УДК 616.33-008.17-092+616.329-008.17-092+616.24-092+612.015.39 ISSN 1727-5725

В.М. Каменир
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Динамика изменений уровня метаболитов оксида азота у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких

Ключевые слова
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, метаболиты оксида азота.

Механизмы патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) остаются до настоящего времени малоизученными. В частности, это относится к роли влияния оксида азота (NO) на развитие и прогрессирование этой сочетанной патологии.

NO — эндотелийзависимый релаксирующий фактор, один из важнейших регуляторов сосудистого тонуса и передачи нервных импульсов, обеспечивает защиту слизистых оболочек пищеварительго тракта, моторику и секрецию [3]. Он синтезируется из L-аргинина с помощью синтаз азота (NOS). Известно 3 их изоформы (эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS)), первые две изоформы являются коститутивными [2].

NO имеет уникальные особенности, в зависимости от ситуации он может быть как антиоксидантом, так и оксидантом. Его негативное воздействие начинает проявляться тогда, когда его суммарное количество или резко снижается, или резко возрастает, що приводит к функциональному и структурному повреждению органа [3].

Имеются экспериментальные данные о влиянии NO на развитие моторных нарушений тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), что играет ведущую роль в патогенезе ГЭРБ [1, 4].

При активации процессов свободнорадикального окисления NO принимает участие в образовании свободных радикалов, способных вызывать токсичное поражение дыхательных путей и усиливать воспаление [6].

Проведение исследований по изучению роли NO в патогенез ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ позволит выделить новые объективные клинические и диагностические критерии, которые будут способствовать оптимизации лечения данной сочетанной патологии.

Цель работы — исследование изменения уровня стабильных метаболитов NO у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Материалы и методы

Обследовано 94 пациента в возрасте от 25 до 75 лет (средний возраст — (48,08 ± 0,6) года), из них мужчин 54 (57,4 %), женщин 40 (42,5 %).

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ГЭРБ у пациентов с ХОЗЛ верифицировали с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадского руководства по стратегии лечения ГЭРБ с использованием шкалы ReQuest (сокращенный вариант) для оценки клинических проявлений ГЭРБ.

Диагноз ХОЗЛ верифицировали с учетом критериев Global Initiative for Chronic Obstructive

Lung Disease GOLD (2008) и согласно приказу МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г.

Для выявления пищеводных проявлений, а также для диагностики формы ГЭРБ (эндоскопически негативная (НЭРБ) или эндоскопически позитивная (ЭРБ степень A,B,C, пищевод Барретта) проводили эндоскопию с использованием видеоэндоскопа Olimpus GIF-V-70 и Fuginon WG-88FP. Степень выраженности рефлюкс-эзофагита (РЭ) оценивали согласно Лос-Анджелесской классификации (1994) (РЭ A, B,C).

Для изучения особенностей изменения уровня NO при ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ было исследовано содержание его стабильных метаболитов в плазме венозной крови и в моче.

Сумму стабильних метаболитов NO (NO_2+NO_3), а также содержание нитрит-аниона (NO_2^-) в плазме венозной крови и в моче определяли с помощью фотометрического метода на колориметре Specoll-11.

Пациенты были распределены на три группы. В 1-ю группу (основную) был включен 51 пациент с диагнозом ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, 2-ю группу (сравнения) составили 28 больных с изолированной ГЭРБ, 3-я группа (контроля) была представлена 15 практически здоровыми добровольцами. Распределение пациентов по полу и возрасту в клинических группах приведено в табл. 1.

Средняя продолжительность заболевания ГЭРБ у больных 1-й группы составляла (5,2 ± 0,32) года, у больных 2-й группы — (4,3 ± 0,39) года. Средняя продолжительность ХОЗЛ — (6,94 ± 0,37) года (табл. 2).

Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием программы Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

По данным видеоэндоскопии, диагностирована различная степень поражения слизистой оболочки пищевода в зависимости от длительности заболевания (табл. 3).

Таким образом, у 27,4 % пациентов в группе с сочетанной патологией и у 28,5 % в группе с изо-

Таблица 1. **Распределение пациентов по полу и возрасту**

Возраст	1-я группа (n = 51)		2-я группа (n = 28)		3-я группа (n = 15)		Всего (n = 94)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
20—40 лет		1 (8,3 %)	8 (50 %)	5 (41,6 %)	4 (26,6 %)	8 (53,3 %)	17 (16,8 %)	9 (8,9 %)
41—60 лет	9 (9,5 %)	11 (83,3 %)	4 (25 %)	5 (41,6 %)	0	2 (13,3 %)	36 (38,2 %)	13 (13,8 %)
Более 60 лет	12 (12,7 %)	1 (8,3 %)	4 (25 %)	2 (16,6 %)	0	0	14 (14,8 %)	16 (15,8 %)
Средний возраст, годы	56,7 ± 1,22	49,8 ± 2,03	46,0 ± 1,28	43,1 ± 1,95	33,6 ± 1,83	31,2 ± 1,76	42,3 ± 0,93	44,4 ± 0,95

Таблица 2. **Длительность заболевания в сравниваемых группах**

Группа	ГЭРБ			ХОЗЛ		
	1—5 лет	ГЭРБ + ХОЗЛ 5—10 лет	Более 10 лет	1—5 лет	5—10 лет	Более 10 лет
1-я (n = 51)	10 (40 %)	9 (36 %)	6 (24 %)	8 (32 %)	7 (24 %)	11 (44 %)
2-я (n = 28)	12 (42,8 %)	16 (53,5 %)	0 (0 %)	—	—	—

Таблица 3. **Распределение больных по степени ГЭРБ в зависимости от длительности заболевания**

Форма ГЭРБ	1-я группа (n = 51)			2-я группа (n = 28)		
	1—5 лет	5—10 лет	Более 10 лет	1—5 лет	5—10 лет	Более 10 лет
НЭРБ	10 (19,6 %)	4 (7,8 %)	0	4 (14,2 %)	4 (14,2 %)	0
РЭ A	8 (15,6 %)	9 (17,6 %)	0	4 (14,2 %)	8 (28,5 %)*	0
РЭ B	4 (7,8 %)	6 (17,7 %)	3 (5,8 %)	0	4 (14,2 %)**	0
РЭ C	2 (3,9 %)	3 (5,8 %)	2 (3,9 %)	1 (3,5 %)	1 (3,5 %)*	2 (7,1 %)*
Всего	24 (47 %)	22 (43,1 %)	5 (9,8 %)	9 (32,1 %)	17 (60,7 %)	2 (7,1 %)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ относительно 1-й группы.

лированной ГЭРБ была выявлена НЭРБ, у 72,5 и 71,4 % соответственно — ЭРБ разной степени выраженности. РЭ А диагностирован у 33,3 и 42,8 % соответственно, РЭ В — у 25,5 и 7,8 %, РЭ С — у 13,7 и 14,2 %. При диагностике НЭРБ, РЭ А и РЭ С достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализируя полученные данные, можно отметить, что в группе больных с сочетанной патологией тяжелые поражения слизистой оболочки пищевода достоверно чаще встречались на ранних сроках заболевания в сравнении с группой пациентов с изолированной ГЭРБ, где степень тяжести поражения пищевода увеличивалась по мере возрастания длительности заболевания.

Изучение уровня суммы стабильных метаболитов NO в моче показало, что в группе с сочетанной патологией этот показатель составил в среднем (543,42 ± 3,17) мкмоль/л, в группе с изолированной ГЭРБ — (323,44 ± 3,34) мкмоль/л, в контрольной группе — (167,6 ± 3,31) мкмоль/л. В плазме венозной крови — соответственно (52,05 ± 0,99), (20,07 ± 0,85) и (11,5 ± 0,88) мкмоль/л. Выявлено достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Уровень нитрит-аниона в моче составлял в среднем (4,67 ± 0,30) мкмоль/л в группе с сочетанной патологией, (3,71 ± 0,36) мкмоль/л — в группе с изолированной ГЭРБ и (0,75 ± 0,22) мкмоль/л в контрольной группе, а в плазме крови — соответственно (3,32 ± 0,26), (1,94 ± 0,26) и (1,39 ± 0,30) мкмоль/л. Выявлено достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Данные об уровне суммы стабильных метаболитов и нитрит-аниона в зависимости от формы ГЭРБ представлены в табл. 4, 5.

Анализ изменений стабильных метаболитов NO в зависимости от формы ГЭРБ позволил выявить увеличение показателей в группе с сочетанной патологией при сравнении с группой изолированной ГЭРБ при обеих формах заболевания.

При изучении взаимосвязи между концентрацией стабильных метаболитов NO ($NO_2 + NO_3$) и нитрит-аниона в моче и плазме крови и степенью поражения слизистой оболочки пищевода у пациентов выявлено повышение уровня метаболитов NO (табл. 6, 7).

Полученные данные дают основание предположить, что уровень стабильных метаболитов NO увеличивается по мере усугубления эрозивных процессов в слизистой оболочке пищевода.

Данные об уровне стабильных метаболитов NO в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ представлены в табл. 8.

Исходя из приведенных данных, можно предположить негативное воздействие NO при избыточном его накоплении у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, что выражается в достоверном повышении концентрации его стабильных метаболитов в моче и плазме венозной крови. Чем тяжелее степень тяжести ХОЗЛ, тем более высокий уровень метаболитов NO регистрируют у пациентов этой группы.

Выводы

Уровень стабильных метаболитов NO у пациентов с сочетанной патологией достоверно превышал аналогичные показатели группы с изолированной ГЭРБ и группы контроля.

При ЭРБ уровень стабильных метаболитов NO достоверно превышал таковой у лиц с НЭРБ в обеих исследуемых группах.

Уровень стабильных метаболитов NO увеличивался по мере усугубления эрозивных процессов в слизистой оболочке пищевода, особенно четко эти изменения были выражены у пациентов с сочетанной патологией.

Таблица 4. **Уровень суммы стабильных метаболитов NO ($NO_2 + NO_3$) в зависимости от формы ГЭРБ, мкмоль/л**

Форма ГЭРБ	1-я группа (n = 51)		2-я группа (n = 28)	
	В моче	В крови	В моче	В крови
НЭРБ	540,11 ± 3,17	33,4 ± 0,81	239,58 ± 2,89*	16,08 ± 0,76*
ЭРБ	551,54 ± 3,20	59,06 ± 1,07#	333,60 ± 3,39 *#	21,66 ± 0,88*#

Примечание. * $p < 0,05$ относительно 1-й группы; # $p < 0,05$ относительно пациентов с НЭРБ .

Таблица 5. **Уровень нитрит-аниона в зависимости от формы ГЭРБ, мкмоль/л**

Форма ГЭРБ	1-я группа (n = 51)		2-я группа (n = 28)	
	В моче	В крови	В моче	В крови
НЭРБ	1,79 ± 0,19	1,8 ± 0,19	1,5 ± 0,23	1,26 ± 0,21
ЭРБ	5,65 ± 0,33#	5,76 ± 0,34#	4,5 ± 0,40#	2,21 ± 0,28 *#

Примечание. * $p < 0,05$ относительно 1-й группы; # $p < 0,05$ относительно пациентов с НЭРБ .

Таблица 6. **Уровень суммы стабильных метаболитов NO ($NO_2 + NO_3$) у пациентов с различной выраженностью РЭ, мкмоль/л**

Степень РЭ	1-я группа (n = 51)		2-я группа (n = 28)	
	В моче	В крови	В моче	В крови
РЭ А	543,44 ± 3,17	44,35 ± 0,95	348,22 ± 3,46§	17,1 ± 0,78§
РЭ В	525,25 ± 3,12	65,08 ± 1,13	318,45 ± 3,32§	21,3 ± 0,87§
РЭ С	683,43 ± 3,53	85,4 ± 1,29#	365,96 ± 3,55§	35,4 ± 1,12*§

Примечание. * $p < 0,05$ относительно пациентов с РЭ А и РЭ В; # $p < 0,05$ относительно пациентов с РЭ А;
§ $p < 0,05$ относительно пациентов 1-й группы.

Таблица 7. **Уровень нитрит-аниона у пациентов с различной выраженностью РЭ, мкмоль/л**

Степень РЭ	1-я группа (n = 51)		2-я группа (n = 28)	
	В моче	В крови	В моче	В крови
РЭ А	1,33 ± 0,16	3,23 ± 0,25	2,66 ± 0,31	1,8 ± 0,25§
РЭ В	6,21 ± 0,35	3,18 ± 0,25	6,33 ± 0,48	3,06 ± 0,33#
РЭ С	15,6 ± 0,55*	3,55 ± 0,26	8,64 ± 0,56#§	2,6 ± 0,30

Примечание. * $p < 0,05$ относительно пациентов с РЭ А и РЭ В; # $p < 0,05$ относительно пациентов с РЭ А;
§ $p < 0,05$ относительно пациентов 1-й группы.

Таблица 8. **Уровень стабильных метаболитов NO ($NO_2 + NO_3$) и нитрит-аниона у пациентов с различной степенью тяжести ХОЗЛ, мкмоль/л**

Стадия ХОЗЛ	$NO_2 + NO_3$		NO_2^-	
	В моче	В крови	В моче	В крови
I	344,98 ± 3,18	36,31 ± 6,73	1,28 ± 1,57	3,4 ± 2,54
II	458,96 ± 3,53	42,47 ± 6,92	3,45 ± 2,56	3,2 ± 2,46
III	649,45 ± 3,65	59,23 ± 6,88	5,85 ± 3,29	3,6 ± 2,61
IV	731,59 ± 4,15 *	93,38 ± 3,48#	10,95 ± 4,37#	3,3 ± 2,50

Примечание. * $p < 0,05$ относительно пациентов с I и II стадией ХОЗЛ; # $p < 0,05$ относительно пациентов с I, II, III стадией ХОЗЛ.

Выявлена прямая связь между степенью тяжести ХОЗЛ и уровнем стабильных метаболитов NO: чем тяжелее степень тяжести ХОЗЛ, тем более высокий уровень метаболитов регистрируют у пациентов этой группы.

Изменение уровня стабильных метаболитов NO в сторону их повышения дает основание рассматривать их как прогностически неблагоприятный фактор относительно прогрессирования ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об участии оксида азота в патофизиологических механизмах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать усовершенствованию методов медикаментозной коррекции упомянутой сочетанной патологии.

Список литературы

1. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных состояний.— М.: Медпрактика.— М, 2004.— С. 6—19.
2. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. журн.— 2003.— № 1.— С. 130—134.
3. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.— 2005.— № 2.— С. 2—11.
4. Рябова А.Ю., Кириллов С.М., Кириллов М.М., и др. Сопоставление клинических и функциональных изменений респираторной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Аллергол. и иммунол.— 2007.— Т. 8, № 1.— С. 59.
5. Чепур С.В., Стариков В.Н., Саблин О.А. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидергической системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 1.— С. 116.
6. Freeman B. Free radical chemistry of nitricoxide: Looking at the dark side // Chest.— 1994.— Vol. 105.— P. 798—848.

В.М. Каменір

Динаміка змін рівня метаболітів оксиду азоту у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Наведено динаміку змін рівня метаболітів оксиду азоту у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Зміна рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у бік підвищення дає підставу розглядати їх як прогностично несприятливий фактор щодо прогресування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Проведення досліджень, присвячених вивченню ролі оксиду азоту у патогенезі цієї поєднаної патології, дасть змогу виділити нові об'єктивні клінічні та діагностичні критерії, які сприятимуть оптимізації лікування цього захворювання.

V.M. Kamenir

Dynamics of changes in the level of nitric oxide metabolites in patients with gastroesophageal reflux disease combined with chronic obstructive lung disease

The article presents the dynamics of changes in the level of nitric oxide metabolites in patients with gastroesophageal reflux disease combined with chronic obstructive lung disease. Changes in the level of stable nitric oxide metabolites in the direction of their increase give the ground to consider them as a poor prognostic factor for progression of gastroesophageal reflux disease combined with chronic obstructive lung disease. Future investigation of the nitric oxide role in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease combined with chronic obstructive lung disease will provide new objective clinical and diagnostic criteria that can help to optimize treatment of this combined pathology.

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

Стаття надійшла до редакції 12 квітня 2010 р.