2010. — Bd. 459 (6). — P. 923—939.
- Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // Mol. Cell. Endocrin. — 2009. — Vol. 316, N 2. — P. 129—136.
- Gomes F., Telo D.F., Souza H.P. et al. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation // Arq. Bras. Cardiol. — 2010. — Vol. 94, N 2. — P. 255—261.
- Howard J.M., Pidgeon G.P., Reynolds J.V. Leptin and gastrointestinal malignancies // Obes. Rev. — 2010. — Vol. 11, N 12. — P. 863—874.

20. Ishiyama F, Iijima K, Asanuma K. et al. Exogenous luminal nitric oxide exacerbates esophagus tissue damage in a reflux esophagitis model of rats // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44 (5). — P. 527—537.
21. Modzelewska-Holynska M., Kowalska E., Wasowska-Krolukowska K. Mediators of inflammatory reaction in gastro-esophageal reflux disease // *Przegląd pediatryczny.* — 2007. — Vol. 37, N 2. — P. 211—216.
22. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases: biology and treatment. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — P. 359—362.
23. Murray L., Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2009. — N 18 (3). — P. 439—452.
24. Sidhu A.S., Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastro-esophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14 (7). — P. 985—990.

Г.Д. Фадеевко, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова, Т.Н. Бондарь

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

Критерии прогнозирования течения и развития осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с различным трофологическим статусом

Цель — изучить уровень адипоцитарных гормонов, показателей оксидантного стресса и метаболитов оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с разным трофологическим статусом и разработать критерии прогнозирования течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 88 пациентов с диагнозом ГЭРБ, из них 39 мужчин и 49 женщин. Всем пациентам проведено видеоэндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с целью установления эндоскопической формы ГЭРБ. Для изучения уровня гормонов адипоцитарного происхождения, показателей оксидантного стресса и метаболитов оксида азота использовали иммуноферментный, спектрофотометрический и другие стандартные методы.

Результаты. У больных ГЭРБ с ожирением отмечена высокая величина соотношения уровней лептина и адипонектина, что может быть дополнительным фактором риска развития осложнений основного заболевания. Выявлен выраженный дисбаланс в системе перекисного окисления липидов (повышенный уровень малонового диальдегида) и значительное снижение содержания ферментов антирадикальной защиты, причем степень выраженности изменений коррелировала со степенью тяжести рефлюкс-эзофагита. У больных с эрозивным эзофагитом зафиксирована исходно высокая концентрация нитритов плазмы по сравнению с группой больных с неэрозивной формой ГЭРБ, при этом максимальное повышение содержания стабильных метаболитов оксида азота отмечено при рефлюкс-эзофагитах высокой степени.

Выводы. Прогрессирование эрозивного рефлюкс-эзофагита у лиц с избыточной массой тела можно прогнозировать при помощи разработанной регрессионной модели на основании определения уровня продуктов перекисного окисления липидов, метаболитов оксида азота и лептина.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, адипоцитарные гормоны, лептин, адипонектин, показатели оксидантного стресса, метаболиты оксида азота, ожирение, избыточная масса тела, регрессионная модель.

G. D. Fadieienko, I. E. Kushnir, V. M. Chernova, T. N. Bondar

SI «National Institute of Therapy named after L. T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Criteria for predicting the course and its complications of gastroesophageal reflux disease in patients with different trophological status

Objective — to investigate the levels of adipocyte-derived hormones, indicators of oxidative stress and nitric oxide metabolites in patients with GERD with different trophological status and the development of criteria for predicting the course of the disease.

Materials and methods. Investigation involved 88 patients with GERD diagnosis, from them 39 men and 49 women. To establish the GERD endoscopic form, all patients were examined with visual endoscopy of the upper gastrointestinal tract. To study the levels of adipocytic-derived hormones, indices of the oxidative stress and nitric

oxide metabolites, the immune-enzymatic, spectrophotometric and other standard methods.

Results. The high level of the leptin : adiponectin ratio in GERD patients with obesity has been marked, that may be the additional risk factors of the development of complications of the underlying disease. The marked imbalance has been revealed in the system of lipid peroxidation (the increased malondialdehyde levels) and considerable decrease of the levels of antiradical protection enzymes, with this the degree of intensity of the changes correlated with the degree of reflux-esophagitis severity. In patients with erosive esophagitis the initially high plasma nitrites concentrations has been established in comparison with the group of patients with non-erosive GERD form, the maximal increase of the levels of stable nitric oxide metabolites has been marked at the reflux-esophagites of high degree.

Conclusions. Progression of the erosive reflux-esophagitis in subjects with excessive body mass can be predicted with the use of the developed regression model based on the measurement of the levels of lipid peroxidation products, nitric oxide metabolites and leptin.

Key words: gastroesophageal reflux disease, adipocytic hormones, leptin, adiponectin, indices of oxidative stress, nitric oxide metabolites, obesity, excessive body mass, regression model.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 28 вересня 2014 р.