

УДК 616.329/33–008.17–056.257–078:57.088.7:575.174

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

Пасиешвили Л. М., Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М.
Харьковский национальный медицинский университет

GENETIC DETERMINANTS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND OBESITY

Pasiyeshvili L. M., Zhelezniakova N. M., Pasiyeshvili T. M.
Kharkiv national medical University

**Пасиешвили
Людмила Михайловна**
Pasiyeshvili Ludmila M.
pasiyeshvili@mail.ru

Пасиешвили Людмила Михайловна — д.м.н., профессор. Зав. кафедрой общей практики — семейной медицины и внутренних болезней

Железнякова Наталья Михайловна — д.м.н., профессор; профессор кафедры

Пасиешвили Тамара Мерабовна — д.м.н., ассистент кафедры

Резюме

В работе представлены результаты исследования полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с ожирением. Показано, что течение ГЭРБ в большинстве случаев происходит на фоне изменений в полиморфизме данного гена. Сочетанное течение ГЭРБ и ожирения в 48,8% наблюдений происходит при полиморфном варианте гена eNOS (патологический генотип CC), что позволяет говорить о повышенном риске эндотелиальных и гемостатических нарушений, в частности, развитии кардиальной симптоматики. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания и его прогрессированию.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, патогенез, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 40–43

Summary

The work describes the results of a study of gene endothelial NO-synthase (eNOS) polymorphism in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) combined with obesity. It is shown that even isolated GERD course occurs against changes in gene polymorphism. GERD and obesity in 48.8% of cases occurs at a polymorphic variant of the eNOS gene (pathological genotype CC), that allows to speak about increased risk of endothelial and hemostatic disorders, in particular, the development of cardiac symptoms. These factors may contribute to the development of atypical forms of the disease, its progression and the appearance of complications.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, pathogenesis, polymorphism of endothelial NO-synthase gene

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 40–43

Предложенный в 2006 году (Монреальский консенсус) термин гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), определил данное заболевание как состояние, при котором рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными клиническими проявлениями заболевания являются изжога и регургитация (кислая отрыжка, срыгивание), а наиболее распространенными осложнениями – рефлюкс-эзофагит [5]. Кроме того, такое пристальное

внимание к данному заболеванию обусловлено в дальнейшем развитием метаплазии слизистой оболочки пищевода и аденокарциномы [1].

Распространенность заболевания среди взрослого населения практически неизвестна; предполагается, что в среднем она составляет 40–50% и находится в значительных пределах в различных регионах мира, составляя от 2,5–7,8% в Восточной Азии до 23,0–33,1% – в Южной Америке и Ближнем Востоке [3,6,9]. Отсутствие четких эпидемиологических показателей связано с тем, что довольно

большое количество пациентов не обращается к врачу с периодически появляющейся изжогой; клиническая симптоматика имеет вариабельность проявлений или пациент лечится самостоятельно, в большинстве случаев используя «подручные» средства, а, именно пищевую соду или другие антациды; а также возможным наличием сочетанной патологии, в результате чего нивелируются основные симптомы [8,13,15].

Проведенный по единой методике с использованием опросника клиники Мэйо обзор результатов 15 эпидемиологических исследований показал, что симптомы ГЭРБ ежедневно возникают у 4–10 % населения; еженедельно – у 20–30 %, ежемесячно – у 50 % и заболеваемость имеет тенденцию к росту [8,11].

Распространенность ГЭРБ в России среди взрослого населения составляет 40–60 %. При этом в Новосибирске (изучение проведено в рамках программы ВОЗ MONICA – мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска) изжогу испытывают 61,7 % мужчин и 63,6 % женщин, из них 10,3 % – часто и 15,1 % – постоянно. Аналогичные изменения зарегистрированы у 46 % жителей Санкт-Петербурга и жителей Красноярска. В Москве данный показатель составил 23,6 %, что связывают с небольшим количеством лиц, принявших участие в опросе [6,7].

При анкетировании 14521 респондентов в 11 городах России (данные исследования АРИАДНА, 2006 год), изжогу испытывают 59,8 % опрошенных (60,2 % мужчин и 59,4 % женщин), причем часто и постоянно – 16,5 % [7].

В Украине распространенность ГЭРБ составляет около 30 %, что также не отражает истинного положения, при этом отмечается тенденция к ее постоянному росту [1,8].

В развитии ГЭРБ выделяют комплекс патологических составляющих, каждый из которых может провоцировать, поддерживать заболевание или способствовать развитию осложнений:

- непосредственное снижение функции антирефлюксного барьера в результате нарушения нейрогуморальной регуляции [4]. При этом развивающаяся недостаточность нижнего пищеводного сфинктера происходит на фоне увеличения числа эпизодов его спонтанного расслабления, что приводит к дисфункции пищевода и желудка, которые являются составляющими так называемого пищевого конвейера [3,8].
- снижение клиренса пищевода, как химического (вследствие уменьшения продукции нейтрализующих биологических веществ – слюны и бикарбонатов слизи), так и механического (результат снижения перистальтической активности и тонуса грудного отдела пищевода);
- усиление агрессивных свойств рефлюктата (желудочный сок, особенно при гиперсекреции соляной кислоты; щелочные растворы – желчь, панкреатический сок) [1,3];
- нарушение кровообращения, функциональной и структурной целостности тканей пищевода, что приводит к снижению резистентности тканей [4,14].

Клиническая симптоматика ГЭРБ формируется в двух направлениях: выделяют пищеводные проявления заболевания (изжога, отрыжка воздухом, регургитация, дисфагия) и внепищеводные. Последние включают в себя респираторный, отоларингологический, стоматологический, анемический и кардиальные синдромы [9,12,13].

Соотношение данных клинических проявлений довольно вариабельно и часто зависит от фоновой или сочетанной патологии, абберации различных генов. Сопутствующее заболевание может провоцировать появление иных клинических симптомов, что приводит к многочисленным диагностическим ошибкам. Среди таких неблагоприятных коморбидных состояний рассматривают ожирение [10,14]. Ожирение и ГЭРБ имеют тесную связь, которая формируется при действии многих механизмов. Так, наличие ожирения может способствовать механическому повреждению гастроэзофагеального соединения: отмечается повышение интрагастрального давления и градиента давления между желудком и пищеводом, а также происходит растягивание проксимального отдела желудка [8,10].

Наличие сопутствующего заболевания и, в частности, ожирения, может провоцировать появление иных клинических симптомов, в том числе и кардиальных. Предпосылкой к их присоединению в таком случае может быть не только избыточная масса тела как механическое препятствие, но и синтезируемые жировой тканью адипокины, а также абберации различных генов.

Среди генов-кандидатов, участие которых можно предположить в развитии кардиальной симптоматики у больных ГЭРБ, можно рассматривать ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Рядом исследований было показано, что оксид азота, который непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме человека, участвует в основных процессах клеточного метаболизма. Оксид азота (NO) обладает рядом уникальных свойств – это самый регулируемый в биологии фермент. В связи с чем, система генерации оксида азота представляет собой наиболее чувствительную систему, реагирующую на многие изменения, происходящие в организме. NO рассматривается как один из вазодилататоров, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления [8]. Подавление или снижение активности eNOS приводит к недостатку оксида азота, а, следовательно, дисфункции эндотелия, которой, согласно классической теории «ответ на повреждение», отводится основная роль в инициации атерогенеза, а также развитии атеротромбоза. Таким образом, определение значимости полиморфизма гена eNOS может помочь в прогнозировании развития сердечно-сосудистой патологии.

Целью работы было: изучение распространенности и патогенетического значения полиморфизма T-786C промотора гена eNOS у больных с ГЭРБ и сопутствующим ожирением.

Материалы и методы исследования

В работе приняли участие 79 пациентов с ГЭРБ, при этом у 43 больных сопутствующим заболеванием было ожирение (основная группа). Средний возраст в основной группе лиц составил $37,4 \pm 6,3$ лет, в группе сравнения (пациенты с изолированным ГЭРБ) – $38,1 \pm 5,2$ лет; преобладали женщины – 69,8 % и 63,9 % соответственно. Длительность анамнеза по основному заболеванию была в пределах 2–11 лет.

Для первоначального скрининга ГЭРБ использовали анкету GERD Screener – чувствительность и специфичность которой составляет до 85 %. В анкете были отражены вопросы по клиническим проявлениям заболевания, частоте их появления и возможному атипичному течению нозологии. Верификация диагноза ГЭРБ (шифр МКБ-10 K21) проводилась эндоскопическим методом (система «Fuginon») с проведением биопсии слизистой оболочки пищевода. Эндоскопический диагноз устанавливали с использованием Лос-Анджелесской классификации.

Результаты и их обсуждение

Проведенное эндоскопическое исследование позволило выделить две визуальные формы поражения пищевода – эрозивную (65,1 % основной группы и 47,2 % группы сравнения) и неэрозивную (34,9 % и 52,8 % соответственно). Проведенное сопоставление визуальных изменений в слизистой пищевода с ИМТ и возрастом пациентов показало, что возникновение эрозий и их количество не коррелировало с данными показателями.

При гистологическом исследовании биоптатов было установлено наличие во всех случаях воспалительной инфильтрации эпителия, его белковой дистрофии (34,9 % больных основной группы и 22,2 % пациента группы сравнения); в 32,6 % и 27,8 % случаях соответственно – инфильтрации собственной пластинки.

При исследовании полиморфизма T-786C промотора гена eNOS были выявлены все три возможных генотипа: нормальные гомозиготы (ТТ), гетерозиготы (СТ) и патологические или мутантные гомозиготы (СС).

ДНК-диагностика с исследованием инсерционно-делеционного полиморфизма гена eNOS показала, что в контрольной группе лиц нормальные гомозиготы ТТ определялись в 48 % случаев; в группе пациентов с изолированной ГЭРБ данный показатель практически не имел отличий от нормы и составил 41,7 %. В тоже время коморбидность ГЭРБ и ожирения протекала на фоне более, чем трехкратного уменьшения пациентов с нормальными гомозиготами ТТ.

Гетерозиготный тип СТ промотора гена eNOS имел тенденцию к снижению процентного содержания показателя в обследованных группах и составил соответственно 46 %, 38,9 % и 37,2 %.

Мутантные гомозиготы (СС) гена eNOS-синтазы регистрировались у 6,0 % пациентов группы контроля. В группе больных с изолированной ГЭРБ данный показатель соответствовал 19,4 %, что в 3,2 раза превышало показатели контроля. В основной

группе больных проводили ДНК-диагностику полиморфизма СТ генотипа T-786C промотора гена eNOS-синтазы, который рассматривается как один из наиболее существенных маркеров состояния эндотелия. ДНК выделяли из лейкоцитов крови при помощи реагента «ДНК-экспресс-кровь» – диагностическая тест-система SNP-экспресс» (НПФ Литех, Россия).

Трофологическое состояние оценивали по индексу массы тела – ИМТ (формула Кетле): ожирение 2 стадии регистрировали у 26 пациентов (60,5 %) и 3 ст. – у 17 (39,5 %).

Контрольные показатели проведенных генетических исследований были получены у 50 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0».

группе лиц с сочетанным течением ГЭРБ и ожирения патологический генотип СС регистрировался в 48,8 % случаев. Таким образом, формирование ГЭРБ в 3,2 раз чаще наблюдалось у больных с патологическим СС генотипом гена eNOS ($df = 1$, $\chi^2 = 5,4$, $p = 0,02$), а при сочетании ГЭРБ и ожирения число мутаций гена увеличивалось более чем в 8 раз ($df = 1$, $\chi^2 = 21,125$, $p < 0,001$).

При оценке клинической симптоматики с учетом полиморфизма гена eNOS, при его патологическом варианте СС, было установлено, что дебют заболевания чаще возникал в более зрелом возрасте (58,1 %), характеризовался длительным периодом обострения процесса (1,5–2 месяца), что было обусловлено малой эффективностью общепринятой терапии у таких больных; преобладанием лиц с эрозивной формой поражения слизистой пищевода, многообразной клинической картиной и выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом. При этом при коморбидности ГЭРБ и ожирения часто в период обострения заболевания отмечали повышение артериального давления (51,2 %), кардиалгии (44,2 %) и аритмии (20,9 %). У больных группы сравнения с изолированной ГЭРБ жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировали только у 7 пациентов, что составило 19,4 %. Таким образом, сочетанное течение ГЭРБ и ожирения довольно часто возникает у лиц с мутацией гена eNOS-синтазы, что предполагает формирование эндотелиальной дисфункции и, следовательно, включения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Наблюдаемое распределение частоты выявления генотипов промотора в группе обследованных больных и здоровых пациентов соответствовало равновесию Харди – Вейнберга.

Следовательно, у больных с изолированной ГЭРБ чаще, чем у здоровых доноров, выявляются гомозиготы с патологическим генотипом СС промотора гена eNOS (соответственно 19,4 % и 6,0 %;

$p < 0,05$). Изменение трофологического статуса также в большинстве случаев наблюдалось при патологическом генотипе СС (48,8 % больных). В таком случае можно говорить о патогенетическом значении данного полиморфизма в развитии ГЭРБ. Такие aberrации гена eNOS обуславливают снижение синтеза фермента eNOS и высвобождение оксида азота, следствием чего является дисфункции эндотелия. Т.е. патологический генотип промотора гена eNOS (СС) можно рассматривать в качестве предиктора, «обеспечивающего» увеличение тонуса венечных артерий и повышенную склонность к коронарному спазму.

Выводы

Течение ГЭРБ в 19,4 % случаев происходит на фоне измененного генотипа гена eNOS с образованием мутантных (СС) гомозигот T-786C промотора гена.

Сочетанное течение ГЭРБ и ожирения в 48,8 % наблюдений происходит при полиморфном варианте гена eNOS (патологический генотип СС), что позволяет говорить о повышенном риске эндотелиальных и гемостатических нарушений у больных с сочетанной формой патологии.

Проведенный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера T-786C гена eNOS показал, что носители генотипа СС имеют не только повышенный риск развития ГЭРБ (OR (odds ratio) = 5,81 при DI – 1,57–21,2), но и появления кардиальной симптоматики. В то же время носители генотипа ТТ имеют низкий риск развития ГЭРБ (OR = 0,23 при DI – 0,101–0,578) и вероятность развития внепищеводных осложнений.

Учитывая роль оксида азота в регуляции сосудистого тонуса, вполне обосновано утверждение, что мутации в гене eNOS могут обусловить прогрессирующее течение ГЭРБ с развитием осложнений.

При коморбидности ГЭРБ и ожирения, протекающих на фоне патологических гомозигот СС гена eNOS, выявлен повышенный риск развития внепищеводной кардиальной симптоматики, что можно объяснить развитием эндотелиальной дисфункции и тканевой гипоксии. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания с малой эффективностью терапии, его прогрессированию и возникновению осложнений.

Литература

1. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов заболевания к уменьшению клинических симптомов / О.Я. Баба, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія.-2012.-№ 3.-С.32–35.
2. Бордин Д. С. Алгоритм ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.С. Бордин // Человек и лекарство.-2011.-№ 2.-С.326–338.
3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов / Клинические рекомендации.-М.,2013. – 22 с.
4. Ивашкин В. Т. Эволюция представления о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // Рос. журнал гастроэнтер., гепатол., колопрокт.-2010.-№ 2.-С.13–19.
5. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам / И.В. Маев, Д.И. Андреев, Д.Т. Дичева // Consilium medicum.-2013.-№ 15(8).-С.30–34.
6. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы / Т.П. Денисова, В.А. Шульдяков, Л.А. Тюльтеява // Саратовский научно-медицинский журнал.-2011.-Том 5, № 4.-С.772–776.
7. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ) / Л.Б. Лабезник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин // Тер.архив.-2011.-№ 1.-С.5–25.
8. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев, Киев, «Здоровье Украины»,2014.-376 с.
9. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women / S.Y. Nam, I.J. Choi, K.H. Ryu // Gastroenterology.-2010.-№ 139.-P.1902–1911.
10. Emerenziani S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? / S. Emerenziani, J. Woald // Gastroenterol.-2013.-№ 19(39).-p.6536–6539.
11. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent, H.B. Ei-Serag, M.A. Wallander // Gut.-2005.-№ 54.-p.710–717.
12. Symptom characteristics and psychosomatic profiles in different spectrum of gastroesophageal reflux disease / C.H. Lim, M.G. Choi, M/K.Baeg // Gut Liver.-2014.-№ 8(2).-p.165–169.
13. Visceral fat predominance is associated with erosive esophagitis in Japanese men with metabolic syndrome / J.R. Kramer, L.A. Fischbach, P. Richardson [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol.-2013. – № 11. – P. 373–381.
14. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial / S. Singh, J. Lee, N. Gupta // Obesity.-2013.-№ 21.-p.284–290.
15. Wu Y. W. Association of Esophageal Inflammation, Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease: From FDG PET/CT Perspective / Y.W. Wu. P.H. Tseng, Y. Ch. Lee // PLoS One.-2014.-Vol.9.-№ 3.-p.147–165.