

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА; ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Белова Г. В., Руденко О. С.

Многопрофильный медицинский центр Банка России

BARRETT'S ESOPHAGUS; THE IMPACT OF METABOLIC SYNDROME ON DISEASE

Belova G. V., Rudenko O. S.

Multidisciplinary medical center Bank of Russia

**Белова
Галина Вячеславовна**
Belova Galina V.
belovagv@inbox.ru

Белова Галина Вячеславовна — д.м.н., заведующая эндоскопическим отделением

Руденко Оксана Сергеевна врач-эндоскопист

Резюме

Цель исследования: изучить степень влияния метаболического синдрома (МС) на течение пищевода Барретта (ПБ) в зависимости от гендерных особенностей и морфологической картины.

Материалы и методы. В исследование был включен 151 пациент с пищеводом Барретта (мужчин 75 (49,6 %) и женщин 76 (50,3 %) в возрасте от 26 и до 90 лет). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия метаболического синдрома. Анализ течения ПБ был проведен с учетом гендерных особенностей и тяжести морфологических изменений слизистой в области сегментов Барретта в двух группах до и после проведенного курса лечения. Методами исследования послужили: эндоскопическое исследование в различных модификациях, данные морфологического исследования биопсийного материала, клинико-лабораторные показатели.

Результаты. Основной пик наличия коморбидной патологии, включающей ПБ и МС, приходится на возрастной промежуток между 50–70 годами, преимущественно у женщин в постменопаузальном периоде.

До начала проведенного лечения более выраженные морфологические изменения выявлены во 2-й группе пациентов (ПБ+МС), однако именно в этой же группе были получены и наилучшие результаты лечения: эпителизация сегмента плоским эпителием имела место в 43,5 % и 48 % соответственно.

Заключение. Наличие у пациентов с ПБ коморбидной патологии, в частности, метаболического синдрома, способствует более выраженным морфологическим изменениям слизистой пищевода. Однако, адекватная терапия сочетанной патологии позволяет добиться лучших результатов.

Данный факт подтверждает утверждение, что ПБ — это состояние, течение которого может зависеть от многих факторов, в том числе наличия коморбидной патологии. В связи с этим терапия «не болезни, а больного» может способствовать оптимизации лечения наиболее тяжелого осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, признанной болезнью XXI века

Ключевые слова: пищевод Барретта, метаболический синдром, коморбидная патология

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 58–64

Summary

The purpose of the study is to examine the degree of influence of metabolic syndrome (MS) on the course of Barrett's esophagus (SP) depending on gender characteristics and morphological patterns.

Materials and methods. The study included 151 patients with Barrett's esophagus (men 75 (49,6 %) and 76 women (50,3 %) aged 26 to 90 years). The patients were divided into two groups depending on the presence/absence of metabolic syndrome. Flow analysis of PB was carried out taking into account gender characteristics and severity of morphological changes of the mucosa in segments of Barrett's in two groups before and after treatment. Methods of research were endoscopy in various versions, data of morphological research of biopsy material, clinical and laboratory parameters.

Results. The main peak of the presence of comorbid pathology, including PB and MS account for the age between 50–70 years, mainly in women in postmenopausal period.

Before the start of the treatment the more pronounced morphological changes were revealed in the 2nd group of patients (PB+MS), but in the same group were obtained and better treatment results: epithelialization segment squamous epithelium occurred in 43,5 % and 48 % respectively.

Conclusion. The presence of PB patients with comorbid pathology, particularly of the metabolic syndrome, contributes to more pronounced morphological changes in the mucosa of the esophagus. However, adequate therapy of concomitant pathology allows to achieve the best results.

This fact confirms the claim that PB is a condition which can depend on many factors, including the presence of comorbid pathology. In this regard, the therapy "is not illness, but patient" can help to optimize the treatment of the most severe complications of gastroesophageal reflux disease, recognized as a disease of the XXI century

Key words: Barrett's esophagus, metabolic syndrome, and comorbid pathology

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 58–64

Введение

МС представляет комплекс метаболических, гормональных, клинических нарушений, в основе развития которых лежит инсулинорезистентность (ИР). МС включает в себя: ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 тип), артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, микроальбуминурию, гиперандрогению и синдром поликистозных яичников у женщин, а также гипоандрогению у мужчин, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), желчекаменную болезнь (ЖКБ), а также стеатоз поджелудочной железы (СПЖ) [2,3].

В настоящее время наиболее изученным является взаимосвязь МС с висцеральным типом ожирения, артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией. При ожирении в висцеральной жировой ткани ускоряется липолиз, увеличивается поступление в кровоток, а затем и в печень свободных жирных кислот (СЖК). В печени нарушается процесс окисления, активируется глюконеогенез, образуется большое количество глюкозы. В гепатоцитах на фоне данных процессов увеличивается синтез триглицеридов, в виде секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличивается отложение липидов в тканях. СЖК препятствуют связыванию инсулина с рецепторами, что способствует развитию гиперинсулинемии и нарушению активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. На фоне гипергликемии увеличивается

проницаемость стенки сосудов и угнетается синтез оксида азота, который обладает сосудорасширяющим действием. Все это приводит к развитию артериальной гипертензии. СЖК оказывают токсическое действие на бета-клетки поджелудочной железы, что в свою очередь нарушает ее секреторную активность. [6,7]. Рис.1. Схема нарушений при метаболическом синдроме.

Висцеральные адипоциты повышено чувствительны к липолитическому действию катехоламинов и обладают пониженной чувствительностью к антилипидическому свойству инсулина. Адипоциты на фоне влияния СЖК продуцируют адипоцитокينات: фактор некроза опухоли альфа (ФНО альфа), тканевой фактор роста (TGFbeta), интерлейкин-6 (ИЛ)-6, резистин, адипонектин, лептин. В абдоминальных адипоцитах скорость липолиза выше чем в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки. [2,3]. Что способствует повышенному отложению жиров в тканях.

Висцеральное ожирение (мужской тип) также ведет к повышению внутрибрюшного давления. Этот факт является одним из пусковых моментов увеличения пищеводного отверстия диафрагмы, что способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Таким образом МС снижает функциональные барьеры антирефлюксной защиты, способствует усилению забросов рефлюктата в пищевод.

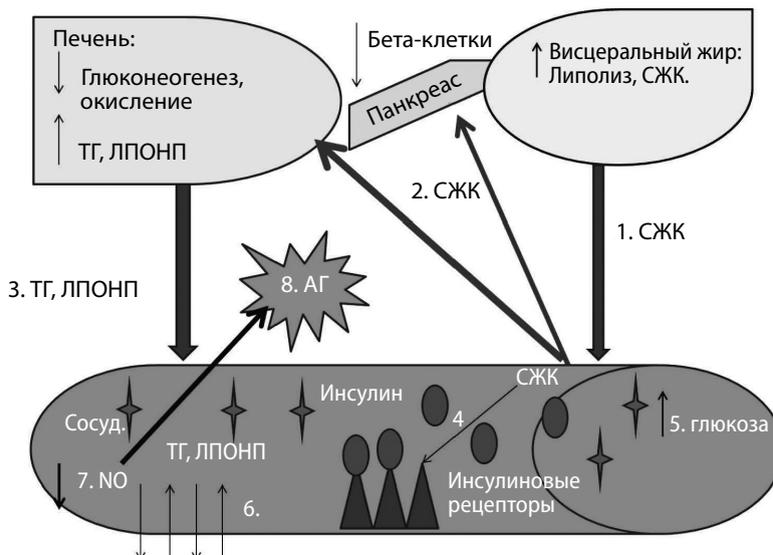


Рисунок 1.
Схема нарушений при метаболическом синдроме

Рисунок 2.
Влияние МС на органы пищеварительной системы



Таблица 1.
Дополнительные критерии МС.

Показатель	Значение у пациентов с МС	Референтные значения
Глюкоза	>6,1 ммоль/л;	4,0–6,1 ммоль/л;
ХС ЛПНП	>3,0 ммоль/л	0,77–3,37 ммоль/л
ХС ЛПВП	< 1,0 ммоль/л у мужчин и у женщин < 1,2 ммоль/л	0,90–1,45 ммоль/л
ТГ(триглицериды)	> 1,7 ммоль/л	0,50–2,26 ммоль/л

С другой стороны, влияние МС на органы пищеварительной системы тесно связано с нервной системой. Хронический стресс, которому так подвержено население городов на фоне МС приводит к дисфункции гипоталамуса и, в свою очередь, вегетативного отдела центральной нервной системы, способствуя нарушению тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, а также гиперпродукции гастрина и соляной кислоты. Вышеуказанные факторы повышают риск развития ГЭРБ. [2,6]. Рис 2. Влияние МС на органы пищеварительной системы.

Распространенность МС среди взрослого населения у мужчин в возрасте 40–45 лет составляет 44%,

а у женщин того же возраста 21% и увеличивается в период менопаузы [3].

Согласно рекомендациям ВНОК 2010 основным критерием наличия МС является абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ) >94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

Дополнительные критерии:

1. НТТ-глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы > 7,8 и < 11,1 ммоль/л;
2. АД > 140/90 мм.рт.ст
3. лабораторные данные, указанные в таблице 1. дополнительные критерии МС.

Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие МС [5].

Материалы и методы исследования

Ретроспективное и проспективное наблюдение пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ПБ проводилось в Многопрофильном медицинском центре банка России г. Москвы в период с 1997–2017 г. В исследование были включены 151 пациент. Среди них мужчин 75 (49,6%) и женщин 76(50,3%), в возрасте от 26 до 90 лет, пик заболеваемости приходился преимущественно в возрастной промежуток от 50–71 года. Диагноз ПБ выставлялся на основании пражских критериев и морфологического исследования биопсийного материала. Короткий сегмент до 3 см диагностирован у 139 (92%), длинный сегмент больше 3 см –12 (8%). Эндоскопическое исследование пациентов проводилось с помощью эндоскопической

аппаратуры фирмы «OLYMPUS»: применялись гастродифиброскопы 40 серии, а в дальнейшем видеоэндоскопическое оборудование EVIS EXERA-I и EVIS EXERA-II. Первичный осмотр проводился в белом осмотре с использованием Сиэтлского протокола забора биопсии. С целью уточняющей диагностики применялось витальное окрашивание слизистой: метиленовый синий 1%, раствор Люголя 2% и уксусная кислота 1,5%, в также осмотр в режимах ZOOM- и NBI-, включающий сочетание методик в сочетании с прицельным забором биопсийного материала. Морфологическое исследование выполнялось в виде цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала, окрашивание гематоксилин-эозин

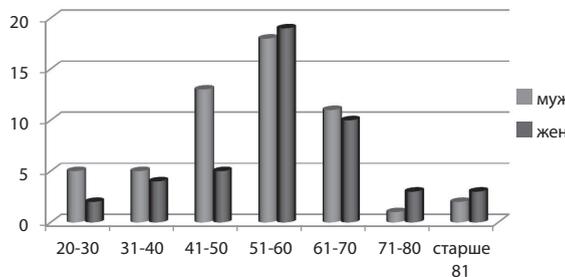
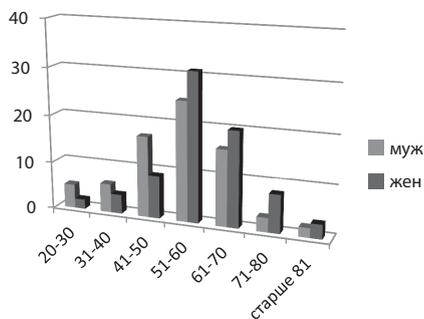


График 1а.
Гендерные особенности пациентов с ПБ

График 1б.
Гендерные особенности 1-й группы (ПБ без МС)

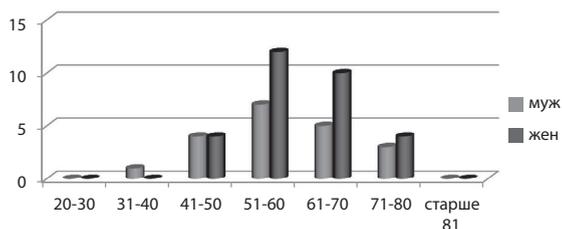


График 1в.
Гендерные особенности 2-й группы (ПБ и МС)

и альциановый синий рН 2,5, ШИК-реакция, увеличение х5; х10; х20; х300.

Клинико-лабораторный анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов включал: консультации кардиолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, данные биохимического анализа крови по следующим критериям: глюкоза >6,1 ммоль/л; триглицериды >2,26 ммоль/л; ЛПВП <0,90 и >1,45 ммоль/л; ЛПНП >3,37 ммоль/л; ЛПОНП >1,05 ммоль/л.

На основании показателя ИМТ > 29, наличия артериальной гипертензии, высоких показателей глюкозы крови (СД 2 типа), признаков дислипидемии по результатам биохимического анализа крови пациенты были разделены на две группы: первая группа 101 (66,8 %) – пациенты с ПБ без МС – 1 группа (мужчин 55 (54,4 %), женщин 46(45,5%) в возрасте от 50 до 70 лет и пациенты с ПБ на фоне МС – 2 группа 50 (33 %) – из них мужчин 20(40%), женщин 30 (60%) в возрасте также от 50 до 70 лет. У женщин основной пик приходился на постменопаузальный период 60–70 лет. График 1а – гендерные особенности пациентов с ПБ; график 1б – гендерные особенности 1-й группы (ПБ без МС); график 1в-гендерные особенности 2-й группы (ПБ и МС).

Неравное число пациентов в группах при анализе позволило использовать только относительные статистические показатели.

Лечение и динамическое наблюдение пациентов ПБ проводилось в соответствии с American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus[11], рекомендациями British gastroenterology society[12, 13], а в последующем с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической Ассоциации [10]. Лечение пациентов в зависимости от данных морфологического исследования биопсийного материала и клинико-лабораторных данных включало: консервативную терапию с учетом коррекции метаболических нарушений, методы эндоскопического внутриспросветного

(аргоноплазменная коагуляции и фтодинамическая терапия по показаниям), эндохирургического лечения (лапароскопическая фундопликация по Ниссену).

Коррекция метаболических нарушений проводилась специалистами с учетом клиники и референтных значений показателей биохимического анализа крови и включала, кроме консервативной терапии, диетотерапию и лечебную физкультуру.

Коррекция абдоминального ожирения, снижение веса – основа профилактики и лечения метаболического синдрома, предупреждение развития сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, нарушений работы органов пищеварения, развития инсулинорезистентности, нарушения обмена жиров. Жиры и углеводы играют не последнюю роль в развитии метаболического синдрома. Насыщенные жирные кислоты (миримистиновая, пальмитиновая), трансизомеры ненасыщенных жирных кислот повышают уровень холестерина, ЛПНП. Ненасыщенные жирные кислоты (стеариновая, олеиновая) и омега-3-жирные кислоты понижают уровень холестерина [8].

Углеводы разделяют на: простые (моносахариды, дисахариды) и сложные. К сложным углеводам относятся цельнозерновые продукты и бобовые, к простым глюкоза, фруктоза. Сложные углеводы уменьшают инсулинорезистентность в отличие от простых. Для лечения метаболического синдрома используются низкокалорийные диеты: уменьшение потребления насыщенных жиров, увеличение сложных углеводов в сочетании с клетчаткой. Клетчатка способствует возникновению чувства насыщения. Однако, очень низкокалорийные диеты способствуют снижению ЛПВП, что неоднозначно влияет на течение метаболического синдрома.[8]

В коррекции массы тела важно не только формирование пищевого поведения, но и правильной физической нагрузки, а так же прием лекарственных препаратов строго по рекомендации специализированных в данной области врачей.

Результаты исследования

У пациентов имеющих коморбидную патологию (ПБ+МС) – вторая группа получены следующие данные: у мужчин 20(40%) в среднем встречается комбинация основного фактора ожирения и двух, трех дополнительных критериев. У женщин 30 (60%) так же отмечается сочетание двух, трех, а иногда и до четырех критериев одновременно (табл. 2-дополнительные критерии МС у мужчин и женщин.

Проведен анализ морфологической трансформации сегментов ПБ после проведенного лечения на фоне метаболического синдрома и без него.

В процессе наблюдения ИМТ уменьшался статистически незначимо, но достигалась стабильная компенсация фоновой патологии – коррекция СД, достижения стабильных цифр АД.

Общие данные результатов лечения в двух группах представлены в табл. 3.-общие данные результатов лечения 2-х групп, график 3а.-составления результатов лечения 2-х групп.

При анализе данных были получены следующие результаты: в группе 2 (ПБ и МС) в результате проведенного лечения были получены лучшие результаты по сравнению с 1-й группой. Замещение сегмента Барретта плоским эпителием было на 4,5% выше. Однако, более высокий процент пациентов с дисплазией легкой степени до лечения выше по сравнению с 1-й группой 7,2%, что свидетельствует о более глубоких морфологических изменениях на фоне МС, достичь регресса которых в результате лечения удалось.

Таблица 2.
Дополнительные критерии МС у мужчин и женщин

Критерии МС	Число мужчин	Число женщин
ТГ >2,26ммоль/л	6 (33%)	8 (25%)
ЛПВП >/< 1,45 ммоль/л	3 (16%)	4 (12,5%)
ЛПНП >3,37 ммоль/л	10 (55,5%)	14 (43,7%)
Глюкоза > 6,1 ммоль/л	15 (83%)	22 (68,5%)
АГ>140-90 мм.рт.ст.	18 (100%)	27 (84,3%)

График 2.
Встречаемость дополнительных критериев МС во 2-й группе

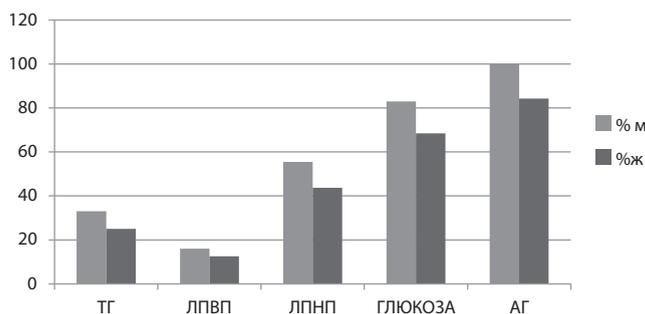
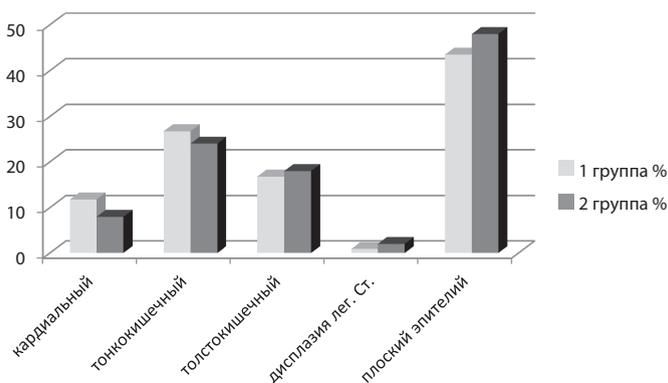


Таблица 3.
Общие данные результатов лечения 2-х групп

Морф. тип	ПБ без МС		ПБ с МС	
	до лечения	после	до лечения	после
кардиальный	17 (16,8%)	12 (11,8%)	5 (10%)	4 (8%)
тонкокишечный	31 (30,6%)	27 (26,7%)	16 (32%)	12 (24%)
толстокишечный	42 (41,5%)	17 (16,8%)	20 (40%)	9 (18%)
дисплазия легкой степени	11 (10,8%)	1 (0,9%)	9 (18%)	1 (2%)
плоский эпителий		44 (43,5%)		24 (48%)
Всего:		101 чел		50 чел

График 3 а.
Сопоставления результатов лечения 2-х групп



Морф тип	Группа пациентов 1 (ПБ без МС)			
	до лечения		после лечения	
	число муж.	число жен.	число муж.	число жен.
кардиальный	9 (16,3 %)	8 (17,4 %)	7 (12,7 %)	5 (10,8 %)
тонкокишечный	13 (23,6 %)	18 (39,1 %)	15 (27,2 %)	12 (26 %)
толстокишечный	28 (50,9 %)	14 (30,4 %)	13 (23,6 %)	4 (8,6 %)
диспл. лег.ст.	5 (9 %)	6 (13 %)	1 (1,8 %)	-
плоский эпителий			19 (34,5 %)	25 (54,3 %)
Всего	101 чел		101 чел	

Таблица 4.
Результаты гендерных особенностей до и после лечения 1-й группы (ПБ без МС)

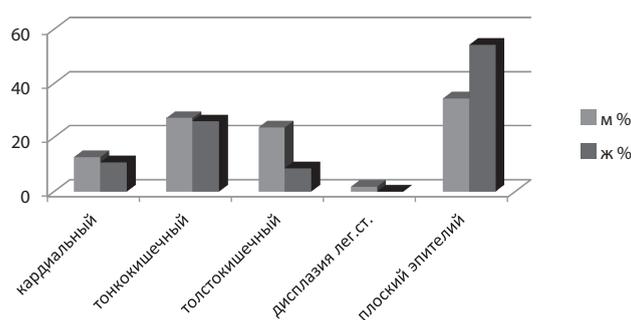


График 3 б
Результаты гендерных особенностей после лечения 1-й группы (ПБ без МС)

Морф. тип	Группа пациентов 2 (ПБ и МС)			
	до лечения		после лечения	
	число муж.	число жен.	число муж.	число жен.
кардиальный	1 (5 %)	4 (13,3 %)	3 (15 %)	1 (3,3 %)
тонкокишечный	1 (5 %)	15 (50 %)	5 (25 %)	7 (23,3 %)
толстокишечный	13 (65 %)	7 (23,3 %)	5 (25 %)	4 (13,3 %)
диспл. лег.ст.	5 (25 %)	4 (13 %)	1 (5 %)	-
плоский эпителий	-	-	6 (30 %)	18 (60 %)
Всего:	50 чел		50 чел	

Таблица 5.
Результаты гендерных особенностей до и после 2-й группы (ПБ и МС)

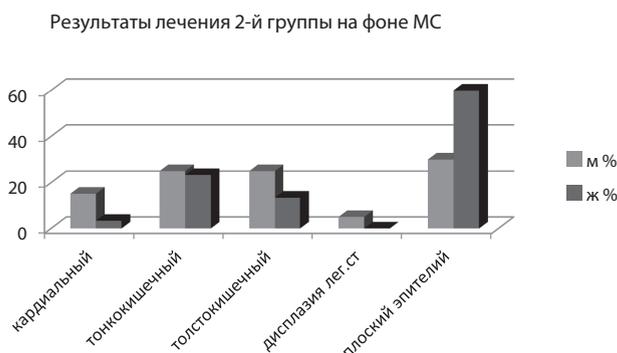


График 3 в.
Результаты гендерных особенностей после лечения 2-й группы (ПБ и МС)

Вероятной причиной данного результата является достижение фазы компенсации фоновой патологии (СД 2 тип, дислипидемия, АГ) в результате консервативной терапии.

По-видимому, запущенный каскад необратимых патофизиологических процессов и их последствий: ретинопатия, нефропатия, остеопороз, спазм сосудов, нарушение нейрогуморальной регуляции гипоталамо-гипофизарной системы не позволил уменьшить влияние МС на ЖКТ. При снижении ИМТ ГПОД и, как следствие ее наличия, рефлюксы сохраняются, что объясняет на 1,2 % большую встречаемость толстокишечной метаплазии, преимущественно у мужчин, после лечения.

Что касается 1-группы, то здесь в результате лечения отмечалось преобладание кардиального и тонкокишечного типа метапластических изменений (3,8 % и 2,7 % соответственно), имеющих наиболее низкие показатели злокачественности, которые можно рассматривать как результат компенсаторной реакции эпителия в ответ на рефлюкс, учитывая, что у 92 % исследуемых пациентов имел место короткий сегмент ПБ.

Результаты гендерных особенностей в обеих группах до и после лечения представлены в табл. 4 и 5. график 3б и 3в.

Пациенты 2-й группы с коморбидной патологией (МС+ПБ) имеют более выраженные морфологические изменения до лечения. Результаты лечения в данной

группе более вариабельны по сравнению с 1-й группой, что свидетельствует о различных уровнях функциональной дисфункции в данной группе. Преимущественно у мужчин. У женщин же данной группы в постменопаузальном периоде отмечается на 5,7% большее замещение сегментов Барретта на плоский эпителий, как результат коррекции фоновой патологии.

Что касается пациентов 1-й группы, то более стабильные результаты лечения подтверждают, что ПБ – состояние, на которое выраженное влияние оказывает состояние пациента в целом.

Заключение

Наличие у пациентов с ПБ коморбидной патологии, в частности, метаболического синдрома, способствует более выраженным морфологическим изменениям слизистой пищевода. Однако, адекватная терапия сочетанной патологии позволяет добиться лучших результатов.

Полученные результаты позволяют предположить, что метаболический синдром, как фоновая патология, ухудшает течение заболевания, однако его коррекция позволяет добиться более значимых результатов лечения пациентов с ПБ.

Таким образом, широко известный принцип «лечить нужно не болезнь, а больного» (Гиппократ), последователями которого были выдающиеся русские клиницисты XIX века М.Я. Мудров (1776–1831) и С.П. Боткин (1832–1889) находит подтверждение в данном исследовании.

Данный факт подтверждает утверждение, что ПБ – это состояние, течение которого может зависеть от многих факторов, в том числе наличия коморбидной патологии. В связи с этим терапия «не болезни, а больного» может способствовать оптимизации лечения наиболее тяжелого осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, признанной болезнью XXI века

Литература

1. Бондаренко Е.Ю., Звенигородская Л.А., Чукунов Б.З и соав. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с метаболическим синдромом.
2. Бокова Т.А. Факторы риска формирования ожирения и метаболического синдрома у детей // Врач. № 8, – 2016 г. – С 5–8.
3. Бокова Т.А. Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей // Лечащий врач № 8 2013 г.
4. Дьяконов С.А. Метаболический синдром и репродуктивная система женщин (обзор литературы) // Проблемы репродукции № 2, Том 22. 2016 г. С 37–43.
5. Ефремов Л.И., Комиссаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – № 6. 2014 г. С. 4–7.
6. Лазбеник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения /М.: Анахарис, 2009. 181 с.
7. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е. Ройтберга / М.: Медпресс-информ, 2007;223 с.
8. Метаболический синдром. Под ред. В. Фонсеки. Пер.с англ.-М.: «Практика», 2011.-272 с.
9. Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В. и соав. Жирные кислоты крови в формировании коррекции метаболического синдрома // Терапевтический архив.-№ 8, Том 88, 2016. С. 30–34.
10. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации. Москва – 2014
11. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2011;140:1–1091
12. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus, 2013
13. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus, 2014