SECTION IV. CHEMISTRY

Козлова Н.М., Калиновская И. Ю., Клевцова О.В.

Эрозивные эзофагиты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированные с ночными рефлюксами и сниженным уровнем адипонектина
ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Россия, Иркутск)

doi 10.18411/gq-31-03-2021-15

idsp sciencerussia-31-03-2021-15

Аннотация

Одним из факторов риска развития ГЭРБ является избыточная масса тела или ожирение. Кислые ночные рефлюксы являются особо неблагоприятными, так как непосредственно связаны с развитием эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ. В патогенезе ГЭРБ у молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением играют роль гуморальные механизмы (адипокины, в частности – адипонектин), а также анатомические и функциональные факторы (абдоминальное ожирение, патологические ночные кислые рефлюксы), что ведет к развитию более тяжелых форм ГЭРБ (степени В и С эрозивного эзофагита) и осложнений (пищевод Барретта).

Ключевые слова: ГЭРБ, молодой возраст, ночной рефлюкс, ожирение.

Abstract

The article reveals that one of the risk factors for developing GERD is overweight or obesity. Acid night reflux is particularly unfavorable, as it is directly related to the development of erosive esophagitis and complications of GERD. In the pathogenesis of GERD, humoral mechanisms (adipokines, in particular, adiponectin), as well as anatomical and functional factors (abdominal obesity, abnormal nocturnal acid refluxes) have a strong impact on young people suffering from overweight and obesity, as a result, it leads to the development of heavier forms of GERD (Degree B and C of erosive esophagitis) and complications (Barrett's esophagus).

Keywords: GERD, young age, night reflux, obesity, adiponectin.

Введение. Одним из факторов риска развития ГЭРБ является избыточная масса тела или ожирение. Ожирение приводит к изменениям анатомии и физиологии органов желудочно-кишечного тракта (например, расстройства двигательной функции пищевода, уменьшение давления нижнего пищеводного сфинктера, развитие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и повышение внутрижелудочного давления), что объясняет наличие связи между ожирением и ГЭРБ. Показано, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) возрастает степень эзофагита [1]. В другом исследовании было установлено: на развитие эрозивного эзофагита влияет соотношение окружности талии к окружности бедер [2]. По данным российских авторов имеется прямая корреляция между интенсивностью и частотой изжоги (как дневной, так и ночной) и ИМТ. Однако отличия в частоте встречаемости ожирения среди больных разными стадиями эрозивной ГЭРБ не достигают достоверных величин [3].

Вероятно, горизонтальное положение тела способствует развитию гастроэзофагеальных рефлюксов [4]. Кислые ночные рефлюксы являются особо неблагоприятными, так как непосредственно связаны с развитием эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ за счет уменьшения пищеводного клиренса и пролонгации контакта соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода.

В связи с немногочисленными работами, посвященными изучению ночных кислых рефлюксов на развитие ГЭРБ, а также отсутствием исследований адипонектина сыворотки крови у лиц молодого возраста, целью нашей работы явилось изучение влияния указанных рефлюксов и уровня адипонектина на развитие ГЭРБ среди молодых пациентов.

Материалы и методы. Были сформированы следующие исследуемые группы:

- 1-ая группа – исследуемая группа (ИГ), состоящая из 31 пациента с ГЭРБ с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ в возрасте от 21 до 44 лет включительно, из них 16 мужчин, 15 женщин.
- 2-ая группа – группа клинического сравнения (ГКС), состоящая из 31 пациента с ГЭРБ с $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ в возрасте от 21 до 44 лет включительно, из них 17 мужчин, 14 женщин.

Всем больным, кроме общеклинического обследования, проводились лабораторное определение адипонектина в сыворотке крови, 24-часовая рН-метрия, эзофагогастродуоденоскопия с полипозиционной биопсией, опрос пациентов на основе 3-х балльной шкалы Likert и опросника качества жизни SF-36 (The Short Form-36).

Диагноз ставили на основании критериев диагностики ГЭРБ Монреальского консенсуса (2006). ИМТ вычисляли по формуле: отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате, $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Концентрацию адипонектина в сыворотке крови определяли методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «BioVendor» (Чехия). Суточная рН-метрия проводилась на аппарате «Гастроскан» (Россия). Для статистического анализа использовалась программа Statistica 13.0 for Windows. При сравнении двух несвязанных между собой групп использовался критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении групп не было различий по возрасту и полу ($p > 0,05$). Анализ клинических жалоб у молодых пациентов ГЭРБ в зависимости от ИМТ показал, что выраженность изжоги ($p = 0,043$) и горечи во рту была больше у пациентов с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,035$) по сравнению с таковой в ГКС (таблица 1).

Таблица 1.

*Различия клинических симптомов ГЭРБ у молодых пациентов
(Ме, верхний, нижний квартиль)*

Симптом	ИГ	ГКС	P
Изжога, баллы	2 [2;3]	1 [1;2]	0,043
Отрыжка, баллы	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1,0
Боли в верхнем эпигастрии, баллы	2 [1; 2]	1 [1,5; 2]	0,68
Тошнота, баллы	1,5 [1; 2]	1 [1; 1]	0,73
Горечь во рту, баллы	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,035

Примечание: ИГ – исследуемая группа, ГКС – группа клинического сравнения, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

При анализе результатов суточной рН-метрии было отмечено, что кислые ночные патологические рефлюксы присутствовали у 17 пациентов (53,1%) в ИГ и у 7 (33,3%) – в ГКС ($p = 0,026$), кислые дневные патологические рефлюксы отмечены у 22 пациентов (68,7%) в ИГ и у 11 (39,3%) – в ГКС ($p < 0,05$). У 19 пациентов (79,1%) патологические ночные кислые рефлюксы сопровождалась симптомами ночной изжоги. Щелочные ночные патологические рефлюксы были зарегистрированы у 11 пациентов (18,3%) в ИГ и у 15 (35,7%) – в ГКС ($p = 0,21$), щелочные дневные патологические рефлюксы у 6 пациентов (10,0%) в ИГ и у 12 (28,5%) – в ГКС ($p < 0,05$). У молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела отношение шансов развития

патологических кислых ночных рефлюксов составило 3,4 (95% ДИ 1,1-10,2, $p=0,026$), дневных рефлюксов – 3,5 (95% ДИ 1,2-9,9, $p=0,023$). В отношении щелочных патологических дневных и ночных рефлюксов различий в ИГ и ГКС выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 2.

Антропометрические, клинические показатели у пациентов ГЭРБ молодого возраста с патологическими кислыми ночными рефлюксами и без указанных рефлюксов (Ме, верхний и нижний квартиль)

Показатель	ИГ с патологическими ночными КР (n=17)	ИГ без патологических ночных КР (n=15)	P
ОТ, см	102 [96; 110]	90 [86; 98]	0,004
ИМТ, кг/м ²	30,4 [29,2; 33,9]	27,1 [26,4; 30,2]	0,01
ОТ/ОБ	0,91 [0,89; 0,96]	0,84 [0,81; 0,90]	0,0087
PF, y.e.	90 [85; 95]	100 [95; 100]	0,001

Примечание: ИГ – исследуемая группа, ГКС – группа клинического сравнения, КР – кислый рефлюкс, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, PF – физическое функционирование по опроснику SF-36, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 2 у пациентов ИГ с патологическими кислыми ночными рефлюксами антропометрические данные, показатель качества жизни (физическое функционирование) анкеты SF-36 был значимо ниже по сравнению с таковыми у пациентов без указанных рефлюксов ($p<0,05$). НЭРБ была обнаружена у 8 пациентов (47,0%) с патологическими ночными кислыми рефлюксами и у 12 пациентов (80,0%) – без них ($p=0,048$). Пищевод Барретта был выявлен у 6 пациентов (35,3%) с патологическими ночными кислыми рефлюксами и у 1 пациента (6,6%) – без них ($p=0,048$). Отношение шансов развития ПБ у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела при наличии патологических кислых ночных рефлюксов составило 7,6 (95% ДИ 0,79-73,1, $p=0,049$).

В ИГ выраженность изжоги положительно коррелировала с итоговым показателем DeMeester ($r=+0,85$, $p<0,05$), с процентом времени с $pH<4$ патологических ночных кислых рефлюксов ($r=+0,81$, $p<0,05$) (рисунок 1).

Рисунок 1. Взаимосвязь между временем с $pH<4$ в ночное время и выраженностью изжоги у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела.

При сравнении ИГ и ГКС уровень адипонектина в сыворотке крови был достоверно ниже у пациентов ГЭРБ с избыточной массой тела и ожирением (таблица 3) ($p=0,0078$).

Таблица 3.

Значения уровня адипонектина в сыворотке крови у молодых пациентов ГЭРБ в зависимости от ИМТ (Ме, верхний квартиль; нижний квартиль)

Номер группы	Группа	Адипонектин, пг/мл	P
1	ИГ (n=31)	5,82 [4,11; 20,81]	$p_{1-4}=0,0078$
2	ИГ с изб.массой тела (n=16)	18,54 [11,25; 27,90]	$p_{2-3}=0,0063$
3	ИГ с ожирением (n=15)	4,22 [0,00; 5,01]	$p_{2-3}=0,0063$
4	ГКС (n=31)	17,1 [8,19; 25,8]	$p_{1-4}=0,0078$

Примечание: ИГ – исследуемая группа, ГКС – группа клинического сравнения, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

У молодых пациентов с эрозивной формой ГЭРБ уровень адипонектина (Ме=7,5 пг/мл) был значимо ниже по сравнению с таковым в группе с НЭРБ (Ме=19,7 пг/мл) ($p=0,012$).

Была выделена группа пациентов со сниженным значением уровня адипонектина (меньше 11,4 пг/мл) сыворотки крови (ИГ1) (n=9), в которой отмечались: повышенный ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, увеличение показателя DeMeester (таблица 4).

Таблица 4.

Различия между двумя подгруппами в ИГ в зависимости от уровня снижения адипонектина (Ме, верхний и нижний квартиль)

Показатель	ИГ1 (n=9)	ИГ2 (n=17)	p
ИМТ, кг/м ²	30,4 [29,7; 35,0]	28,5 [26,7; 30,8]	<0,01
ОТ, см	110,0 [102,0; 112,0]	92,5 [86,0; 99,0]	<0,01
ОТ/ОБ	0,96 [0,91; 0,98]	0,87 [0,82; 0,91]	0,01
Показатель DeMeester	90,4 [74,4; 187,7]	15,9 [10,1; 26,6]	0,034

Примечание: ИГ1 – исследуемая группа со сниженным значением уровня адипонектина сыворотки крови (ниже 11,4 пг/мл), ИГ2 – исследуемая группа со значением уровня адипонектина сыворотки крови выше 11,4 пг/мл, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Манна-Уитни)

В ИГ со сниженным значением адипонектина (меньше 11,4 пг/мл) по данным ЭГДС у 2 пациентов была степень А эзофагита, у 2 – степень В, у 5 – степень С, у 2 пациентов – пищевод Барретта. Риск развития эрозивных форм ГЭРБ (степени В и С) у выделенной группы пациентов в 26,2 раза выше по сравнению с группой остальных пациентов ГЭРБ с избыточной массой тела и ожирением ($p=0,049$).

Обсуждение полученных результатов. В основной группе патологические ночные кислые рефлюксы встречались чаще, чем в контрольной (53,1% и 33,3%, соответственно, $p=0,026$). Симптомы ночной изжоги испытывали 79,1% пациентов с патологическими ночными кислыми рефлюксами. Впервые было установлено, что у молодых пациентов ГЭРБ с повышенной массой тела с патологическими кислыми ночными рефлюксами были повышены антропометрические данные (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), снижено физическое функционирование по результатам анкеты качества жизни SF-36 ($p<0,05$) в сравнении с таковыми у пациентов без патологических кислых рефлюксов. В нашем исследовании при ИМТ $\geq$ 25 кг/м² отношение шансов развития патологических кислых ночных рефлюксов составило 3,4 (95% ДИ 1,1-10,2, $p=0,026$), дневных рефлюксов – 3,4 (95% ДИ 1,2-9,9, $p=0,023$). Установлено, что патологические

ночные рефлюксы являются фактором риска развития пищевода Барретта у молодых лиц с повышенной массой тела.

У пациентов ГЭРБ молодого возраста с избыточной массой тела отмечено снижение уровня адипонектина в сыворотке крови, причем при эрозивной форме ГЭРБ его уровень ниже, чем при неэрозивной форме, что указывает на адипонектин как возможный патогенетический фактор развития ГЭРБ. Установлено, что наиболее значимыми факторами возникновения эрозивной формы ГЭРБ у молодых лиц являются абдоминальное ожирение и наличие патологических ночных кислых рефлюксов.

Наши данные во много близки результатам J.S. Burgerhart: у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (средний возраст $52,2 \pm 14$ лет) отмечались патологические кислые рефлюксы в положении лежа по данным 24-часовой рН-метрии [5]. По данным американских исследователей в 57% случаев ночная изжога была связана с патологическими ночными кислыми рефлюксами (средний возраст $59,5 \pm 15,3$ лет, среднее значение ИМТ $27,9 \pm 6,5$ кг/м²), и именно данные рефлюксы приводили к развитию резистентных к стандартной терапии ИПП формам ГЭРБ.

У пациентов основной группы с патологическими кислыми ночными рефлюксами отношение шансов развития пищевода Барретта составило 7,6 (95% ДИ 0,79-73,1, $p=0,049$). Имеется работа, которая противоречит нашим данным. В работе Alves R.J. распространенность пищевода Барретта не отличалась у пациентов с наличием и без ночных симптомов ГЭРБ (средний возраст 57,2 года), но в то же время при однофакторном анализе было продемонстрировано, что молодой возраст, повышенный ИМТ связаны с появлением ночного рефлюкса, а при многофакторном анализе вышеуказанные связи подтвердить не удалось [6]. Другими авторами было показано, что у пациентов с пищеводом Барретта (Me возраста= 63,6 лет) сильнее выражены кислые рефлюксы в положении лежа на спине по сравнению с пациентами ГЭРБ без пищевода Барретта (Me возраста= 58,6 лет) [7]. Пациенты ГЭРБ пожилого возраста (от 60 до 75 лет) чаще жалуются на ночную изжогу по сравнению с пациентами зрелого возраста (от 36 до 60 лет) [8].

В нашем исследовании у пациентов с патологическими кислыми ночными рефлюксами было значимо ниже физическое функционирование (показатель качества жизни анкеты SF-36) по сравнению с пациентами без указанного рефлюкса. Наиболее близкими к нашим оказались результаты A. Rydén: у 46 % пациентов ночные рефлюксы отрицательно влияли на сон, что сказывалось на качестве жизни [9].

Таким образом, в патогенезе ГЭРБ у молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением играют роль гуморальные механизмы (адипокины, в частности – адипонектин) и анатомические, функциональные факторы (абдоминальное ожирение, патологические ночные кислые рефлюксы), что ведет к развитию более тяжелых форм ГЭРБ (степени В и С эрозивного эзофагита) и осложнений (пищевод Барретта). Поэтому ранняя диагностика ГЭРБ и проведение адекватной терапии приобретает особое значение у этой категории пациентов для профилактики развития осложнений.

1. D Green H., et al. Genetic evidence that higher central adiposity causes gastro-oesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2020 Aug 1; 49(4):1270-1281. doi: 10.1093/ije/dyaa082.
2. Wu P.C., et al. Risk factors for Barrett's esophagus in young adults who underwent upper gastrointestinal endoscopy in a health examination center. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019 Jun 3; 12:1756284819853115. doi:10.1177/175628481985311.
3. Успенский Ю.П. и др. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом. *Медицина: теория и практика.* 2017; 2: 14-19.
4. Yamasaki T. The effect of sleep deficiency on esophageal acid exposure of healthy controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Dec; 31(12):e13705. doi: 10.1111/nmo.13705.

5. Burgerhart J. S., et al. Nocturnal and daytime esophageal acid exposure in normal-weight, overweight, and obese patients with reflux symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(1):6-10. doi:10.1097/MEG.0b013e328365c3cb.
6. Alves J.R., et al. Diagnosis, treatment and follow-up of barrett's esophagus: a systematic review. *Arq Gastroenterol.* 2020 Jul-Sep; 57(3):289-295. doi: 10.1590/S0004-2803.
7. Takahashi K., et al. Prevalence of reflux esophagitis in obese Japanese undergoing bariatric surgery. *JGH Open.* 2019 Dec 17;4(3):519-524. doi: 10.1002/jgh3.12293.
8. Kurin M., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease in the Elderly Patient. *Drugs Aging.* 2019 Dec; 36(12):1073-1081. doi: 10.1007/s40266-019-00708-2.
9. Zhang L., et al. Survey of nocturnal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease in China. *J Dig Dis.* 2019 Nov; 20(11):589-595. doi: 10.1111/1751-2980.12820.

Осмонова С.С., Бообекова С.Б., Ташболотова М.Т.

Гетерогенные равновесия в тройной системе хлорид европия - никотинамид - вода при 250с и физико-химические свойства твердых фаз

*Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына
(Кыргызская Республика, Бишкек)*

doi 10.18411/gq-31-03-2021-16

idsp sciencerussia-31-03-2021-16

Аннотация

Методом растворимости исследована тройная водная система из хлорида европия и никотинамида при 25⁰С. В системе происходит комплексообразование, в результате которого из раствора кристаллизуется новое соединение состава EuCl₃·3C₆H₆N₂O·6H₂O, конгруэнтно растворимое в воде. Соединение выделено в кристаллическом виде и идентифицировано методом ИК-спектроскопии и дифференциально-термического, рентгенографического анализов.

Ключевые слова: комплексообразование, хлорид европия, никотинамид, конгруэнтно растворимое. ИК-спектроскопия, дифференциально-термический и рентгенографический анализы.

Abstract

A triple aqueous system of europium chloride and nicotinamide at 25⁰С was investigated. Complexation occurs in the system, as a result of which a new compound of the composition EuCl₃·3C₆H₆N₂O·6H₂O, crystallizes, congruently soluble in water. The compound was isolated in crystalline form and identified by IR spectroscopy and differential thermal, X-ray analyzes.

Key words: complexation, europium chloride, nicotinamide, congruently soluble, IR spectroscopy, differential thermal and X-ray analyzes.

Введение

Синтез комплексных соединений редкоземельных элементов с органическими лигандами представляет определенный теоретический интерес в связи с изучением их строения и способа координации [1, 2].

Экспериментальная часть

Система хлорид европия – никотинамид – вода изучалась изотермическим методом растворимости. Равновесие устанавливалось в течении 2-3 суток. Химический анализ проводили на ионы европия трилометрическим методом [3], а азот никотинамида определяли известным методом Кьельдаля [4].

Система EuCl₃ – C₆H₆N₂O – H₂O при 25⁰С

Экспериментальные данные по изучению изотермы растворимости системы: хлорид европия – никотинамид – вода при 25⁰С приведены в таблице 1 и представлены на диаграмме (рис.1).