



В.М. Каменір

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

## Динаміка рівня стабільних метаболітів оксиду азоту і мелатоніну у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі лікування мелатоніном

### Ключові слова

Стабільні метаболіти оксиду азоту, мелатонін, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень.

Удосконалення діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) залишається актуальним. Переважання в клінічній картині певного захворювання часто є причиною гіподіагностики супутньої патології. Ведення пацієнтів з поєднаною патологією вимагає від лікаря глибоких знань основ патології, клінічної фармакології, ретельного аналізу клінічної ситуації, здатності чітко визначати цілі терапії і передбачати найближчі результати [1, 2, 4–6].

Аналізуючи проблему ГЕРХ і ХОЗЛ, насамперед звертають увагу на її ятрогенний компонент, який пов'язаний найчастіше з використанням глюкокортикоїдної терапії. Однак такий підхід до розвитку ГЕРХ при ХОЗЛ штучно звужує проблему, обмежуючи її тільки стероїдними механізмами патогенезу [3, 4]. Разом з тим можливі патофізіологічні взаємозв'язки ГЕРХ і ХОЗЛ набагато ширші і виходять за межі уявлень про глюкокортикоїдно-індуковане ураження нижнього стравохідного сфінктера. Таким чином, виникає питання про наявність інших патогенетичних факторів, що відіграють істотну роль у генезі ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ. Останніми роками перспективним агентом у лікуванні ГЕРХ, а та-

кож у разі його поєднання з ХОЗЛ розглядають гормон епіфізу — мелатонін.

Мета роботи — оцінити динаміку змін стабільних метаболітів оксиду азоту і мелатоніну у пацієнтів з ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ до та після лікування на тлі використання мелатоніну.

### Матеріали та методи

Для вирішення поставлених завдань обстежено 131 пацієнта, з них 49 ((37,4 ± 4,2) %) жінок і 82 (62,6 ± 4,2 %) чоловіка. Вік хворих від 23 до 75 років, середній вік — (48,1 ± 13,6) року, медіана віку — 49,0 років. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Верифікацію діагнозу проводили з урахуванням Монреальського консенсусу (2006) і критеріїв Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2008) та згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

Для діагностики форми ГЕРХ (ендоскопічно негативна (НЕРХ) або ендоскопічно позитивна (ЕРХ, ступінь А, В, С, стравохід Барретта) проводили відеоендоскопію. Ступінь вираженості рефлекс-езофагіту (РЕ) оцінювали згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1994).

Для вивчення зміни рівня оксиду азоту (NO) при ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ було досліджено

вміст його стабільних метаболітів ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  — нітритів і нітратів та  $\text{NO}_2^-$  — нітрит-аніону) у плазмі венозної крові та сечі за допомогою фотометричного методу на колориметрі SPECOLL-11. Рівень мелатоніну досліджували за вмістом його метаболіту — 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) у ранковій сечі з допомогою імуноферментного аналізу ELIZA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

Пацієнтів було розподілено на три групи. У 1-шу групу (основну) було залучено 62 пацієнтів з ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ. Середній вік —  $(55,2 \pm 8,9)$  року. 2-гу групу (порівняння) склали 39 осіб з ізольованою ГЕРХ. Середній вік —  $(47,7 \pm 15,0)$  років. Третю групу (контролю) було представлено 30 практично здоровими добровольцями.

Залежно від схеми лікування пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи. Підгрупа 1а отримувала стандартну терапію ХОЗЛ ( $\beta_2$ -агоністи короткої та тривалої дії, М-холінолітики, інгаляційні глюкокортикостероїди та ін.) + інгібітор протонної помпи — пантопразол у дозі 40 мг/добу + мелатонін у дозі 3 мг/добу; підгрупа 1б — стандартну терапію ХОЗЛ + пантопразол у дозі 40 мг/добу. Курс лікування становив 30 днів. Пацієнти групи порівняння отримували пантопразол у дозі 40 мг/добу протягом 30 днів.

Усі дані, отримані в дослідженні, оброблено методом варіаційної статистики з використанням статистичної програми Statistica 6,0.

### Результати та обговорення

При вивченні концентрації стабільних метаболітів  $\text{NO}$  ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$ ) і мелатоніну (6-COM) у досліджуваних пацієнтів виявлено, що у пацієнтів з поєднаною патологією рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі і крові становив  $(497,5 \pm 159)$  і  $(50,98 \pm 32,77)$  мкмоль/л, відповідно, показник  $\text{NO}_2^-$  у сечі і крові —  $(4,21 \pm 4,96)$  і  $(3,60 \pm 0,60)$  мкмоль/л. Концентрація 6-COM у сечі —  $(14,66 \pm 8,62)$  нг/мл. В осіб з ізольованою ГЕРХ:  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі і крові —  $(292,9 \pm 97,4)$  і  $(21,84 \pm 11,42)$  мкмоль/л відповідно,  $\text{NO}_2^-$  у сечі і крові —  $(4,08 \pm 4,56)$  і  $(1,99 \pm 1,12)$  мкмоль/л, концентрація 6-COM у сечі —  $(20,78 \pm 10,13)$  нг/мл. У групі контролю:  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  в сечі і крові —  $(164,48 \pm 63,3)$  і  $(11,52 \pm 8,5)$  мкмоль/л відповідно,  $\text{NO}_2^-$  в сечі і крові —  $(0,74 \pm 0,5)$  і  $(1,41 \pm 0,7)$  мкмоль/л, 6-COM —  $(29,50 \pm 10,5)$  нг/мл. Концентрація  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі і крові у пацієнтів з поєднаною патологією вірогідно в 1,6 і 2,3 рази відповідно перевищувала показники осіб з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,001$ ) і в 3,02 і 4,4 рази — контрольної групи ( $p = 0,001$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у сечі при поєднаній патології в 1,03 рази перевищував показник

осіб з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,89$ ) і в 5,6 рази — контрольної групи ( $p = 0,001$ ). Концентрація  $\text{NO}_2^-$  в крові в 1,8 рази була вищою в осіб з поєднаною патологією і в 2,5 рази — у представників групи контролю ( $p = 0,001$ ). Концентрація 6-COM в 1,4 рази була вищою в осіб з ізольованою ГЕРХ порівняно з пацієнтами з поєднаною патологією та в 3,02 рази — з особами контрольної групи ( $p = 0,001$ ). Середні значення біохімічних показників до початку лікування наведено на рис. 1.

Через 30 днів після проведеного лікування оцінювали отримані результати. Концентрація 6-COM у групі пацієнтів, які отримували мелатонін, підвищилася в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів, які не використовували мелатонін, зміни мали невірогідний характер. Концентрація 6-COM у пацієнтів підгрупи 1а в 1,4 рази перевищувала аналогічний показник у підгрупі 1б ( $p = 0,001$ ). У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ концентрація 6-COM у процесі лікування не зазнала вірогідних змін. Між показниками пацієнтів, які отримували мелатонін, і пацієнтами з ізольованою ГЕРХ не виявлено вірогідних міжгрупових відмінностей ( $p = 0,39$ ), тоді як у пацієнтів, які не застосовували мелатонін, рівень 6-COM був в 1,3 рази менше, ніж у пацієнтів групи порівняння ( $p = 0,005$ ). У пацієнтів підгруп 1а і 1б цей показник був в 1,2 і 1,8 рази менше відповідно порівняно з контролем.

Концентрація суми  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  в крові у пацієнтів підгрупи мелатоніну після проведеного лікування знизилася в 1,3 рази, у пацієнтів, які не приймали мелатонін, — в 1,2 рази. Ця різниця не була статистично вірогідною, проте відмічена тенденція до зниження концентрації активних метаболітів  $\text{NO}$  в крові. Рівень  $\text{NO}_2^-$  в крові знизився в 1,08 рази у пацієнтів підгрупи мелатоніну і в 1,1 рази — у групі пацієнтів, які не приймали мелатонін, і перевищував в 2,2 і 1,2 рази відповідно аналогічний показник групи контролю. У

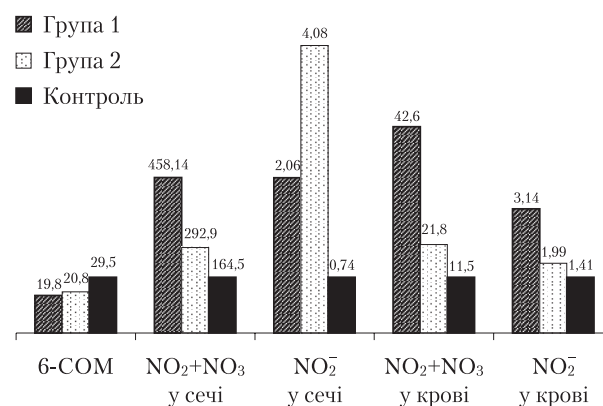


Рис. 1. Середні значення біохімічних показників до початку лікування

пацієнтів з ізольованою ГЕРХ рівень  $\text{NO}_2^-$  в крові знизився в 1,1 разу. Рівень активних метаболітів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  в сечі знизився в 1,2 і 1,04 разу відповідно у пацієнтів підгруп 1а і 1б ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,583$ ),  $\text{NO}_2^-$  у сечі — в 2,1 і 1,9 разу ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,024$ ). У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ відбулося зниження зазначених показників в 1,2 і 1,1 разу відповідно ( $p = 0,055$ ,  $p = 0,547$ ). Найбільш виражено сума метаболітів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  в сечі знизилася у пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали мелатонін ( $p = 0,002$ ,  $r = 0,53$ ;  $p = 0,001$ ,  $r = 0,77$ ).

У підгрупі мелатоніну рівень метаболітів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі перевищував показник осіб з ізольованою ГЕРХ в 1,7 разу і у пацієнтів підгрупи 1б — в 1,8 разу ( $p < 0,005$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$ , навпаки, в 1,4 і 2,3 разу відповідно перевищував аналогічні показники пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,005$ ). Порівняно з контрольною групою досліджувані показники були вищими у 2,6 і 3,3 разу відповідно у пацієнтів підгрупи 1а і 2,7 і 2,02 разу — підгрупи 1б ( $p < 0,005$ ), у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ — в 1,4 і 4,7 разу ( $p < 0,005$ ). Середні значення біохімічних показників після лікування наведено на рис. 2.

Були вивчені зміни стабільних рівнів метаболітів  $\text{NO}$  і мелатоніну залежно від ступеня РЕ. Так, у пацієнтів з поєднаною патологією рівень 6-СОМ при РЕ А, В та С становив ( $16,94 \pm 9,27$ ), ( $13,42 \pm 9,42$ ) і ( $9,59 \pm 4,32$ ) нг/мл відповідно;  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі — ( $484,95 \pm 165,8$ ), ( $514,11 \pm 139,73$ ) і ( $613,72 \pm 180,78$ ) мкмоль/л; у крові — ( $3,83 \pm 14,47$ ), ( $64,76 \pm 44,45$ ) і ( $84,28 \pm 44,49$ ) мкмоль/л;  $\text{NO}_2^-$  у сечі — ( $1,27 \pm 0,68$ ), ( $5,95 \pm 3,12$ ) і ( $14,43 \pm 4,68$ ) мкмоль/л; у крові — ( $3,59 \pm 0,57$ ), ( $3,69 \pm 0,69$ ) і ( $3,52 \pm 0,85$ ) мкмоль/л. При ізольованій ГЕРХ рівень 6-СОМ при РЕ А, В і С становив ( $18,34 \pm 8,77$ ), ( $20,27 \pm 11,92$ ) і ( $11,29 \pm 6,29$ ) нг/мл відповідно;  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$

у сечі — ( $328,89 \pm 94,10$ ), ( $318,15 \pm 67,79$ ) і ( $328,40 \pm 60,97$ ) мкмоль/л; у крові — ( $16,78 \pm 6,14$ ), ( $28,85 \pm 10,46$ ) і ( $37,91 \pm 13,79$ ) мкмоль/л;  $\text{NO}_2^-$  у сечі — ( $2,72 \pm 1,34$ ), ( $7,86 \pm 3,76$ ) і ( $9,88 \pm 8,31$ ) мкмоль/л; у крові — ( $1,76 \pm 0,82$ ), ( $3,28 \pm 0,91$ ) і ( $2,85 \pm 1,45$ ) мкмоль/л.

При РЕ А рівень 6-СОМ у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ мав тенденцію до вищого перевищення в 1,08 разу порівняно з аналогічним показником осіб з поєднаною патологією ( $p = 0,658$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  в сечі і крові в 1,4 і 2,6 разу були вищими, ніж при ізольованій ГЕРХ ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,001$ );  $\text{NO}_2^-$  у крові — в 2,03 разу вище у пацієнтів з поєднаною патологією ( $p = 0,001$ ). При РЕ В та С концентрація 6-СОМ в осіб з ізольованою ГЕРХ була вищою в 1,5 і 1,1 разу відповідно ( $p = 0,159$ ,  $p = 0,573$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  в сечі і крові у пацієнтів з поєднаною патологією перевищував аналогічні показники при ізольованій ГЕРХ в 1,6 і 2,2 разу при РЕ В ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,049$ ) і в 1,8 і 2,2 разу — при РЕ С ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,047$ ). Концентрація  $\text{NO}_2^-$  як у сечі, так і в крові не мала статистично вірогідних міжгрупових відмінностей.

Концентрація 6-СОМ при РЕ А у пацієнтів підгруп 1а і 1б становила ( $28,16 \pm 9,28$ ) і ( $15,53 \pm 6,49$ ) нг/мл, що в 1,4 і 1,03 разу відповідно перевищувало показники до лікування ( $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ); у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ рівень 6-СОМ становив ( $20,48 \pm 9,95$ ) нг/мл, що в 1,1 разу перевищило показники до лікування ( $p > 0,05$ ). У підгрупі мелатоніну рівень 6-СОМ в 1,8 разу перевищував аналогічні показники пацієнтів, які не приймали мелатонін, і 1,3 разу — пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,068$ ). У хворих підгрупи 1б цей показник у 1,3 разу був меншим, ніж при ізольованому перебігу ГЕРХ ( $p = 0,167$ ).

При РЕ В рівень 6-СОМ становив ( $24,15 \pm 11,60$ ) нг/мл у пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали мелатонін, і ( $14,16 \pm 6,07$ ) нг/мл — у хворих, які мелатонін не приймали. Отримані показники в 2 рази перевищували вихідні у пацієнтів підгрупи мелатоніну і статистично не змінювалися у пацієнтів підгрупи 1б ( $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ). При ізольованому перебігу ГЕРХ рівень 6-СОМ становив ( $19,96 \pm 8,09$ ) нг/мл, що статистично не відрізнялося від показників до лікування ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів підгрупи мелатоніну цей показник в 1,7 разу перевищував аналогічні показники пацієнтів підгрупи 1б, в 1,2 разу — хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ ( $p = 0,062$ ,  $p = 0,439$ ). У пацієнтів, які не використовували мелатонін, різниця з групою ізольованої ГЕРХ становила 1,4 разу, на користь пацієнтів групи порівняння ( $p = 0,155$ ).

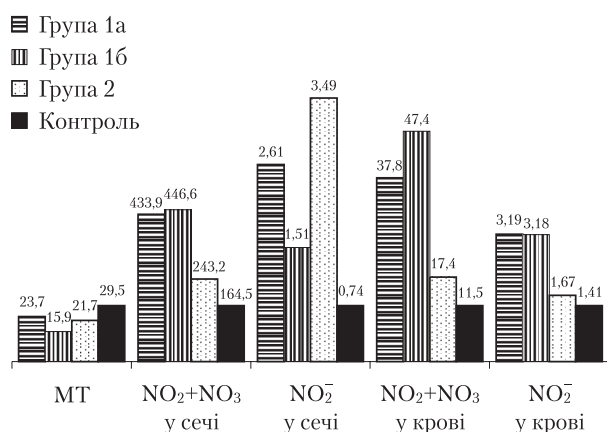


Рис. 2. Середні значення біохімічних показників після лікування

При РЕ С концентрація 6-СОМ у пацієнтів підгрупи 1а і 1б становила ( $20,05 \pm 8,28$ ) і ( $8,74 \pm 3,87$ ) нг/мл відповідно. Рівень 6-СОМ у процесі лікування змінився в 1,8 разу у пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали мелатонін, порівняно з показником до лікування і в 1,4 разу у пацієнтів, які мелатонін не застосовували ( $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ). У хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ рівень 6-СОМ у процесі лікування змінився в 1,4 разу ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів підгрупи мелатоніну цей показник у 2,2 разу перевищував такий пацієнтів підгрупи 1б і в 1,2 разу — пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,515$ ), а у пацієнтів, які не приймали мелатонін, був в 1,8 разу менше, ніж у пацієнтів групи порівняння ( $p = 0,315$ ).

Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  в сечі при РЕ А становив ( $374,4 \pm 126,8$ ) і ( $1,22 \pm 0,88$ ) мкмоль/л, у плазмі крові — ( $27,90 \pm 12,88$ ) і ( $2,94 \pm 1,13$ ) мкмоль/л відповідно у пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали мелатонін, і ( $455,7 \pm 139,3$ ) і ( $1,25 \pm 0,59$ ) — в сечі і ( $41,08 \pm 7,83$ ) і ( $3,15 \pm 0,44$ ) мкмоль/л — у крові у пацієнтів підгрупи 1б. У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ — ( $261,7 \pm 141,1$ ) і ( $2,64 \pm 3,68$ ) у сечі і ( $6,94 \pm 4,24$ ) і ( $1,62 \pm 0,59$ ) мкмоль/л у плазмі. В процесі лікування у пацієнтів підгрупи мелатоніну рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі знизився в 1,2 разу,  $\text{NO}_2^-$  — не змінювався значно ( $p > 0,05$ ); у плазмі крові — в 1,4 і 1,17 разу відповідно ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,05$ ). У хворих, які не отримували мелатонін, рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у сечі зменшилися в 1,06 і 1,1 разу ( $p > 0,05$ ) відповідно, а у плазмі крові — в 1,1 разу ( $p > 0,05$ ). При ізольованій ГЕРХ рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі знизився в 1,2 разу, а  $\text{NO}_2^-$  — не зазнавав змін ( $p > 0,05$ ). У плазмі крові рівень  $\text{NO}_2^-$  зменшився в 1,1 разу, а  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  — не змінився в процесі лікування ( $p > 0,05$ ). У підгрупі мелатоніну після лікування рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі в 1,2 разу був меншим, ніж у пацієнтів, які мелатонін не приймали, і в 1,4 разу більшим, ніж при ізольованій ГЕРХ ( $p = 0,179$ ,  $p = 0,057$ ). У хворих підгрупи 1б концентрація зазначених метаболітів перевищувала аналогічні показники осіб з ізольованою ГЕРХ в 1,7 разу ( $p = 0,057$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у сечі у пацієнтів з поєднаною патологією був 2,1 разу меншим, ніж у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,930$ ,  $p = 0,246$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у сечі у пацієнтів підгрупи мелатоніну перевищував аналогічні показники групи контролю в 2,2 і 1,6 разу відповідно ( $p > 0,05$ ;  $p < 0,05$ ); у пацієнтів, які не приймали додатково до основного лікування мелатонін, — у 2,7 і 1,6 разу ( $p < 0,05$ ). Аналогічні показники у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ були в 1,5 і 3,5 разу відповідно вищими, ніж у практично здорових осіб. Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у плазмі крові в 1,4 разу

був меншим, ніж у пацієнтів, які мелатонін не приймали, і в 1,6 разу більшим, ніж при ізольованій ГЕРХ ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,007$ ). У хворих підгрупи 1б концентрація наведених вище метаболітів перевищувала аналогічні показники при ізольованій ГЕРХ в 2,4 разу ( $p = 0,001$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у крові пацієнтів підгрупи 1а в 1,07 разу перевищував показник підгрупи 1б і в 1,8 і 1,9 разу — пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,001$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у плазмі крові пацієнтів підгрупи мелатоніну перевищував аналогічні показники групи контролю в 2,4 і 2,08 разу відповідно ( $p < 0,05$ ); у пацієнтів, які не приймали мелатонін, — в 3,5 і 2,2 разу ( $p < 0,05$ ). Аналогічні показники у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ були в 1,4 і 1,1 разу відповідно вищими, ніж у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ).

При РЕ В концентрація досліджуваних метаболітів у сечі становила ( $449,8 \pm 95,4$ ) і ( $2,36 \pm 2,1$ ) мкмоль/л, у плазмі крові — ( $33,96 \pm 12,40$ ) і ( $3,60 \pm 2,54$ ) мкмоль/л — у пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали мелатонін, і ( $465,6 \pm 98,5$ ) і ( $2,65 \pm 2,18$ ) мкмоль/л у сечі та ( $73,98 \pm 47,11$ ) і ( $2,94 \pm 0,57$ ) мкмоль/л у плазмі у пацієнтів підгрупи 1б. У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ — ( $310,2 \pm 151,8$ ) і ( $6,93 \pm 4,08$ ) у сечі і ( $16,16 \pm 6,72$ ) і ( $2,22 \pm 0,56$ ) мкмоль/л у плазмі крові. У пацієнтів підгрупи мелатоніну рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі знизився в 1,1 разу ( $534,7 \pm 141,6$ ) і ( $449,8 \pm 95,4$ ) мкмоль/л, у плазмі крові — в 1,2 разу,  $\text{NO}_2^-$  у сечі — в 2,6 разу ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у плазмі крові не зазнав статистично значущих змін ( $p > 0,05$ ). У хворих, які не отримували мелатонін, концентрація  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у сечі знизилася у 1,0 та 2,1 разу відповідно ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), а у плазмі крові — в 1,2 разу ( $p > 0,05$ ). При ізольованій ГЕРХ ці показники в сечі статистично значуще не змінилися ( $p > 0,05$ ). У плазмі крові рівень  $\text{NO}_2^-$  зменшився в 1,4 разу, а сума метаболітів — в 1,7 разу ( $p > 0,05$ ). У підгрупі мелатоніну після лікування рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі був в 1,4 разу більше, ніж при ізольованій ГЕРХ ( $p = 0,050$ ). У хворих підгрупи 1б цей показник перевищував аналогічний при ізольованій ГЕРХ в 1,5 разу ( $p = 0,042$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у сечі при порівнянні між групами з поєднаною патологією не мав статистично вірогідних відмінностей і був у 2,9 разу менше, ніж у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, у хворих підгрупи 1а і в 2,7 разу — підгрупи 1б ( $p = 0,859$ ,  $p = 0,015$ ,  $p = 0,028$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у сечі у пацієнтів підгрупи мелатоніну перевищував аналогічні показники групи контролю в 2,7 і 3,1 разу відповідно ( $p < 0,05$ ); у пацієнтів, які не приймали мелатонін, — у 2,8 і 3,4 разу ( $p < 0,05$ ).

Аналогічні показники у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ були в 1,8 і 9,3 разу відповідно вищими, ніж у практично здорових осіб.

Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у плазмі крові в 2,1 разу був меншим, ніж у пацієнтів, які мелатонін не приймали, і в 2,1 разу більшим, ніж при ізольованій ГЕРХ (відповідно  $p = 0,037$ ,  $p = 0,005$ ). У хворих підгрупи 16 цей показник перевищував такий при ізольованій ГЕРХ у 4,5 разу ( $p = 0,007$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у крові був в 1,2 разу більшим у підгрупі 1а. Цей показник у підгрупах 1а і 1б був в 1,6 та 1,3 разу відповідно більше, ніж у пацієнтів групи порівняння ( $p = 0,515$ ,  $p = 0,185$ ,  $p = 0,029$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у плазмі крові у пацієнтів підгрупи мелатоніну перевищував аналогічні показники групи контролю в 2,9 і 2,5 разу відповідно ( $p < 0,05$ ); у пацієнтів, які не приймали мелатонін, зазначені показники у сечі в 6,4 і 2,08 разу відповідно перевищували контрольні значення ( $p < 0,05$ ). Аналогічні показники у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ були в 1,4 і 1,5 разу відповідно вищими, ніж у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ).

При РЕ С концентрація  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у сечі становила ( $503,3 \pm 213,4$ ) і ( $6,39 \pm 5,14$ ) мкмоль/л, у плазмі крові — ( $71,41 \pm 54,60$ ) і ( $2,92 \pm 1,25$ ) мкмоль/л у пацієнтів підгрупи 1а; ( $590,6 \pm 282,7$ ) і ( $0,88 \pm 0,01$ ), ( $68,27 \pm 1,47$ ) і ( $3,29 \pm 0,78$ ) мкмоль/л — відповідно у пацієнтів підгрупи 1б та ( $235,4 \pm 119,8$ ) і ( $7,27 \pm 4,83$ ), ( $27,92 \pm 7,04$ ) і ( $2,94 \pm 1,28$ ) мкмоль/л — у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. У процесі лікування у пацієнтів підгрупи мелатоніну рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі знизився в 1,2 разу, а  $\text{NO}_2^-$  — в 2,5 разу ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), у плазмі крові — в 1,2 і 1,1 разу відповідно ( $p > 0,05$ ). У хворих, які не отримували мелатонін, концентрація  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі значно не змінилася,  $\text{NO}_2^-$  — знизилася в 10,9 разу ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), а у плазмі крові — знизилася в 1,05 та 1,1 разу відповідно ( $p > 0,05$ ). При ізольованій ГЕРХ рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у плазмі крові змінився в 1,3 і 1,1 разу відповідно ( $p > 0,05$ ). У сечі рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  зменшився в 1,3 разу ( $p > 0,05$ ).

У підгрупі мелатоніну після лікування рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у сечі був в 1,1 разу нижче порівняно з пацієнтами, які мелатонін не приймали, і в 2,1 разу вище, ніж при ізольованій ГЕРХ ( $p = 0,656$ ,  $p = 0,035$ ). У хворих підгрупи 1б концентрація зазначених метаболітів перевищувала аналогічні дані при ізольованій ГЕРХ в 2,5 разу ( $p = 0,051$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  в сечі у пацієнтів підгрупи 1а в 7,2 разу перевищував такий пацієнтів підгрупи 1б і був в 1,1 разу менше, ніж у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,201$ ,  $p = 0,778$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і

$\text{NO}_2^-$  у сечі пацієнтів підгрупи мелатоніну перевищував аналогічні показники групи контролю в 3,05 і 8,6 разу відповідно ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів, які не приймали мелатонін, — в 3,5 і 1,1 разу ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,05$ ). Аналогічні показники у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ були в 1,4 і 9,8 разу відповідно вищими, ніж у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  у плазмі крові був в 1,04 разу більше, ніж у пацієнтів, які мелатонін не приймали, і в 2,5 разу вище порівняно з хворими з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,941$ ,  $p = 0,113$ ). У хворих підгрупи 1б цей показник перевищував такий при ізольованій ГЕРХ в 2,4 разу ( $p = 0,001$ ). Рівень  $\text{NO}_2^-$  у крові був в 1,1 разу більшим у підгрупі 1б і мало відрізнявся від аналогічного показника пацієнтів з ізольованою ГЕРХ ( $p = 0,716$ ,  $p = 0,584$ ,  $p = 0,460$ ). Рівень  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  і  $\text{NO}_2^-$  у плазмі крові у пацієнтів підгрупи мелатоніну перевищував аналогічні показники групи контролю у 6,1 і 2,07 разу відповідно ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів, які не приймали мелатонін, — у 5,9 і 2,3 разу ( $p < 0,05$ ). Показники у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ були в 2,4 і 1,7 разу відповідно вище, ніж у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ).

## Висновки

До лікування рівень 6-СОМ був значно знижений у пацієнтів з поєднаною патологією порівняно з хворими з ізольованою ГЕРХ і групою контролю. Після лікування цей показник вірогідно збільшився в 1,6 разу у пацієнтів підгрупи 1а. У хворих, які не приймали мелатонін, вірогідних змін у концентрації 6-СОМ не виявлено.

У процесі лікування найбільш вираженим статистично вірогідним було зниження рівня суми метаболітів ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) і  $\text{NO}_2^-$  у сечі пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали мелатонін.

Виявлено, що нижчою є концентрація 6-СОМ у сечі, то більшим є ураження слизової оболонки стравоходу.

Відзначено збереження тенденції до вищого рівня метаболітів у пацієнтів з більш глибоким ступенем ураження слизової оболонки стравоходу.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані можуть свідчити про те, що мелатонін та оксид азоту беруть участь у патофізіологічних механізмах формування ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ. Застосування мелатоніну у комплексному лікуванні пацієнтів з такою патологією сприятиме підвищенню ефективності лікування.

**Список літератури**

1. Алексеева Е.П. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2006.— 26 с.
2. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (общность и особенности) // Воен.-мед. журн.— 2008.— № 5.— С. 58—61.
3. Кириллов М.М., Кириллов С.М. Сопоставление клинико-диагностической картины частных форм патологии пи-
4. Скрипник І.М., Гапко О.Ф., Соколик Н.Л. Легеневі «маски» гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 323.— С. 26—28.
5. Степанов Ю.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема — новые акценты // Мистецтво лікування.— 2010.— № 2(68).— С. 20—26.
6. Ekstrom T, Tibbling L. Esophageal acid perfusion airway function and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity // Chest.— 2001.— Vol. 134.— P. 1223—1230.

**В.М. Каменир**

## **Динамика уровня стабильных метаболитов оксида азота и мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне лечения мелатонином**

Приведены результаты оценки динамики изменений стабильных метаболитов оксида азота и мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне использования мелатонина дополнительно к основной схеме терапии. Выявлено достоверное повышение концентрации метаболита мелатонина у пациентов, которые дополнительно к основному лечению принимали мелатонин. У них также зафиксировано достоверное снижение уровня метаболитов оксида азота. Показано, что чем более низкая концентрация метаболита мелатонина была у пациента, тем более глубоким было поражение слизистой оболочки пищевода.

**V.M. Kamenir**

## **Assessment of the dynamics of level of stable metabolites of nitric oxide and melatonin in patients with gastroesophageal reflux disease combined with chronic obstructive pulmonary disease patients receiving melatonin**

The article evaluated dynamics of changes in the stable metabolites of nitric oxide and melatonin in patients with gastroesophageal reflux disease combined with chronic obstructive lung disease before and after treatment, against the background of the addition of melatonin to the basic scheme of therapy. The significant increase of the melatonin metabolite levels was revealed in patients who received melatonin additionally to the basic treatment. Moreover they showed the significant decrease of the nitric oxide metabolites. It has been shown that the lower concentration of melatonin metabolite in a patient, the deeper was the affection of the esophageal mucosa.

**Контактна інформація**

**Каменир Вікторія Михайлівна, мол. наук. співр.**  
**E-mail: vika-kamenir@yandex.ru**  
**Тел.: (57) 370-28-18**

*Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2010 р.*