

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
ОКСИДА АЗОТА И МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ**

Г.Д. Фадеевко, В.М. Каменир

*Институт терапии имени Л.Т.Малой АМН Украины
(Харьков)*

Вступление

Важность изучения роли оксида азота (NO) и мелатонина (Mt) в патофизиологических механизмах различных заболеваний, а именно гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), не вызывает сомнения. В литературных источниках встречаются немногочисленные сообщения о связи NO и Mt в процессах развития ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ. Ссылаясь на имеющиеся данные возможно предполагать, что NO способствует активации гуанилатциклазы, что в свою очередь приводит к увеличению содержания цГМФ мышечного волокна, который снижает уровень внутриклеточного кальция и тем самым способствует расслаблению НПС [1], что и является центральным механизмом в развитии ГЭРБ. Mt же напротив, обладает ингибирующим действием на цГМФ, в связи с чем имеет стимулирующее влияние на тонус НПС, ограничивая таким образом, как возможное поражение слизистой пищевода, так и отрицательное воздействие ГЭР на течение ХОЗЛ [3]. Mt обладает способностью регулировать активность NO-синтазы и нейтрализует свободные радикалы, образующиеся в процессе синтеза и метаболизма оксида азота [2, 4].

Таким образом, данные литературы о роли NO и Mt в патогенезе ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, весьма противоречивы. Данный факт даст основание полагать, что изучение из-

менений секреции этих биологически активных веществ, как звеньев патогенеза ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ является актуальной задачей и нуждается в доскональном изучении и исследовании в условиях клиники.

Цель работы: исследование взаимосвязи между уровнями стабильных метаболитов NO и Mt у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач обследован 131 пациент. Возраст обследуемых пациентов варьировал в диапазоне 23-75 лет, средний возраст составил $(48,1 \pm 13,6)$ года, медиана возраста - 49,0 лет, из них 49 (37,4 \pm 4,2 %) - женщин и 82 (62,6 \pm 4,2 %) - мужчин (Рис.1.)

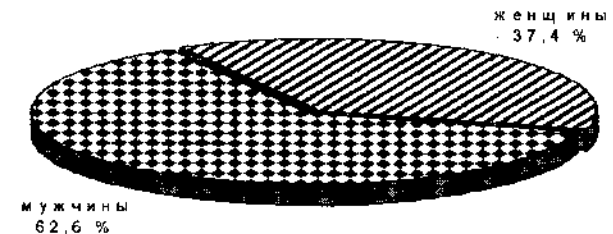


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от пола.

Все пациенты выразили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Верификация диагноза у пациентов происходила с учетом с Монреальского консенсуса, (2006)., Гштадского руководства по стратегии лечения ГЭРБ, а так же 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 так же для диагностики формы ГЭРБ (эндоскопически негативная (НЭРБ) или эндоскопически позитивная (ЭРБ) степень А, В,С, пищевод Баретта), проводилась эндоскопия с использованием видеоскопа фирмы "Olimpus" GIF-V-70 и "Fuginon" WG-88FP. Степень выраженности рефлюкс эзофагита (РЭ) оценивалась согласно Лос-Анджелесской классификации (1994) (РЭ А, В,С).

С целью изучения особенностей изменения уровня NO при ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ было исследовано содержание его стабильных метаболитов в плазме венозной крови и в моче. Исследование суммы стабильных метаболитов NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) нитрита и нитрата, а так же нитрит - аниона (NO_2^-) в плазме венозной крови и в моче определяли с помощью фотометрического метода на колориметре SPECOLL-11. С целью изучения уровня Mt при ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ было исследовано содержание уровня его метаболита - 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM). Концентрацию 6-SOM исследовали в утренней моче, с помощью иммуноферментного анализа ELIZA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (основную) был включено 62 пациента с диагнозом ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, 2-ю группу (сравнения) составили 39 человек с изолированной ГЭРБ, 3-я группа контроля была представлена 30 практически здоровыми добровольцами. Распределение пациентов по полу и возрасту в клинических группах представлено рис.2.

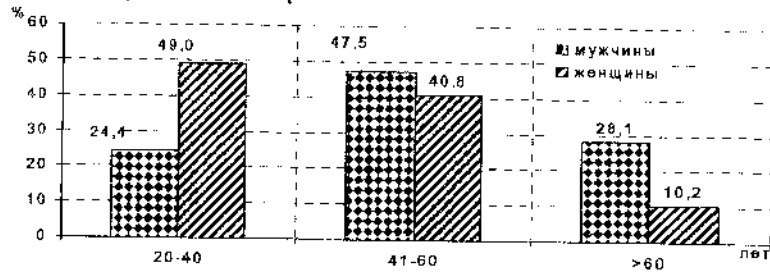


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от пола и возраста.

В зависимости от продолжительности анамнеза ГЭРБ и ХОЗЛ пациенты распределялись на группы с длительностью заболевания от 1 до 5 лет, от 5 до 10 и более 10 лет. Эти данные представлены на рис.3 и таблице 2.

Количество пациентов с сочетанной патологией при анамнезе от 1 до 5 лет составило $72,6 \pm 5,7\%$, от 5 до 10 лет - $25,8 \pm 5,8\%$, более 10 лет - $1,6 \pm 1,6\%$; у пациентов с изолирован-

ной ГЭРБ - при анамнезе от 1-5 лет и 5-10 лет количество пациентов составило $61,5 \pm 7,9\%$ и $35,9 \pm 7,8\%$, соответственно, при длительности заболевания более 10 лет - $2,6 \pm 2,6\%$.

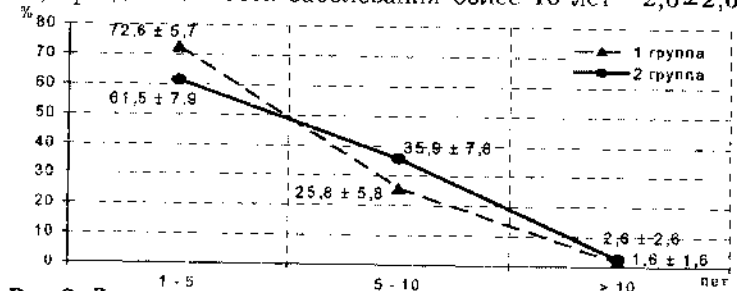


Рис. 3. Длительность анамнеза ГЭРБ у исследуемых пациентов.

Среднее количество пациентов с ХОЗЛ у пациентов в группе сочетанной патологии: $54,8 \pm 6,4\%$ при анамнезе от 1 до 5 лет, $33,9 \pm 6,1\%$ пациентов - 5-10 лет и $11,3 \pm 4,1\%$ при заболевании более 10 лет.

Таблица 1

Длительность анамнеза ХОЗЛ в исследуемых группах

Группа	Длительность ХОЗЛ, лет					
	1-5		5-10		более 10	
	абс.	%±m%	абс.	%±m%	абс.	%±m%
I (n=62)	34	$54,8 \pm 6,4$	21	$33,9 \pm 6,1$	7	$11,3 \pm 4,1$

По стадиям ХОЗЛ пациенты были распределены следующим образом: с I стадией (легкое течение) - 2 пациента, II стадия - 36, с III и IV стадией 20 и 4 пациента, соответственно (рис.4.)

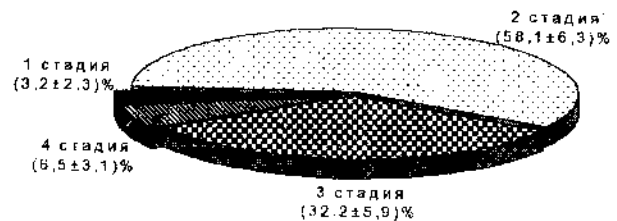


Рис. 4. Распределение больных по стадиям ХОЗЛ.

Все данные полученные в исследовании, обработаны методом вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6,0

Полученные результаты и их обсуждение

При изучении концентрации стабильных метаболитов NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ и NO_2) и Mt (6-COM) у исследуемых пациентов было определено, что у пациентов с сочетанной патологией уровень $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови составил $497,5 \pm 159$, и $50,98 \pm 32,77$ мкмоль/л, соответственно, показатель NO_2 в моче и крови - $4,21 \pm 4,96$ мкмоль/л и $3,60 \pm 0,60$ мкмоль/л. Концентрация 6-COM в моче - $14,66 \pm 8,62$ нг/мл. Эти же показатели у лиц с изолированной ГЭРБ: $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови - $292,9 \pm 97,4$ и $21,84 \pm 11,42$ мкмоль/л, соответственно, NO_2 в моче и крови - $4,08 \pm 4,56$ и $1,99 \pm 1,12$ мкмоль/л, соответственно. Концентрация 6-COM в моче - $20,78 \pm 10,13$ нг/мл. В группе контроля эти показатели были представлены следующими цифрами: $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови - $164,48 \pm 63,3$ и $11,52 \pm 8,5$ мкмоль/л, соответственно, NO_2 в моче и крови - $0,74 \pm 0,5$ и $1,41 \pm 0,7$ мкмоль/л, 6-COM - $29,50 \pm 10,5$ нг/мл.

Таблица 2

Средние значения биохимических показателей

Показатель	Группа больных			Стат. показатель (P)	
	1	2	контроль	P_{1-2}	$P_{1-контроль}$
6-COM	$14,66 \pm 8,62$	$20,78 \pm 10,13$	$29,50 \pm 10,5$	0,002	0,001
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче	$497,5 \pm 159,5$	$292,9 \pm 97,4$	$164,48 \pm 63,3$	0,001	0,001
NO_2 в моче	$4,21 \pm 4,96$	$4,08 \pm 4,56$	$0,74 \pm 0,5$	0,89	0,001
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в крови	$50,98 \pm 32,77$	$21,84 \pm 11,42$	$11,52 \pm 8,5$	0,001	0,001
NO_2 в крови	$3,60 \pm 0,60$	$1,99 \pm 1,12$	$1,41 \pm 0,7$	0,001	0,001

По представленным в таблице 2 данным, концентрация $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови у пациентов с сочетанной патологией достоверно, в 1,6 ($497,5 \pm 159,5$ и $292,9 \pm 97,4$ мкмоль/л) и 2,3 ($50,98 \pm 32,77$ и $21,84 \pm 11,42$ мкмоль/л) раза, соответственно превышает этот же показатель у лиц с изолированной ГЭРБ ($p=0,001$) и к 3,02 ($497,5 \pm 159,5$ и $164,48 \pm 63,3$ мкмоль/л) и 4,4 ($50,98 \pm 32,77$ и $11,52 \pm 8,5$ мкмоль/л) раза в сравнении с контрольной группой ($p=0,001$). Уровень NO_2 в моче при со-

четанной патологии в 1,03 ($4,21 \pm 4,96$ и $4,08 \pm 4,56$ мкмоль/л) раза превышает такой же показатель у лиц с изолированной ГЭРБ, однако этот показатель не имел статистически достоверной разницы ($p=0,89$), по отношению к группе контроля уровень NO_2 достоверно в 5,6 ($4,21 \pm 4,96$ и $0,74 \pm 0,5$ мкмоль/л) раза был выше ($p=0,001$). Концентрация NO_2 в крови достоверно, в 1,8 ($3,60 \pm 0,60$ и $1,99 \pm 1,12$ мкмоль/л) раза была выше у лиц с сочетанной патологией, и в 2,5 ($3,60 \pm 0,60$ и $1,41 \pm 0,7$ мкмоль/л) раза выше, чем у представителей группы контроля ($p=0,001$). Концентрация 6-COM с высокой степенью достоверности, в 1,4 ($14,66 \pm 8,62$ и $20,78 \pm 10,13$ нг/мл) раза была выше у лиц с изолированной ГЭРБ по сравнению с пациентами с сочетанной патологией и в 3,02 ($14,66 \pm 8,62$ и $29,50 \pm 10,5$ нг/мл) раза выше у лиц контрольной группы ($p=0,001$). Наглядно вышеописанные результаты представлены на рис.5.

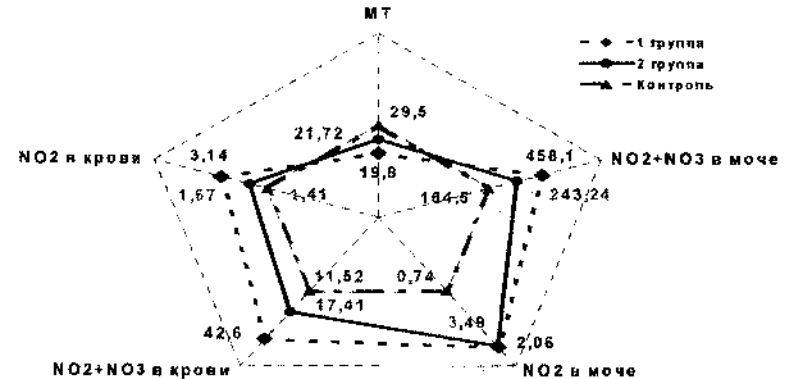


Рис.5. Средние значения биохимических показателей.

Проведен анализ исследуемых показателей в зависимости от формы ГЭРБ (НЭРБ или ЭРБ). При НЭРБ концентрация $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови у пациентов с сочетанной патологией составила $446,61 \pm 141,1$ и $33,03 \pm 8,36$ мкмоль/л, при ЭРБ - $518,30 \pm 163,4$ и $58,32 \pm 36,13$ мкмоль/л. NO_2 в моче и крови при НЭРБ - $1,65 \pm 1,09$ и $3,57 \pm 0,45$ мкмоль/л, при ЭРБ - $5,26 \pm 5,52$ и $3,61 \pm 0,66$ мкмоль/л. Уровень 6-COM при

НЭРБ и ЭРБ составил - $15,29 \pm 8,04$ и $14,40 \pm 8,92$ нг/мл, соответственно. У пациентов с изолированной ГЭРБ концентрация исследуемых метаболитов составила: $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови - $226,82 \pm 98,76$ и $17,34 \pm 8,15$ мкмоль/л при НЭРБ и $325,90 \pm 79,53$ и $24,10 \pm 12,28$ мкмоль/л при ЭРБ; NO_2 в моче и крови - $1,27 \pm 0,81$ и $1,23 \pm 0,38$ мкмоль/л при НЭРБ и $5,48 \pm 5,01$ и $2,38 \pm 1,17$ мкмоль/л при ЭРБ. Концентрация 6-СОМ - $27,33 \pm 8,12$ и $17,50 \pm 9,52$ нг/мл при НЭРБ и ЭРБ, соответственно. Эти данные представлены на рис. 6,7.

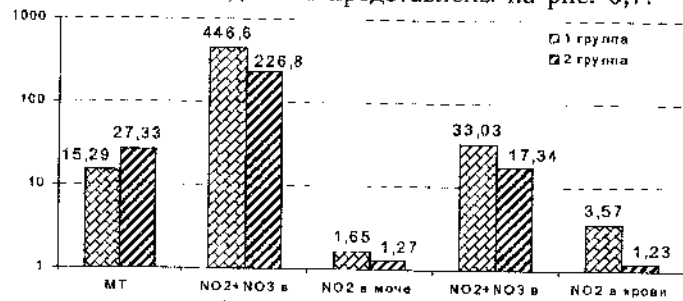


Рис.6. Концентрации метаболитов у пациентов исследуемых групп при НЭРБ.

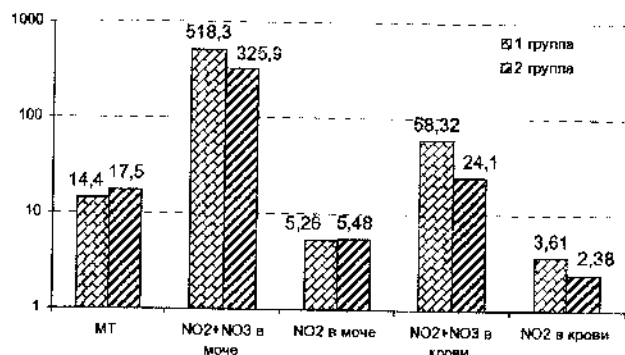


Рис.7. Концентрации метаболитов у пациентов исследуемых групп при ЭРБ.

Как демонстрируют рис.6, 7 при НЭРБ концентрация $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови у пациентов с сочетанной патологией достоверно, в 1,9 ($446,61 \pm 141,1$ и $226,82 \pm 98,76$ мкмоль/

л) и ($33,03 \pm 8,36$ и $17,34 \pm 8,15$ мкмоль/л) раза, соответственно превышает этот же показатель у лиц с изолированной ГЭРБ ($p=0,001$). Концентрация NO_2 в крови достоверно, в 1,9 ($3,57 \pm 0,45$ и $1,23 \pm 0,38$ мкмоль/л) раза была выше у лиц с сочетанной патологией. При изучении уровня NO_2 в моче, не было выявлено статистически достоверной разницы ($p=0,30$). Концентрация 6-СОМ с высокой степенью достоверности, в 1,7 ($27,33 \pm 8,12$ и $15,29 \pm 8,04$ нг/мл) раза была выше у лиц с изолированной ГЭРБ по сравнению с пациентами с сочетанной патологией ($p=0,001$).

При ЭРБ изучаемые показатели распределились следующим образом: $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови у пациентов с сочетанной патологией достоверно, в 1,5 ($518,30 \pm 163,4$ и $325,90 \pm 79,53$ мкмоль/л) раза и в 2,4 ($58,32 \pm 36,13$ и $24,10 \pm 12,28$ мкмоль/л) раза, соответственно превышали этот же показатель у лиц с изолированной ГЭРБ ($p=0,001$). Концентрация NO_2 в крови достоверно, в 1,5 ($3,61 \pm 0,66$ и $2,38 \pm 1,17$ мкмоль/л) раза была выше у лиц с сочетанной патологией ($p=0,001$). При сравнении уровней NO_2 в моче и 6-СОМ, статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p=0,866$ и $p=0,175$).

Полученные результаты свидетельствуют о исходно более высоких уровнях метаболитов NO у лиц с сочетанной патологией, как с эрозивным поражением пищевода, так и без него. А так же о сравнительно более низких уровнях 6-СОМ в группе сочетанной патологии в сравнении с изолированной ГЭРБ, что дает основание полагать о более серьезных дисметаболических нарушениях у лиц с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

При сравнительной характеристике исследуемых показателей, в зависимости от наличия эрозивного поражения пищевода или без него, были получены следующие результаты: у лиц с сочетанной патологией $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в крови при ЭРБ, достоверно в 1,7 ($58,32 \pm 36,13$ и $33,03 \pm 8,36$ мкмоль/л) раза превышал исходные данные у лиц с изолированной ГЭРБ, NO_2 в моче при ЭРБ, так же в 3,1 ($5,26 \pm 5,52$ и $1,65 \pm 1,09$ мкмоль/л) раза были больше, чем при НЭРБ ($p=0,001$). Остальные показатели не имели столь очевидной межгрупповой разницы

($p > 0,05$). При изолированной ГЭРБ - NO_2 в моче и крови при ЭРБ в $4,3(5,48 \pm 5,01$ и $1,27 \pm 0,81$ мкмоль/л) и $1,9(2,38 \pm 1,17$ и $1,23 \pm 0,38$ мкмоль/л) раза превышал аналогичные показатели у лиц с НЭРБ ($p=0,001$). Уровень 6-COM, напротив в $1,5(17,50 \pm 9,52$ и $27,33 \pm 8,12$ нг/мл) раза был меньше у пациентов с ЭРБ ($p=0,001$).

При сравнении полученных результатов прослеживается тенденция к возрастанию уровней метаболитов NO при развитии эрозивных поражений пищевода, эта тенденция более отчетливо выражена у лиц с изолированной ГЭРБ в отличие от пациентов с сочетанной патологией, где увеличение показателей происходит на общем фоне сочетанного заболевания в большей степени, и несколько в меньше зависит от формы ГЭРБ. Эта же тенденция отмечалась и у показателя 6-COM, его существенное снижение отмечалось в группе изолированной ГЭРБ при наличии эрозивного поражения слизистой пищевода, у пациентов же с сочетанной патологией, статистически достоверных различий 6-COM между ЭРБ и НЭРБ обнаружено не было, однако его уровень был значительно ниже у этих пациентов вне зависимости от формы ГЭРБ.

Были изучены изменения уровней стабильных метаболитов NO и Мт в зависимости от степени РЭ. Так у пациентов с сочетанной патологией уровень 6-COM при РЭ А, В и С составил $16,94 \pm 9,27$, $13,42 \pm 9,42$ и $9,59 \pm 4,32$ нг/мл; $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче - $484,95 \pm 165,8$, $514,11 \pm 139,73$ и $613,72 \pm 180,78$ мкмоль/л; $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в крови - $43,83 \pm 14,47$, $64,76 \pm 44,45$ и $84,28 \pm 44,49$ мкмоль/л; NO_2 в моче - $1,27 \pm 0,68$, $5,95 \pm 3,12$ и $14,43 \pm 4,68$ мкмоль/л; NO_2 в крови - $3,59 \pm 0,57$, $3,69 \pm 0,69$ и $3,52 \pm 0,85$ мкмоль/л; При изолированной ГЭРБ уровень 6-COM при РЭ А, В и С составил $18,34 \pm 8,77$, $20,27 \pm 11,92$ и $11,29 \pm 6,29$ нг/мл; $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче - $328,89 \pm 94,10$, $318,15 \pm 67,79$ и $328,40 \pm 60,97$ мкмоль/л; $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в крови - $16,78 \pm 6,14$, $28,85 \pm 10,46$ и $37,91 \pm 13,79$ мкмоль/л; NO_2 в моче - $2,72 \pm 1,34$, $7,86 \pm 3,76$ и $9,88 \pm 8,31$ мкмоль/л; NO_2 в крови - $1,76 \pm 0,82$, $3,28 \pm 0,91$ и $2,85 \pm 1,45$ мкмоль/л; Эти данные представлены на рис.8.

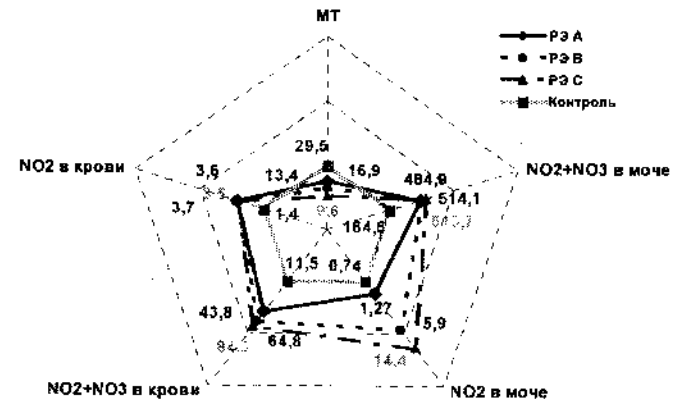


Рис.8. Концентрации метаболитов у пациентов исследуемых групп в зависимости от степени РЭ.

По данным, представленным на рис.8 при РЭ А уровень 6-COM у пациентов с изолированной ГЭРБ имел тенденцию к достоверному превышению в $1,08(16,94 \pm 9,27$ и $18,34 \pm 8,77$ нг/мл) раза в сравнении с аналогичным показателем у лиц с сочетанной патологией ($p=0,658$). $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови, достоверно в $1,4(484,95 \pm 165,8$ и $328,89 \pm 94,10$ мкмоль/л) и $2,6(43,83 \pm 14,47$ и $16,78 \pm 6,14$ мкмоль/л) раза были выше, чем при изолированной ГЭРБ ($p=0,003, p=0,001$); NO_2 в моче - в $1,5(13,42 \pm 9,42$ и $20,27 \pm 11,92$ нг/мл) и $1,1(9,59 \pm 4,32$ и $11,29 \pm 6,29$ нг/мл) раза, соответственно ($p=0,159$, $p=0,573$). $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови, у пациентов с сочетанной патологией, достоверно превышал аналогичные показатели при изолированной ГЭРБ в $1,6(514,11 \pm 139,73$ и $318,15 \pm 67,79$ мкмоль/л) и $2,2(64,76 \pm 44,45$ и $28,85 \pm 10,46$ мкмоль/л) раза при РЭ В ($p=0,002, p=0,049$) и в $1,8(613,72 \pm 180,78$ и $328,40 \pm 60,97$) и $2,2(84,28 \pm 44,49$ и $37,91 \pm 13,79$ мкмоль/л) раза при РЭ С ($p=0,006, p=0,047$). Концентрации NO_2 , как в моче, так и в крови не имели статистически достоверных межгрупповых различий.

Полученные данные дают основание предполагать, что уровень стабильных метаболитов NO увеличивается по мере усугубления эрозивных процессов в слизистой оболочке пищевода, более отчетливо эта тенденция прослеживается у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ. Концентрация 6-SOM так же зависит от степени поражения слизистой оболочки пищевода, и чем степень поражения сильнее, тем ниже концентрация 6-SOM.

В ходе исследования было определено, что уровни стабильных метаболитов NO и МТ изменяют свою концентрацию в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ, у пациентов в группе с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ (таблица 4).

Таблица 3
Изменение концентрации исследуемых метаболитов в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ

Показатель	Стадия ХОЗЛ. Количество больных.			Стат. показатель (P)		
	2 (n=36)	3 (n=20)	4 (n=4)	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
МТ	16,6 ± 7,89	10,60 ± 8,04	13,07 ± 10,7	0,009	0,416	0,599
NO ₂ +NO ₃ в моче	438,8 ± 144,4	585,2 ± 127,9	663,3 ± 146,3	0,001	0,005	0,286
NO ₂ в моче	2,77 ± 3,33	5,75 ± 5,85	10,95 ± 6,82	0,018	0,001	0,127
NO ₂ +NO ₃ в крови	41,84 ± 14,8	60,41 ± 39,66	93,38 ± 71,94	0,016	0,001	0,199
NO ₂ в крови	3,45 ± 0,39	3,78 ± 0,79	4,08 ± 0,8	0,041	0,010	0,505

Данными представленными в таблице 4, продемонстрировано изменение концентрации стабильных метаболитов NO и Мт в моче и крови в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ. Так при II степени тяжести ХОЗЛ уровень 6-SOM, достоверно в 1,5 (16,60 ± 7,89 и 10,60 ± 8,04 нг/мл) раза превышает аналогичный показатель при III стадии ХОЗЛ и в 1,2 (16,60 ± 7,89 и 13,07 ± 10,70 нг/мл) раза при IV (p=0,009, p=0,416). Концентрации NO₂+NO₃ в моче и крови при II степени тяжести ХОЗЛ в 1,3 (438,8 ± 144,4 и 585,2 ± 127,9 мкмоль/л) и 1,5 (41,84 ± 14,80 и 60,41 ± 39,66 мкмоль/л) раза ниже в сравнении с III стадией ХОЗЛ (p=0,001, p=0,016) и в 1,5 (438,8 ± 144,4 и 663,3 ± 146,3 мкмоль/л) и 2,2 (41,84 ± 14,80 и 93,38 ± 71,94 мкмоль/л) раза по сравнению с IV степенью тяжести (p=0,005, p=0,001). Уровень NO₂ в моче и крови - при II степени тяжести ХОЗЛ в

2,07 (2,77 ± 3,33 и 5,75 ± 5,85 мкмоль/л) и 1,4 (3,45 ± 0,39 и 3,78 ± 0,79 мкмоль/л) раза ниже в сравнении с III стадией ХОЗЛ (p=0,018, p=0,041) и в 3,9 (2,77 ± 3,33 и 10,95 ± 6,82 мкмоль/л) и 1,1 (3,45 ± 0,39 и 4,08 ± 0,80 мкмоль/л) раза по сравнению с IV степенью тяжести (p=0,001, p=0,010). Более наглядно эти данные представлены на рис.9.

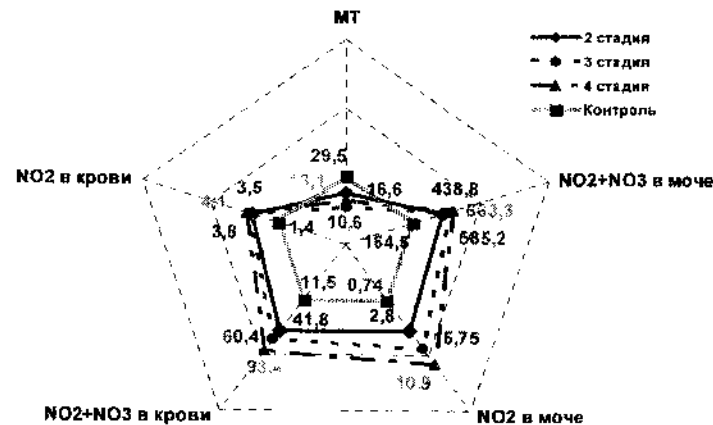


Рис. 9. Показатели исследуемых метаболитов в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ.

Исходя из приведенных результатов, можно предположить негативное воздействие NO при избыточном его накоплении у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, а так же обратнопропорциональное ему снижение 6-SOM, что выражается в достоверном повышении концентрации стабильных метаболитов NO в моче и плазме венозной крови, и снижении уровня 6-SOM. И чем тяжелее степень тяжести ХОЗЛ, тем более высокие уровни метаболитов NO и более низкий уровень 6-SOM регистрируется у пациентов этой группы.

Для изучения взаимосвязи между показателями метаболитов NO и Мт, был проведен регрессионный анализ в обеих сравниваемых группах, в результате которого были получены следующие данные, представленные на рисунке 10. Наиболее достоверная отрицательная корреляционная связь в группе пациентов с сочетанной патологией была зафиксирована меж-

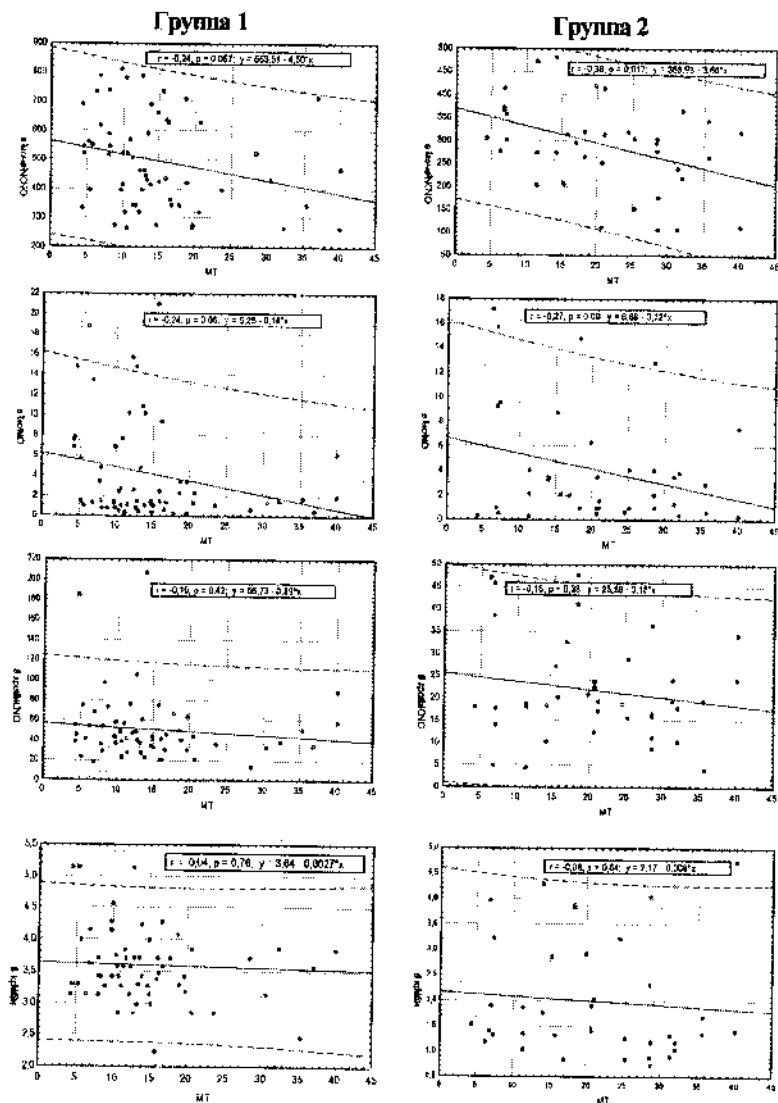


Рис. 10. Графики рассеяния и линии регресса уровня NO и Мт в моче и плазме крови.

ду показателями NO_2 в моче и 6-COM ($r = -0,24, p = 0,06$), $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и 6-COM ($r = -0,24, p = 0,057$). Соотношение $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в крови и NO_2 с 6-COM, указывают на высокое значение $p > 0,05$, что в данном случае обозначает отсутствие достоверной связи между регрессионной линией и набором значений, однако данная регрессионная линия четко указывает на тенденцию к возможной связи между уровнями метаболитов NO и 6-COM, что требует дальнейшего исследования. В группе с изолированной ГЭРБ достоверная отрицательная корреляционная связь выявлена между показателями NO_2 и 6-COM ($r = -0,27, p = 0,09$). При исследовании остальных показателей так же отмечена тенденция, которая позволяет предполагать о наличии возможной отрицательной корреляционной связи между исследуемыми показателями.

Выводы

1. У пациентов с сочетанной патологией уровни стабильных метаболитов NO достоверно превышали аналогичные показатели у лиц в группе с изолированной ГЭРБ ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в моче и крови при сочетанной патологии в 1,6 и 2,3 раза, соответственно превышает этот же показатель у лиц с изолированной ГЭРБ ($p = 0,001$). NO_2 в моче в 1,03 раза выше, чем при изолированной ГЭРБ; NO_2 в крови достоверно, в 1,8 раза был выше при сочетанной патологии).

2. Уровень 6-COM достоверно ниже у пациентов основной группы в сравнении с изолированной ГЭРБ (6-COM с высокой степенью достоверности, в 1,4 раза был выше при изолированной ГЭРБ).

3. У пациентов с изолированной ГЭРБ более отчетливо прослеживается тенденция к возрастанию уровней метаболитов NO при развитии эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода, в отличие от пациентов с сочетанной патологией, где увеличение показателей происходит на общем фоне сочетанного заболевания в большей степени, и несколько в меньше зависит от формы ГЭРБ.

4. Уровень 6-COM был значительно ниже у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, вне зависимости от формы ГЭРБ

(в 1,7 раза), тогда, как в группе с изолированной ГЭРБ, было отмечено его существенное снижение при наличии эрозивного поражения слизистой пищевода.

5. У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ уровень стабильных метаболитов NO увеличивается по мере усугубления эрозивных процессов в слизистой оболочке пищевода.

6. Концентрация 6-COM так же зависит от степени поражения слизистой оболочки пищевода, и чем степень поражения сильнее, тем ниже концентрация 6-COM.

7. Чем тяжелее степень тяжести ХОЗЛ, тем более высокие уровни метаболитов NO и более низкий уровень 6-COM регистрируется у пациентов этой группы.

8. Выявлено наличие отрицательной корреляционной связи, а так же тенденции к ее формированию между метаболитами NO и Mt.

9. Результаты вышеприведенных исследований, могут свидетельствовать об отрицательной взаимосвязи между оксидом азота и мелатонином в патофизиологических механизмах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Дальнейшая работа в этом направлении позволит усовершенствовать методы медикаментозной коррекции в условиях сочетанной патологии.

Литература

1. Малышев И.Ю. Введение в биохимию окиси азота / И.Ю. Малышев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1997. - Т. 7, № 1. - С. 49-55.
2. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная функция надпочечников и уровень мелатонина у больных аспириновой астмой / В.И. Трофимов, Е.В. Евсюкова, В.Л. Бондаренко // Пульмонология. - 1998. - № 2. - С. 68-70.
3. Чепур С.В. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидергической системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.В. Чепур, В.Н. Стариков, О.А. Саблин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - № 1. - С. 116-118.

4. Шаверская Э.Ш. Особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хронической обструктивной болезни легких / Э.Ш. Шаверская, С.В. Климентова, С.Е. Романова // VII съезд научного общества гастроэнтерологов России. - Сочетанная патология гастроэнтерологии. - С. 233.

5. Klupinska G. Therapeutic effect of melatonin in patients with functional dyspepsia / G.Klupinska, T.Poplawski, J.Drzewoski [et al.] // J.Clin.Gastroenterol. - 2007. - Vol. 41. - P. 270-274.

Резюме

Фадєєнко Г.Д., Каменір В.М. Взаємозв'язок стабільних метаболітів оксиду азоту і мелатоніну у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

У статті представлена динаміка змін рівня метаболітів оксиду азоту та мелатоніну у пацієнтів на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Зміна рівня стабільних метаболітів оксиду азоту та мелатоніну, яке представлено за типом зворотного зв'язку, дає підставу розглядати їх, як прогностично несприятливий фактор щодо прогресування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Проведення досліджень присвячене ролі оксиду азоту та мелатоніну у патогенезі цієї поєднаної патології, дозволить віділіти нові об'єктивні клінічні та діагностичні критерії, які можуть сприяти оптимізації лікування цього захворювання.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболіти оксиду азоту та мелатоніну.

Резюме

Фадєєнко Г.Д., Каменір В.М. Взаємозв'язок стабільних метаболітів оксиду азоту і мелатоніну у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

В статті представлена динаміка змін рівня метаболітів оксиду азоту та мелатоніну у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Зміна рівня стабільних метаболітів оксиду азоту та мелатоніну, яке представлено по типу зворотного зв'язку, дає підставу розглядати їх, як прогностично несприятливий фактор щодо прогресування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

ких. Проведение исследований посвящено роли оксида азота и мелатонина в патогенезе этой сочетанной патологии, позволит выделить новые объективные клинические и диагностические критерии, которые могут способствовать оптимизации лечения этого заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, метаболиты оксида азота и мелатонина.

Summary

Fadyeyenko G.D, Kamenir V.M. *The relationship of stable metabolites of nitric oxide and melatonin in patients with gastroesophageal reflux disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease.*

The article presents the dynamics of the level of metabolites of nitric oxide and melatonin in patients of gastroesophageal reflux disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Changing the level of stable metabolites of nitric oxide and melatonin, which is represented by the type of feedback allows one to consider them as an adverse prognostic factor for progression of gastroesophageal reflux disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Conducting research devoted to the role of nitric oxide and melatonin in the pathogenesis of this combined pathology, will identify new clinical and diagnostic criteria that may help optimize treatment of this disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, metabolites of nitric oxide and melatonin.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Иванова

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ