

УДК 616.329-002+616.12-008.331.1]-072

Гриднев А.Е.

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ АПЕЛИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОРЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПРИ ЕЕ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГУ «Национальный институт терапии

имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Изучение апелина у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ актуально, так как он является важным регулятором как сосудистого тонуса, так и работы гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, влияет на ангиогенез и процессы репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. С целью исследования особенностей уровня апелина-12 у пациентов с коморбидностью ГЭРБ и ГБ и с изолированной ГЭРБ изучена взаимосвязь апелина-12 и показателей метаболизма оксида азота, процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты. Содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в плазме крови и их суточную экскрецию с мочой, в сыворотке крови малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови - глутатионпероксидазы проводили по стандартным методикам. Содержание апелина-12 в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Установлено, что уровень апелина-12 у пациентов с изолированным течением ГЭРБ ($863,40 \pm 19,87$ пг/мл) был выше, чем у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ ($755,15 \pm 15,46$ пг/мл) и у пациентов обеих был достоверно ($p < 0,001$) ниже чем в контрольной группе. Уровень апелина-12 у лиц мужского пола с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ ($792,55 \pm 21,29$ пг/мл) был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у лиц женского ($710,41 \pm 21,15$ пг/мл), тогда как у пациентов с изолированным течением ГЭРБ гендерных отличий в уровнях апелина-12 не выявлено. У пациентов обеих групп уровень апелина-12 крови достоверно изменялся по мере увеличения длительности ГЭРБ. У пациентов с изолированной протекающей ГЭРБ выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем апелина-12 крови и возрастом пациентов ($r = -0,46$, $p < 0,001$), между уровнем апелина-12 и малоновым диальдегидом ($r = -0,22$, $p < 0,05$), а также концентрацией нитрита плазмы крови ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и экскрецией нитритов с мочой: суточной ($r = -0,28$, $p < 0,01$), дневной ($r = -0,26$, $p < 0,05$), ночной ($r = -0,28$, $p < 0,01$). У пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ не было выявлено связей между уровнем апелина-12, процессами липопероксидации, показателями метаболизма оксида азота и возраста пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном снижении уровня апелина-12 при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ (в сравнении с изолированной ГЭРБ) и, соответственно, уменьшении его антиоксидантных, вазодилатационных и протективных свойств, особенно у пациентов женского пола. Так же показано наличие антиоксидантных свойств апелина-12, его взаимодействие с оксидом азота у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, при этом у пациентов с коморбидной патологией ГЭРБ и ГБ данные взаимоотношения теряют или значительно ослабляют связь.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипертоническая болезнь, апелин, коморбидность.

Работа выполнена в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» и является фрагментом НИР «Разработать способы прогнозирования течения и развития осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе изучения уровня гормонов адипоцитарного происхождения», № гос. регистрации 0111U001127

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) продолжает увеличиваться в развитых странах. На сегодняшний день ГЭРБ относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям в мире [1]. Патогенез ГЭРБ достаточно изучен, но открытие нового пептида апелина позволит раскрыть более глубокие аспекты патогенеза рефлюксной болезни. Апелин — это эндогенный лиганд аполиновых рецепторов, свойства которого подобны свойствам лиганда рецептора ангиотензина II 1-го типа [3,12]. Апелин имеет большое разнообразие изоформ, но наиболее активными считаются апелин-12, -13 и -36 [3,4,11].

Изначально апелин изучался как пептид, влияющий на работу желудочно-кишечного тра-

кта, но впоследствии стал активно изучаться у пациентов кардиологического профиля, в том числе и у пациентов с гипертонической болезнью. Это было связано с открытием его вазодилатационных и кардиопротекторных свойств. Было установлено, что апелин способен снижать артериальное давление при непосредственном взаимодействии с оксидом азота [3,5].

Впоследствии были выявлены антиоксидантные свойства апелина - снижение продукции короткоживущих активных форм кислорода, предотвращение снижения и увеличение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [6,12,13].

Так же было показано, что апелин способен оказывать влияние на процессы клеточной про-

лиферации и воспаления. На клеточной модели человеческой вены было показано стимулирование клеточной пролиферации апелином -13 [9], а торможение синтеза апелина приводило к резкому снижению ангиогенеза [8].

Другими исследователями выявлена способность апелина-13 влиять на гастроинтестинальный транзит, а так же стимулировать клеточную пролиферацию в ЖКТ, регулировать аппетит [7,10].

Особую актуальность изучение апелина как у пациентов с изолированной ГЭРБ, так и с ее коморбидностью с ГБ приобретает в связи с тем, что апелин является важным регулятором сосудистого тонуса, работы гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, влияет на процессы репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [3,5,6,8,9,11,12]. В последнее время важность изучения апелина у пациентов с ГЭРБ обусловлена доказанностью взаимосвязи апелина и оксида азота, а так же анти- и прооксидантов, которые играют ключевую роль в патогенезе ГЭРБ [1,14]. На сегодняшний день вопросы метаболизма апелина не являются изученными как при коморбидном течении ГЭРБ и ГБ, так и при изолированной ГЭРБ.

Цель исследования

Целью исследования стала сравнительная оценка уровней апелина-12 у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ с ГБ и с изолированной ГЭРБ.

Объект и методы исследования

Обследованы 89 пациентов с изолированной ГЭРБ и 126 пациентов с ГЭРБ и ГБ 2 стадии 1-3 степеней. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Группу с изолированной ГЭРБ составили 42 пациента мужского пола (47,19%) и 47 женского (52,81%), средний возраст которых составил $41,99 \pm 1,57$ лет, а средняя длительность ГЭРБ - $9,91 \pm 0,87$ год.

В группе с сочетанием ГБ и ГЭРБ было 55,56% пациентов мужского пола и 44,44% женского, средний возраст которых составил $55,92 \pm 0,91$ года, а средняя длительность ГЭРБ - $8,68 \pm 0,37$ лет.

Определение стадии и степени артериальной гипертензии и стратификация риска для оценки прогноза проводились согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов

(ESC) 2013 года [2].

Длительность ГЭРБ оценивалась по следующему временным промежуткам: до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно Монреальского консенсуса (2006г.) [14]. В исследование отбирались пациенты, имеющие проявления изжоги 2 раза в неделю и более.

Антропометрические исследования включали измерение роста и массы тела пациента с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой методике согласно рекомендациям ВОЗ (1997).

Для изучения метаболизма оксида азота определяли содержание его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов – в плазме крови и суточную экскрецию с мочой (дневная и ночная) определяли спектрофотометрическим методом с помощью реакции Гриса после восстановления нитрата до нитрита цинковой пылью.

Содержание апелина-12 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов "Apelin-12 (Human, Rat, Mouse, Bovine) EIA Kit" производства Phoenix Pharmaceuticals (США).

Для оценки ПОЛ и АОЗ использовали определение в сыворотке крови малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови - глутатионпероксидазы по стандартным методикам.

Анализ результатов производили с помощью компьютерной программы SPSS 21 для Windows XP. С целью математической обработки данных использовались следующие методы: первичной описательной статистики, t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, корреляционный анализ.

Результаты исследований и их обсуждение

У пациентов с изолированным течением ГЭРБ уровень апелина-12 был выше, чем у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ ($863,40 \pm 19,87$ пг/мл и $755,15 \pm 15,46$ пг/мл соответственно). При этом как у пациентов с изолированной ГЭРБ, так и у пациентов с сочетанием ГЭРБ с ГБ уровень апелина-12 был достоверно ($p < 0,001$) ниже чем в контрольной группе (рис.). Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении уровня апелина-12 при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ, что потенциально снижает его кардиопротекторные и антиоксидантные свойства.

пг/мл

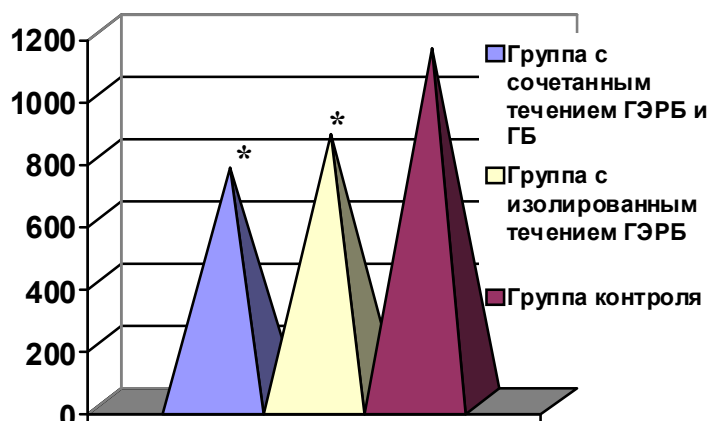


Рис. Уровни апелина-12 в крови у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ГБ в сравнении с группой контроля.

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля.

При анализе уровней апелина-12 у пациентов сочетанным течением ГЭРБ и ГБ было выявлено, что они были достоверно ($p < 0,01$) выше у пациентов мужского пола в сравнении с пациентами женского (792,55±21,29 пг/мл и 710,41±21,15 пг/мл соответственно). У пациентов с изолированным течением ГЭРБ гендерных отличий в уровнях апелина-12 выявлено не было. То есть, можно предположить, что у пациентов женского пола с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ в связи с более низким уровнем апелина-12 будет менее выражен его гипотензив-

ный и антиоксидантный эффекты.

Уровень апелина-12 у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ достоверно снижался по мере увеличения возраста пациентов (табл. 1), о чем свидетельствует выявленная достоверная обратная корреляционная связь между уровнем апелина-12 и возрастом пациентов ($r = -0,23$, $p < 0,01$). У пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ также выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем апелина-12 и возрастом пациентов ($r = -0,46$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1
Концентрация апелина-12 крови в зависимости от возраста пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ и с изолированным течением ГЭРБ

Возрастная группа (лет)	Концентрация апелина у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ (пг/мл)	Концентрация апелина у пациентов с изолированным течением ГЭРБ (пг/мл)
20-29	-	973,99±19,76
30-39	898,71±96,31**	1030,54±3,67 ***/***
40-49	827,40±28,20	707,82±28,12***
50-59	705,957±27,89*	736,24±36,91***

Примечание: * - $p < 0,001$ - достоверно в сравнении с группой 40-49 лет;

** - $p < 0,05$ - достоверно в сравнении с группой 50-59 лет;

*** - $p < 0,01$ - достоверно в сравнении с группой 20-29 лет.

У пациентов обеих групп уровень апелина-12 крови достоверно изменялся по мере увеличения длительности ГЭРБ. У пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ с длительностью ГЭРБ до 5 лет уровень апелина-12 был досто-

верно ($p < 0,001$) ниже, чем у пациентов с длительностью заболевания 5-10 лет, а у пациентов с длительностью ГЭРБ более 10 лет - достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов с длительностью ГЭРБ 5-10 лет (табл. 2).

Таблица 2
Концентрация апелина-12 крови в зависимости от длительности ГЭРБ у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ и при изолированном течении ГЭРБ

Длительность ГЭРБ	Концентрация апелина у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ (пг/мл)	Концентрация апелина у пациентов с изолированным течением ГЭРБ (пг/мл)
до 5 лет	625,79±25,49*	931,309±22,56**
5-10 лет	797,31±20,04	809,13±39,449
более 10 лет	697,89±22,92*	856,96±34,30

Примечание: * - $p < 0,001$ - достоверно в сравнении с группой 5-10 лет;

** - $p < 0,01$ - достоверно в сравнении с группой 5-10 лет.

У пациентов с изолированной ГЭРБ выявлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем апелина-12 и малоновым диальдегидом ($r = -0,22$, $p < 0,05$), и прямая связь ме-

жду его уровнем и концентрацией нитрита плазмы крови ($r = 0,26$, $p < 0,05$) и моче: суточной ($r = 0,28$, $p < 0,01$), дневной ($r = 0,26$, $p < 0,05$), ночной ($r = 0,28$, $p < 0,01$). У пациентов с коморбидным те-

чением ГЭРБ и ГБ не было выявлено достоверных связей между уровнем апелина-12, процессами липопероксидации и показателями метаболизма оксида азота. Полученные данные подтверждают наличие антиоксидантных свойств апелина-12 и его взаимодействие с оксидом азота у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, при этом у пациентов с коморбидной патологией ГЭРБ и ГБ данные взаимоотношения теряют связь.

Таким образом, уровень апелина-12 у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ имеет существенные отличия в сравнении с пациентами с изолированным течением ГЭРБ.

Выводы

Показано, что у пациентов сочетанным течением ГЭРБ и ГБ уровень апелина-12 достоверно меньше, чем у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, притом, у пациентов обеих групп его уровень имел достоверно более низкие значения, чем в контрольной группе.

Выявлено, что при изолированном течении ГБ уровень апелина-12 не имеет гендерных особенностей, тогда как при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ его уровень у пациентов мужского пола был достоверно выше, чем у женского.

У пациентов обеих групп уровень апелина-12 достоверно увеличивался до достижения длительности ГЭРБ 10 лет, после чего наступало его снижение, что может быть признаком истощения компенсаторных возможностей организма.

У пациентов обеих групп уровень апелина-12 снижался с возрастом, что подтверждает наличие обратной корреляционной связи между уровнем апелина и возрастом пациентов.

У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ выявленная достоверная обратная корреляционная связь между уровнем апелина-12 и возрастом пациентов ($r=-0,23$), при этом у пациентов с изолированным течением ГЭРБ какая-либо корреляционная связь между уровнем апелина-12 и возрастом пациентов отсутствовала.

У пациентов с изолированной ГЭРБ выявлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем апелина-12 и малоновым диальдегидом ($r=-0,22$), а так же между уровнями апелина-12 и нитрита плазмы крови ($r=-0,26$) и мочи, что подтверждает наличие антиоксидантных свойств апелина и его тесного взаимодействия с метаболизмом с оксидом азота, тогда как у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ данные взаимосвязи не выявлены.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные открывают предпосылки к более расширенному изучению влияния уровня апелина-12 на морфологические особенности ГЭРБ при ее сочетанном течении с ГБ.

Литература

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению

- клинических симптомов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Современная гастроэнтерология. - 2012. - № 3 (65). - С. 32-40.
2. Сіренко Ю. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії європейського товариства гіпертензії (ESH) та європейського товариства кардіологів (ESC) 2013р. / Ю. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. - 2013. - № 4. - С. 61-157.
3. Масенко В.П. Апелин - новый белок-регулятор в сердечно-сосудистой системе / В.П. Масенко, С.Н. Терещенко, О.В. Черкавская, Н.В. Шашкова // Терапевтический архив. - 2009. - № 9. - С. 68-72.
4. Писаренко О.И. Уменьшение реперфузионного повреждения сердца у крыс in vivo пептидом апелином-12 / О.И. Писаренко, Л.И. Серебрякова, Ю.А. Пелогейкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - № 7. - С. 86-89.
5. Писаренко О.И. Роль ингибирования образования NO в восстановлении метаболизма ишемизированного сердца крысы апелином-12 / О.И. Писаренко, Ю.А. Пелогейкина, В.С. Шулженко [и др.] // Биомедицинская химия. - 2012. - № 6. - С. 702-711.
6. Писаренко О.И. Антиоксидантные свойства апелина-12 и его структурного аналога при экспериментальной ишемии и реперфузии сердца / О.И. Писаренко, Ж.Д. Беспалова, В.З. Ланкин [и др.] // Кардиология. - 2013. - № 5. - С. 61-67.
7. Castan-Laurel I. Apelin, diabetes and obesity / I. Castan-Laurel, C. Dray, C. Attane [et al.] // Endocrine. - 2011. - Vol. 40. - P. 1-9.
8. Cox C.M. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo / C.M. Cox, S.L. D'Agostino, M.K. Miller [et al.] // Dev. Biol. - 2006. - Vol. 296 - P. 177-189.
9. Hamada J. Evaluation of novel cyclic analogues of apelin / J. Hamada, J. Kimura, J. Ishida [et al.] // Intern. J. Of molecular med. - 2008. - Vol. 22. - P. 547-552.
10. Han S. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi, H. Lee [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2008. - Vol. 294 (6). - P. 1832-1839.
11. Koguchi W. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure / W. Koguchi, N. Kobayashi, H. Takeshima [et al.] // Circ. J. - 2012. - Vol. 76 (1). - P. 137-144.
12. Rastaldo R. Effect of Apelin-Apelin Receptor System in Postischemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool / R. Rastaldo, S. Cappello, A. Folino, G. Losano // Antioxid. Redox Signal. - 2011. - Vol. 14. - P. 909-921.
13. Tycinska A.M. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A.M. Tycinska, A. Lisowska, W.J. Musial [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2012. - Vol. 413 (3-4). - P. 406-410.
14. Vakil N. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101. - P. 1900-1920.

References

1. Babak O.Ja. Gastroezofagealna refleksna bolezn': ot ponimanija mehanizmov razvitija zabolevanija k umen'sheniju kliničeskikh simptomov / O.Ja. Babak, E.V. Kolesnikova // Sovremennaja gastrojenterologija. - 2012. - № 3 (65). - S. 32-40.
2. Sirenko Ju. Klinični rekomendacii z arterial'noju hipertenzijju evropejskogo tovaristva hipertenzijju (ESH) ta evropejskogo tovaristva kardiologiv (ESC) 2013r. / Ju. Sirenko // Arterial'naja hipertenzija. - 2013. - № 4. - S. 61-157.
3. Masenko V.P. Apelin - novyj belok-reguljator v serdechno-sosudistoj sisteme / V.P. Masenko, S.N. Tereshhenko, O.V. Cherkavskaja, N.V. Shashkova // Terapevtičeskij arhiv. - 2009. - № 9. - S. 68-72.
4. Pisarenko O.I. Umen'shenie reperfuzionnogo povrezhdenija serdca u krys in vivo peptidom apelinom-12 / O.I. Pisarenko, L.I. Serebrjakova, Ju.A. Pelogejkina [i dr.] // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. - 2011. - № 7. - S. 86-89.
5. Pisarenko O.I. Rol' ingibirovanija obrazovanija NO v vosstanovlenii metabolizma ishemizirovanogo serdca krysy apelinom-12 / O.I. Pisarenko, Ju.A. Pelogejkina, V.S. Shul'zhenko [i dr.] // Biomedicinskaja himija. - 2012. - № 6. - S. 702-711.
6. Pisarenko O.I. Antioksidantnye svojstva apeline-12 i ego strukturnogo analoga pri jeksperimental'noj ishēmii i reperfuzii serdca / O.I. Pisarenko, Zh.D. Bespalova, V.Z. Lankin [i dr.] // Kardiologija. - 2013. - № 5. - S. 61-67.
7. Castan-Laurel I. Apelin, diabetes and obesity / I. Castan-Laurel, C. Dray, C. Attane [et al.] // Endocrine. - 2011. - Vol. 40. - P. 1-9.
8. Cox C.M. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo / C.M. Cox, S.L. D'Agostino, M.K. Miller [et al.] // Dev. Biol. - 2006. - Vol. 296 - P. 177-189.

9. Hamada J. Evaluation of novel cyclic analogues of apelin / J. Hamada, J. Kimura, J. Ishida [et al.] // *Inern. J. Of molecular med.* - 2008. - Vol. 22. - P. 547-552.
10. Han S. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi, H. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2008. - Vol. 294 (6). - P.1832-1839.
11. Koguchi W. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure / W. Koguchi, N. Kobayashi, H. Takeshima [et al.] // *Circ. J.* - 2012. - Vol. 76 (1). - P. 137-144.
12. Rastaldo R. Effect of Apelin-Apelin Receptor System in Postschaemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool / R. Rastaldo, S. Cappello, A. Folino, G. Losano // *Antioxid. Redox Signal.* - 2011. - Vol. 14. - P. 909-921.
13. Tycinska A.M. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia / A.M. Tycinska, A. Lisowska, W.J. Musial [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* - 2012. - Vol. 413 (3-4). - P. 406-410.
14. Vakil N. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // *Am. J.Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 1900-1920.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ РІВНЕЙ АПЕЛІНУ-12 У ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ І ПРИ ЇЇ КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Гриднев О.Є.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпертонічна хвороба, апелін, коморбідність.

Вивчення апеліна у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГБ актуально, так як він є важливим регулятором судинного тону, роботи гладкої мускулатури травного тракту, впливає на процеси репарації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. З метою дослідження особливостей рівнів апеліна у пацієнтів з коморбідністю ГЕРБ і ГБ і з ізольованою ГЕРХ вивчено взаємозв'язок апеліна та показників метаболізму оксиду азоту, процесів ліпопероксидації та антиоксидантної захисту. Зміст стабільних метаболітів оксиду азоту (нітритів і нітратів) у плазмі крові та їх добову екскрецію з сечею, в сироватці крові малонового діальдегіду і SH-груп, в гемолізаті крові - глутатіонпероксидази проводили за стандартними методами. Вміст апеліна-12 в плазмі крові визначали імуноферментним методом. Встановлено, що рівень апеліна-12 у пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ (863,40±19,87 пг/мл) був вищий, ніж у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ (755,15±15,46 пг/мл) і у пацієнтів обох був достовірно (p<0,001) нижче ніж у контрольній групі. Рівень апеліна-12 у осіб чоловічої статі з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ (792,55±21,29 пг/мл) був достовірно (p<0,01) вище, ніж в осіб жіночої (710,41±21,15 пг/мл), тоді як у пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ гендерних відмінностей у рівнях апеліна-12 не виявлено. У пацієнтів обох груп рівень апеліна-12 достовірно змінювався зі збільшенням тривалості ГЕРХ. У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ виявлена достовірна зворотна кореляційна залежність між рівнем апеліна-12 крові та віком пацієнтів (r=-0,46, p<0,001), між рівнем апеліна-12 і малонового діальдегіду (r=-0,22, p<0,05), а так само концентрацією нітрити плазми крові (r=-0,26, p<0,05) і екскрецією нітритів з сечею: добовою (r=-0,28, p<0,01), денне (r=-0,26, p<0,05), нічний (r=-0,28, p<0,01). У пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ не було виявлено зв'язків між рівнем апеліна-12, процесами ліпопероксидації, показниками метаболізму оксиду азоту та віком пацієнтів. Отримані результати свідчать про більш виражене зниження рівня апеліна-12 при одночасному перебігу ГЕРХ і ГБ (у порівнянні з ізольованою ГЕРХ) і відповідно зменшенні його антиоксидантних, вазоділататорних і протективних властивостей, особливо у пацієнтів жіночої статі. Так само показано наявність антиоксидантних властивостей апеліна-12, його взаємодія з оксидом азоту у пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ, при цьому у пацієнтів з коморбідною патологією ГЕРБ і ГБ дані взаємини втрачають або значно послаблюють зв'язок.

Summary

PECULIARITIES OF APELIN-12 LEVELS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE and ARTERIAL HYPERTENSION AND IN ITS COMORBIDITY

Gridnyev O. Ye.

Key words: gastroesophageal reflux disease, arterial hypertension, apelin, comorbidity.

Aim: to study the characteristics of apelin-12 levels in patients with comorbid gastroesophageal reflux disease (GERD) and arterial hypertension (AH), and in cases of isolated GERD. Methods and results. The evaluation of nitrite and nitrate in plasma and their daily excretion with urine, blood serum malonic dialdehyde and SH-groups in hemolysate blood glutathione peroxidase were performed by standard techniques. Content of apelin-12 in blood plasma was detected by ELISA. It was established that the level apelin-12 blood in the patients with isolated GERD (863,40±19,87 pg/ml) was higher than in the patients with comorbid GERD and AH (755,15±15,46 pg/ml) and in both group of the patients it was significantly (p<0.001) lower than in the control group. Level apelin-12 in males with combined GERD and AH (792,55±21,29 pg/mL) was significantly (p<0.01) higher than that of females (710,41±21,15 pg/ml), whereas patients with isolated GERD showed gender differences in levels apelin-12. Apelin-12 levels in the patients of both groups varied significantly with increasing duration of GERD. In patients with isolated GERD revealed significant inverse correlation between the level apelin-12 and age of patients (r=-0,46, p<0.001), and between the level apelin-12 and malondialdehyde (r=-0,22, p<0.05) as well as the concentration of plasma nitrite (r=-0,26, p<0.05) and nitrite excretion in the urine: daily (r=-0,28, p<0.01), day (r=-0 26, p<0.05), night (r=-0,28, p<0.01). The patients with GERD and comorbid AH showed association between the levels of apelin-12, lipid peroxidation, nitric oxide metabolism and age of the patients. Conclusion. The results suggest a more pronounced reduction of the apelin-12 level in the patient with comorbid GERD and AH (compared with isolated GERD) and consequent reduction of its antioxidant, vasodilatation and protective properties, especially in females. We found apelin-12 antioxidant properties in the patients with isolated GERD, while the patients with comorbidity pathology GERD and AH demonstrated no or significantly weakened

correlation.

УДК 615.035.4

Дмитрієва К.Ю.

ЗМІНИ КРОВОТОКУ В МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ ЗНЕБОЛЕННЯ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ СИНДРОМІ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України

Дослідження проведено у 32 дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини. Дослідження артеріального кровообігу у верхній брижовій артерії та ниркової виявило високий індекс резистентності в групі знеболення фентанілом $0,99 \pm 0,02$ та $0,93 \pm 0,05$, відповідно, у групі $0,72 \pm 0,04$ та $0,68 \pm 0,04$, що патогенетично відображає блокаду мікроциркуляторного русла і, як наслідок, не ефективне знеболення. Використання схеми ЕА бупівакаїном методом постійної пролонгованої інфузії препаратів для післяопераційного знеболення призводить до зменшення проявів синдрому інтраабдомінальної гіпертензії та покращує кровоток в магістральних судинах черевної порожнини.

Ключові слова. Ультразвукове дослідження, інтра- абдомінальна гіпертензія, індекс резистентності.

Вступ

Неадекватна анальгезія в ранній післяопераційний період погіршує перебіг і прогноз одужання у дітей та збільшує смертність за рахунок підвищення ризику розвитку сепсису, післяопераційних ускладнень, а саме розвитку синдрому інтра-абдомінальної гіпертензії та порушення кровообігу в магістральних судинах черевної порожнини. [4–10]. Не дивлячись на великий перелік опіоїдних та неопіоїдних анальгетиків епідуральна анальгезія є найбільш оптимальним та ефективним методом післяопераційного знеболювання. Метод подовженої епідуральної анестезії та анальгезії частіше почав застосовуватися при проведенні оперативних втручань і для подальшого знеболювання хворих. Подовжена епідуральна анестезія дозволяє значно зменшити кількість препаратів, які вводяться як під час наркозу, так і в ранній післяопераційний період, що дуже важливо, враховуючи супутню патологію у хворих старшого віку і поєднання хірургічного втручання із застосуванням поліхіміотерапії [1-4].

Подовжена епідуральна анестезія дозволяє відмовитися від введення опіоїдних анальгетиків, а також дозволяє значно прискорити процес відновлення перистальтики кишечника і початок раннього ентерального харчування, знизити частоту виникнення ускладнень, пов'язаних з оперативним втручанням [4,6].

Мета дослідження

було порівняти ефективність та безпеку застосування епідуральної анестезії із анальгезією опіоїдними анальгетиками на основі вивчення інтра-абдомінального тиску та змін кровотоку в судинах черевної порожнини за даними ультразвукового дослідження.

Об'єкт та методи дослідження

Дослідження проведені у 32 дітей ($12,6 \pm 3,0$ років) прооперованих з приводу пухлин заочеревинного простору (24 дітей, 75%), пухлин яєчника (8 дітей, 25%). Всім хворим проводилось комплексне інтенсивне лікування: інфузійна та трансфузійна терапія, респіраторна підтримка апаратом "Hamillton C2" - режим ASV за параметрами (FiO₂, 30%, PEEP 2 см H₂O, PIP 15-20 см H₂O), антибактеріальне лікування, посиндромна терапія. Вивчались показники внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) методом Крона [6-8] та абдомінальний перфузійний тиск (АПТ). Додатково проводилась доплерометрія мезентеріального кровотоку в верхній мезентеріальній артерії, нирковій артерії та селезінковій артерії. Дослідження проводились без попередньої підготовки хворого, апаратом LOGIQ BOOK-XP, з використанням конвексного датчика 3,5-5,0 МГц, мікроконвексного датчика 4-8МГц в режимі реального часу з використанням дозованої компресії датчиком черевної стінки. На основі оцінки доплерівського спектру визначали кількісні параметри кровотоку в артеріальних судинах: пікову систолічну швидкість кровотоку (V_{ps} – peak systolic velocity) – максимальну швидкість кровотоку в досліджуваній судині, кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{ed} – end diastolic velocity) – максимальну швидкість кровотоку в досліджуваній судині в кінці діастолі, індекс периферичного опору (Pourcelot, RI – resistive index) – Відношення різниці пікової систолічної і кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до пікової систолічної швидкості: $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$. Дослідження проводились на наступних етапах знеболення: 1-й етап – 12 година після оперативного втручання, 2-й етап – 24 година після оперативного втручання, 3-й етап – 48 година після оперативного втручання, 4-й етап –