

На правах рукописи

УДК616.345:(616.33+616.329)-002.44(615.32+615.37)

Черёмушкина Наталья Васильевна

**Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни**

14.00.05 - «Внутренние болезни»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Маев Игорь Вениаминович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор ГИУВ МО РФ

Калинин Андрей Викторович

доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник
ГМУ УДП РФ

Бурков Сергей Геннадьевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия Росздрава»

Защита состоится 17 июня 2008 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» по адресу: Москва, ул. Делегатская, 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан 7 мая 2008 год.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
профессор

Е.Н. Ющук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из ведущих хронических патологий в гастроэнтерологии, по праву став «болезнью XXI века». Изжога – основной симптом ГЭРБ, имеется у 60% жителей Европы и 50% американцев. Данные по России мало отличаются от полученных в Европе и США (В.Т. Ивашкин, 2002, Л.Б. Лазебник, 2005). Растет число осложнений ГЭРБ, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. ГЭРБ значительно снижает качество жизни, вызывая проблемы со сном, раздражительность, нервные расстройства, мешая заниматься спортом и принимать пищу (А.С. Трухманов, 2001). До сих пор остаются не до конца понятными механизмы патогенеза, в частности влияния оксида азота (NO) на развитие и прогрессирование заболевания.

Имеются экспериментальные данные о влиянии оксида азота на развитие моторных нарушений тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), который играет ведущую роль в патогенезе ГЭРБ (С.В. Чепур, 2003, J.W. Koturek, 1999).

Расслабление пищевода и НПС осуществляется за счет неадренергической нехолинергической иннервации (NANC), где NO является главным медиатором, высвобождающимся из NANC-нейронов межмышечного сплетения (Т. Tanahashi, 2003, R. Tomita, 1998). NO синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина синтазой оксида азота (NOS), которая присоединяет кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина с участием основного кофактора NADPH и ионов кальция. Стимуляция нейронов сопровождается увеличением активности NOS и выделением NO. Проникнув в мышечные слои, NO связывается с гемовой группой фермента гуанилат-циклазы, ответственной за синтез вторичного мессенджера – циклического гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ). Активность гладкомышечных клеток прямо пропорционально зависит от концентрации цитозольного кальция (П.П. Голиков, 2004). Увеличение уровня внутриклеточного кальция способствует соединению нитей актина и миозина,

что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Напротив, активация гуанилатциклазы приводит к увеличению содержания цГМФ, который снижает уровень внутриклеточного кальция и тем самым способствует расслаблению НПС (И.Ю. Малышев, 1997, С.А. Поленов, 1998).

Проведение исследований, посвященных оценке роли NO в регуляции моторики пищевода, представляется необходимым в целях углубления знаний о патогенезе ГЭРБ для выделения новых объективных клинических и диагностических критериев и разработки рекомендаций по целенаправленному воздействию на процессы формирования ГЭРБ.

Цель исследования

Изучение изменений метаболизма оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, уточнение их значения в развитии и прогрессировании заболевания, исследование возможностей фармакологической коррекции этих изменений.

Задачи исследования

1. Изучить взаимосвязь изменений метаболизма оксида азота с клиническими проявлениями ГЭРБ.
2. Изучить взаимосвязь изменений метаболизма оксида азота со степенью повреждений слизистой оболочки пищевода.
3. Провести оценку динамики клинических и инструментальных проявлений ГЭРБ на фоне проводимой терапии.
4. Исследовать влияние ингибитора протонной помпы рабепразола на динамику секреции продуктов метаболизма оксида азота.
5. Обосновать возможности применения корректоров метаболизма оксида азота в комплексной терапии больных ГЭРБ.

Научная новизна

Впервые установлена взаимосвязь клинической картины, показателей суточного внутрипищеводного рН-мониторирования и эндоскопической стадии ГЭРБ с изменениями показателей метаболизма оксида азота. Доказана роль оксида азота в развитии и прогрессировании заболевания. Установлено, что ингибитор протонной помпы рабепразол влияет на динамику выделения продуктов метаболизма оксида азота. Показано, что применение метионина в комплексной терапии больных ГЭРБ уменьшает показатели гастроэзофагеального рефлюкса и способствует лучшей регрессии проявлений заболевания.

Практическая значимость

Проведенные исследования показали, что для повышения качества диагностики ГЭРБ наряду с традиционными лабораторно-инструментальными методами обследования целесообразно определять уровень нитритов плазмы крови и мочи. При выявлении повышенного уровня нитритов плазмы и мочи следует применять комплексную терапию с использованием ингибитора протонной помпы рабепразола в дозе 20мг 1 раз в сутки и корректора метаболизма оксида азота (метионин в дозе 500мг 3 раза в день) в течение четырех недель.

Пути реализации результатов исследования.

Результаты проведенного исследования внедрены в практику работы терапевтического и гастроэнтерологического отделений НУЗ ЦКБ №2 им. Семашко ОАО РЖД. Полученные результаты включены в работу кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ. Они используются в лекциях, семинарах и практических занятиях со студентами и слушателями сертификационных курсов ФПО МГМСУ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У больных ГЭРБ происходит повышение продукции оксида азота, что проявляется в увеличении уровня его метаболитов в плазме и моче.
2. Выраженность изменений метаболизма оксида азота зависит от длительности заболевания, эндоскопической стадии заболевания.

3. На фоне проводимой стандартной терапии с применением рабепразола происходит нормализация уровня оксида азота, проявляющаяся в уменьшении секреции его метаболитов.
4. Оценка особенностей метаболизма оксида азота обеспечивает возможность повышения эффективности схем фармакотерапии ГЭРБ посредством комбинированного лечения с включением метионина.

Личное участие соискателя в разработке проблемы

Автором лично проведено наблюдение 96 пациентов, включенных в исследование. В ходе сбора материала для диссертационной работы соискателем было произведено исследование уровня метаболитов оксида азота в крови и моче у больных ГЭРБ, проведена 24-часовая рН-метрия, оценка субъективной симптоматики по шкале Лайкерта. Проведена оценка влияния рабепразола и метионина на динамику уровня метаболитов оксида азота и динамику клинической и инструментальной картины заболевания. Произведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Апробация работы

Состоялась 26 января 2007 года на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии и кафедры патологической физиологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает в себя 142 источника, в том числе 72 иностранных. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 17 рисунками.

Материалы и методы

Нами было обследовано 96 пациентов мужского и женского пола с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все исследование было разбито на два этапа. На первом этапе анализировали клинические особенности заболевания, результаты инструментального исследования и показатели метаболизма NO у 79 человек в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст $44,1 \pm 1,96$ года), из них 48 мужчин (62%) и 31 женщина (38%), в сравнении с контрольной группой, которую составили 17 практически здоровых добровольцев (11 мужчин (64%) и 6 (35%) женщин, средний возраст $42 \pm 2,1$ года). Верификация ГЭРБ устанавливалась на основании характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического исследования, 24-часового внутрижелудочного рН – мониторинга.

На втором этапе для проведения исследования влияния стандартной терапии с применением ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола и терапии с применением корректора метаболизма NO метионина, все пациенты были случайным образом рандомизированы на 4 группы. В первую группу (I) вошли пациенты с НЭРБ (n=21), которым проводилась стандартная терапия рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Вторую группу (II) составили больные НЭРБ (n=20), которым в дополнение к стандартной терапии рабепразолом был добавлен метионин в дозе 500 мг 3 раза в сутки. В III группу вошли больные ЭРБ (n=19), которым проводилась стандартная терапия рабепразолом по 20 мг 1 раз в сутки, в IV группе пациентов с ЭРБ (n=19) к лечению был добавлен метионин по 500 мг 3 раза в сутки. Лечение проводилось в течение 4 недель.

Для исследования на каждого пациента была заведена специальная карта, которая содержала в себе анкету, включавшую вопросы, касающиеся жалоб, их кратности, степени выраженности, связи с приёмом пищи, перечень сопутствующих заболеваний, вредных привычек, профессию, употребление лекарственных препаратов, а также были заведены дневники наблюдения, в которых отображалась динамика симптомов заболевания на фоне лечения.

Эндоскопическое исследование пищевода проводилось аппаратом фирмы "Olimpus" (Япония) по стандартной методике. Оценивалось состояние слизистой оболочки (СО) пищевода (по классификации Savary-Miller), проходимость, зияние и/или пролапс кардии в пищевод, конфигурация желудка и 12-перстной кишки, состояние их СО.

Изучение интрагастрального рН мы осуществляли с помощью портативного ацидогастрометра "Гастроскан-24" ("Исток-Система", Россия), который автоматически фиксирует рН в течение суток. Исследуемые параметры: рН в диапазоне от 0 до 10 ед. с погрешностью 0.5 ед. Частота регистрации рН в данном приборе составляет один раз в 20 секунд.

Наличие ГЭР устанавливалось на основании увеличения общего числа рефлюксов (более 46 в сутки). Выраженность гастроэзофагеального рефлюкса определяли по следующим показателям: суммарное время с рН менее 4 более 4,5% от общего времени; более 3,5 рефлюксов в течение суток продолжительностью более 5 минут; продолжительность рефлюкса более 9,2 минут; суммарное число рефлюксов за сутки более 46.

Для изучения метаболизма оксида азота у всех обследованных больных и в контрольной группе определяли концентрацию нитритов в плазме крови и суточную (дневная + ночная) экскрецию нитритов с мочой.

Результаты собственных исследований

Результаты клинического обследования больных до начала проведения антирефлюксной терапии

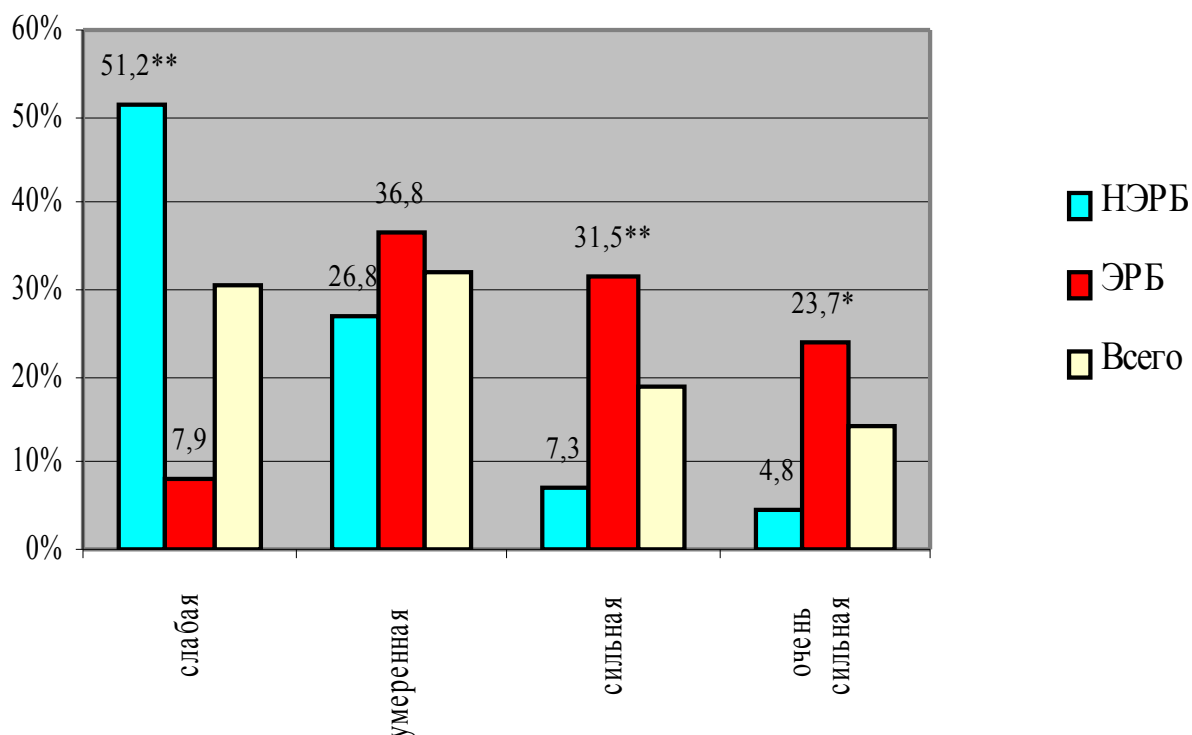
Проведенное обследование больных ГЭРБ до назначения терапии показало, что в клинической картине преобладали жалобы на изжогу, отрыжку, дисфагию и боли за грудиной. Среди больных НЭРБ жалобы на изжогу предъявляли 35 (85%) человек, у 23 (56%) обследованных достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе больных ЭРБ, отмечалась отрыжка кислым, дисфагия беспокоила 6 (14,6%) больных, 4 пациента (9,8%) не предъявляли никаких

жалоб (диагноз им был поставлен на основании выявленного при ЭГДС катарального воспаления в пищеводе).

В группе больных ЭРБ 37 человек (97%) предъявляли жалобы на изжогу. У 12 человек (31,6%) отмечалась отрыжка кислым, дисфагия беспокоила 15 пациентов (39,5%), что достоверно чаще, чем в группе больных НЭРБ ($p < 0,05$). У 9 (23,7%) имел место болевой синдром, у 4 (5%) имелись внепищеводные проявления заболевания (кашель) и 2 пациента (7%) не предъявляли никаких жалоб (диагноз им был поставлен на основании выявленного при ЭГДС эрозивного поражения пищевода).

Отмечено, что у пациентов с НЭРБ преобладала слабая (51,2%) и умеренная (26,8%) изжога, тогда как для больных ЭРБ была более характерна умеренная (36,8%) и сильная (31,5%) симптоматика. Сильную и очень сильную изжогу испытывали 7,3% и 4,8% больных НЭРБ, 7,9% пациентов ЭРБ беспокоила слабая степень данного симптома. Пациенты с НЭРБ испытывали изжогу ежедневно в 68,6% случаев, особенно после еды (70,7%) и лежа (43,9%). Больных с ЭРБ изжога беспокоила ежедневно в 55,3% случаев, в 23,7% случаев очень сильная (рис.1)

Рис. 1. Степень изжоги по шкале Лайкерта у обследованных больных.



Примечание:**-показатель достоверно отличается от показателя в группе сравнения ($p<0,01$); *-показатель достоверно отличается от показателя в группе сравнения ($p<0,05$).

Анализ выраженности изжоги в зависимости от длительности заболевания выявил, что в группах с длительным анамнезом чаще, чем в других группах отмечалась сильная и очень сильная симптоматика (в 53% и 12% случаев при длительности 5-9 лет и в 20% и 80% случаев при длительности заболевания 10 лет и более). Для больных с непродолжительным анамнезом ГЭРБ была более характерна слабая и умеренная степень изжоги (при длительности менее 2 лет в 35% и 47% случаев, при длительности до 4 лет – в 18% и 45% случаев соответственно). Отмечено, что больные с впервые установленным диагнозом чаще, чем в других группах (в 72% случаев) испытывали слабую степень данного симптома (табл.1).

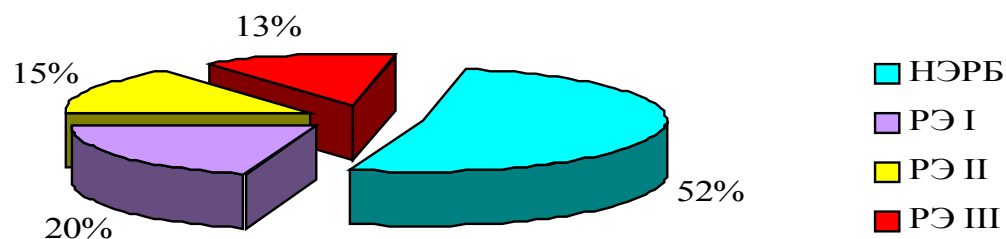
Таблица 1

Выраженность изжоги при различной продолжительности ГЭРБ

Давность Группы	Впервые установлен диагноз	Менее 2 лет	2-4 года	5-9 лет	10 лет и более	Всего
Слабая	13 (72%) [#]	6 (35%) [#]	4 (18%)	1 (6%)	-	24 (30%)
Умеренная	5 (28%)	8 (47%) [#]	10 (45%) [#]	2 (12%)	-	25 (32%)
Сильная	-	3 (17%)	2 (9%)	9 (53%)*	1 (20%)	15 (19%)
Очень сильная	-	-	5 (22%)	2 (12%)	4 (80%)*	11 (14%)

*-показатель достоверно выше, чем при длительности заболевания менее 5 лет ($p<0,05$); [#]-показатель достоверно выше, чем при длительности заболевания более 5 лет ($p<0,05$)

Проведение эндоскопического исследования позволило оценить степень выраженности рефлюкс-эзофагита (РЭ) у пациентов с ГЭРБ. При ЭГДС у 41(51,9%) пациента была выявлена неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 38 (48,1%) пациентов была обнаружена эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) разной степени выраженности по классификации Savary-Miller. У 16 человек



(42,1%) был выявлен РЭ I степени тяжести, у 12(31,6%) – II степени и у 10(26,3%) – III степени тяжести (рис.2).

Рис. 2. Распределение больных по результатам эндоскопического исследования.

Выявлена слабая положительная корреляционная взаимосвязь между выраженностью изжоги и характером эндоскопических изменений пищевода ($r=0,25$, $p<0,05$). Так, у 9 (90%) из 10 больных РЭ III степени отмечена очень сильная степень изжоги, в то время как большая часть пациентов с РЭ I степени (75%) и с РЭ II степени (58,3%) чаще испытывали умеренную симптоматику, слабую степень изжоги отмечали 18,75% пациентов с РЭ I степени и 16,7% больных с РЭ II степени.

При оценке продолжительности болезни и степени повреждения СО пищевода получены следующие данные. Длительность заболевания в группе больных с РЭ III степени тяжести $7,14\pm 1,2$ года, что достоверно больше продолжительности заболевания в группах РЭ I и РЭ II ($2,75\pm 0,7$ года и $5,45\pm 1,0$ лет соответственно).

При эндоскопическом исследовании ГПОД была выявлена у 12 больных НЭРБ (23%), у 25 больных ЭРБ (66%)($p<0,05$), из них у 6 (16%) с РЭ I степени, у 10 (26%) с РЭ II степени и у 9 больных (24%) с РЭ III степени тяжести. Недостаточность кардиального сфинктера имела место у 10 больных НЭРБ (24%) и у 27 больных ЭРБ (71%)($p<0,05$), из них у 9 больных РЭ I степени

(24%), у 8 больных (21%) с РЭ II степени, у 10 больных (26%) с РЭ III степени тяжести. Эти данные подтверждают более значимое участие недостаточности НПС в патогенезе ГЭРБ у пациентов с ЭРБ, чем у пациентов с НЭРБ.

Таблица 2.

Показатели суточного рН-мониторирования при различной степени РЭ

Показатели	РЭ I степени	РЭ II степени	РЭ III степени
Общее время с рН<4 (%) (4,5)	6,6±1,1	6,6±2,1	13,9±2,8*#
Время стоя с рН<4 (%) (8,4)	9,1±0,1	13,0±0,8	15,2±1,0*
Время лежа с рН<4 (%) (3,5)	7,0±0,4	9,0±0,1	11,0±0,6*#
Общее число рефлюксов за сутки (47)	78,0±8,1	97,0±9,2*	115,0±11,1*#
Количество рефлюксов>5мин за сутки (3,5)	4,5±1,7	4,5±1,7	7,0±1,2
Самый длительный рефлюкс (19мин.)	23,0±0,2	37,5±1,6*	59,0±1,1*#
Средняя рН пищевода (6,0-8,0)	5,9±0,1	5,4±0,2	5,1±0,1

*-показатель достоверно отличается от значений при РЭ I

#-показатель достоверно отличается от значений при РЭ II

При проведении 24-часового рН-мониторирования в пищеводе нами были получены следующие данные. У больных контрольной группы показатели практически не отличались от нормальных. У больных НЭРБ было отмечено увеличение общего времени с рН<4 (5,8±1,2), статистически достоверное увеличение общего числа рефлюксов за сутки до 64,0±6,1 (p<0,05), увеличение количества рефлюксов, длящихся более 19 минут (28±9,3). Среднее значение рН пищевода находилось в пределах нормы. У больных ЭРБ было отмечено

достоверное увеличение времени с $\text{pH}<4$ до $9,0\pm 1,9$ ($p<0,05$), увеличение общего числа рефлюксов за сутки до $97,0\pm 9,5$ ($p<0,05$), увеличение продолжительности самого длительного рефлюкса до $39,7\pm 0,9$ мин., отмечено закисление в пищеводе до $5,5\pm 0,1$.

У больных РЭ I степени отмечено изменение всех показателей относительно нормы, определенных в пищеводе при суточной рН-метрии, увеличилось общее количество рефлюксов за сутки (до $78,0\pm 8,1$), произошло незначительное изменение рН в кислую сторону до $5,9\pm 0,1$. У больных РЭ I и II степени было зафиксировано увеличение общего времени с $\text{pH}<4$ ($6,6\pm 1,1$ и $6,6\pm 2,1$). При РЭ II степени общее число рефлюксов увеличилось в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой (до $97,0\pm 9,2$, достоверно при $p<0,05$), рН пищевода стала равной $5,4\pm 0,2$. У больных РЭ III степени отмечено достоверное увеличение общего времени с $\text{pH}<4$ до $13,9\pm 2,8$, увеличение времени стоя и лежа с $\text{pH}<4$ до $15,2 \pm 1,0$ и $11,0\pm 0,6$ соответственно ($p<0,05$). Общее количество рефлюксов достоверно увеличилось до $115,0\pm 11,1$, отмечено закисление в пищеводе до $5,1\pm 0,1$ (табл.2).

Таким образом, с возрастанием степени тяжести ГЭРБ было отмечено увеличение общего времени с внутрипищеводным $\text{pH}<4$, что подтверждает данные литературы о приоритетной значимости экспозиции рефлюксата в нижней трети пищевода в развитии и прогрессировании ГЭРБ. С нарастанием степени эзофагита происходит увеличение количества регистрируемых ГЭР в сутки, сдвиг рН пищевода в кислую сторону.

При анализе результатов рН-метрии в группе НЭРБ отмечена умеренная корреляционная связь выраженности изжоги с общим временем с внутрипищеводным $\text{pH}<4$ ($r=0,32$, $p=0,042$) и с показателем общего числа рефлюксов ($r=0,48$, $p=0,036$). У больных РЭ I-III степени значимой корреляции симптоматики с этим показателем не определялось.

При исследовании уровня метаболитов NO у больных ГЭРБ были получены следующие данные. Уровень нитритов плазмы крови в группе

больных НЭРБ составил $34,07 \pm 1,3$ мкмоль/л, был близок к показателю в контрольной группе - $33,01 \pm 0,9$ мкмоль/л. Отмечены статистически более высокие цифры исходной концентрации нитритов у пациентов с ЭРБ - $44,78 \pm 1,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой и с группой пациентов НЭРБ (табл.3).

Таблица 3.

Концентрация нитритов плазмы крови в группах

Показатель	Контрольная группа	НЭРБ	ЭРБ
Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л	$33,01 \pm 0,9$	$34,07 \pm 1,3$	$44,78 \pm 1,1^{* \#}$

*- показатель достоверно отличается от показателя в контрольной группе ($p < 0,01$), #- показатель достоверно отличается от показателя в группе НЭРБ ($p < 0,05$).

При изучении взаимосвязи концентрации нитритов плазмы крови и степени РЭ отмечены самые высокие уровни показателя в группе больных с РЭ III степени ($49,06 \pm 1,8$ мкмоль/л), что статистически достоверно выше, чем у пациентов с РЭ I степени ($39,47 \pm 2,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$). При РЭ II этот показатель составил $45,02 \pm 1,73$ мкмоль/л, что статистически достоверно отличалось от показателя при РЭ I степени ($p < 0,05$) (табл.4).

Таблица 4

Концентрация азота нитритов плазмы крови при различной степени РЭ

Показатель	РЭ I	РЭ II	РЭ III
Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л	$39,47 \pm 2,3$	$45,02 \pm 1,73^*$	$49,06 \pm 1,8^*$

*- показатель достоверно отличается от показателя при РЭ I степени ($p < 0,05$).

Выявлено нарастание уровня концентрации нитритов с увеличением длительности заболевания. Отмечались достоверные отличия (при $p < 0,05$) от значений у больных с длительностью заболевания 10 лет и более (при НЭРБ концентрация нитритов плазмы составляла $45,14 \pm 2,3$ мкмоль/л, при ЭРБ -

51,53±2,1 мкмоль/л) с уровнем показателя при длительности заболевания менее 2 лет (при НЭРБ - 34,14±2,4 мкмоль/л, при ЭРБ - 38,25±2,3 мкмоль/л) (Табл.5).

Таблица 5

Концентрация нитритов плазмы крови (мкмоль/л) при различной продолжительности ГЭРБ

Группы	менее 2 лет	2-4 года	5-9 лет	10 лет и более
НЭРБ	34,14±2,4	34,7±1,41	41,9±2,8*	45,14±2,3*
ЭРБ	38,25±2,3	42,4±1,1	42,2±2,9	51,53±2,1*

*- показатель достоверно отличается от показателя при длительности заболевания менее 2 лет ($p < 0,05$)

Выявлена умеренная положительная корреляционная связь длительности заболевания и концентрации нитритов плазмы крови у больных НЭРБ ($r=0,46$, $p < 0,05$) и у больных ЭРБ ($r=0,51$, $p < 0,05$).

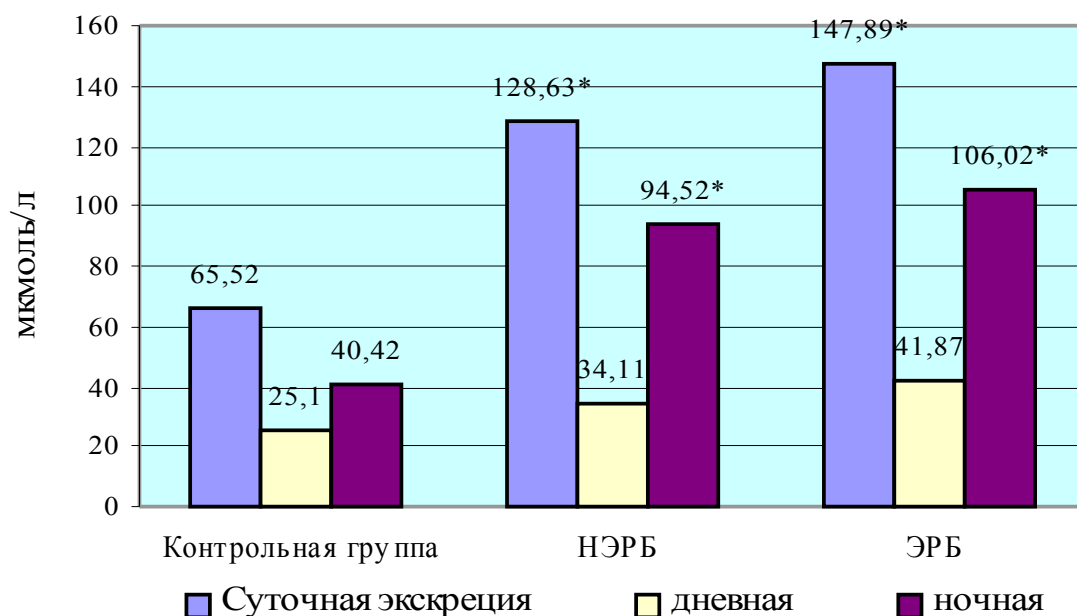


Рис.3. Суточная экскреция нитритов с мочой

У больных НЭРБ и ЭРБ отмечено повышение показателей суточной экскреции нитрит-аниона с мочой по сравнению с контрольной группой. У больных НЭРБ этот показатель был достоверно выше (128,63±6,54 мкмоль/л,

$p < 0,05$), чем в контрольной группе ($62,52 \pm 4,51$ мкмоль/л), преимущественно за счет повышения ночной экскреции ($94,52 \pm 5,51$ мкмоль/л). У больных ЭРБ показатель суточной экскреции был также достоверно выше, чем в контрольной группе и составил $147,89 \pm 8,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$), превышал его в группе НЭРБ, однако это различие было недостоверным. Повышение суточной экскреции нитритов при ЭРБ происходило также преимущественно за счет увеличения ночного выделения ($106,02 \pm 4,84$ мкмоль/л, в контрольной группе – $40,42 \pm 4,12$ мкмоль/л, $p < 0,05$)(рис.3).

При оценке уровня суточного количества нитритов в моче у больных с различной выраженностью РЭ, в группе пациентов с эзофагитом III степени данный показатель превышал аналогичные показатели в группах с менее выраженной эндоскопической картиной заболевания и составил $170,53 \pm 4,02$ мкмоль/сут при РЭ III степени, $159,11 \pm 6,32$ мкмоль/сут при РЭ II степени, $140,64 \pm 5,12$ мкмоль/сут при РЭ I степени. Также отмечено статистически достоверное увеличение ночной экскреции при РЭ III ($119,87 \pm 6,52$ мкмоль/л) в сравнении с ночной экскрецией при РЭ I ($98,22 \pm 7,11$ мкмоль/л, $p < 0,05$)(табл.6).

Таблица 6

Уровень экскреции нитритов с мочой при различной выраженности РЭ

Показатель	РЭ I	РЭ II	РЭ III
Суточная экскреция, мкмоль/сут	$140,64 \pm 6,12$	$159,11 \pm 6,32$	$170,53 \pm 4,02^*$
Дневная экскреция, мкмоль/л	$42,42 \pm 3,02$	$49,06 \pm 5,23$	$50,66 \pm 4,15$
Ночная экскреция, мкмоль/л	$98,22 \pm 7,11$	$110,05 \pm 9,18$	$119,87 \pm 6,52^*$

*- показатель достоверно отличается от показателя в группе с РЭ I ($p < 0,05$).

При длительности болезни 10 и более лет выявлен достоверно более высокий уровень суточного выделения нитритов ($174,47 \pm 5,02$ мкмоль/сут), ночной и дневной экскреции ($114,85 \pm 5,51$ мкмоль/л и $59,62 \pm 4,04$ мкмоль/л) в

сравнении с этими показателями у больных с продолжительностью заболевания менее 2 лет ($63,42 \pm 4,18$ мкмоль/сут - суточная экскреция, $32,96 \pm 5,31$ мкмоль/л – ночная и $30,46 \pm 3,25$ мкмоль/л – дневная экскреция). При длительности заболевания 5-9 лет также отмечены достоверно более высокие уровни суточного выделения нитритов ($120,04 \pm 6,15$ мкмоль/сут) и ночного выделения ($92,72 \pm 6,74$ мкмоль/л) в сравнении с пациентами, у которых длительность заболевания составила меньше 2 лет. В группе больных с длительностью заболевания 2-4 года цифры суточной экскреции также превышали таковые в группе пациентов с наименьшей длительностью болезни и составили $81,09 \pm 7,51$ мкмоль/сут против $63,42 \pm 4,18$ мкмоль/сут (рис.4)

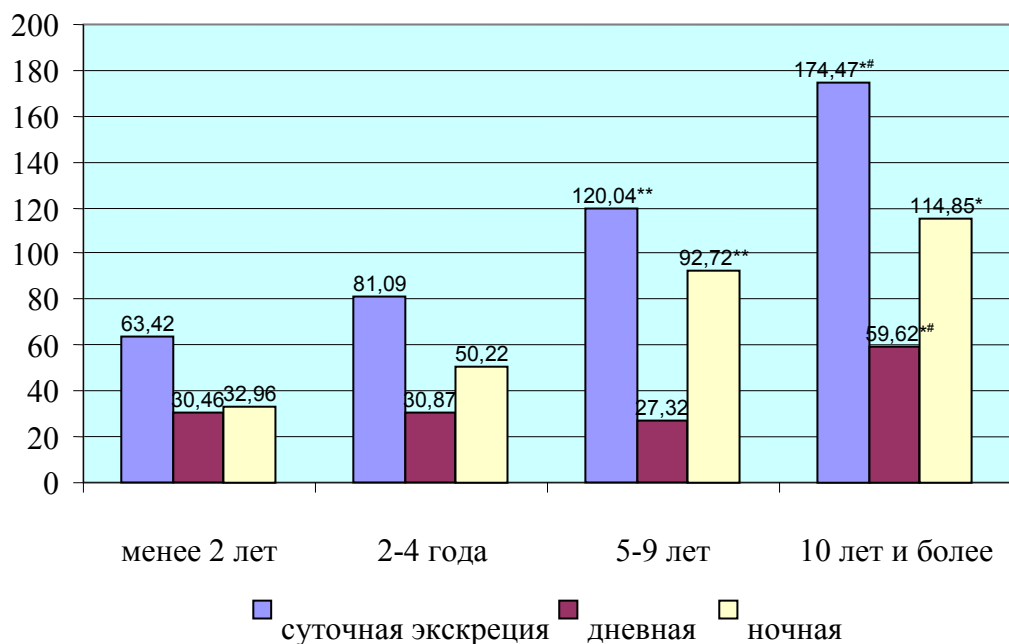


Рис. 4 Экскреция нитритов за сутки при различной длительности заболевания

Примечание: *- показатель достоверно отличается от показателя при длительности заболевания менее 2 лет ($p < 0,01$); ** - показатель достоверно отличается от показателя при длительности заболевания менее 2 лет ($p < 0,05$); # - показатель достоверно отличается от показателя при длительности заболевания 2-4 года ($p < 0,05$)

Таким образом, увеличение суточного выделения нитритов с мочой происходило за счет преимущественного усиления ночной экскреции, в то время как дневное выделение нитритов было сравнимым в группах с продолжительностью заболевания менее 2 лет, 2-4 года и 5-9 лет ($30,46 \pm 3,25$ мкмоль/л, $30,87 \pm 2,5$ мкмоль/л и $27,32 \pm 3,33$ мкмоль/л), и только в группе пациентов с длительностью анамнеза 10 лет и более отмечалось значимое увеличение дневной экскреции ($59,62 \pm 4,04$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Выявлена сильная положительная корреляционная связь суточного выделения нитритов с мочой с длительностью заболевания ($r = 0,75$, $p < 0,01$).

При анализе взаимосвязи показателей экскреции нитритов с выраженностью изжоги умеренная корреляция была выявлена у больных НЭРБ ($r = 0,43$, $p = 0,038$). В этой группе отмечалась наибольшая корреляция суточной экскреции нитритов с показателями суточной рН-метрии: с общим числом рефлюксов и с общим временем с внутрипищеводным $pH < 4$ (соответственно $r = 0,86$, $p = 0,018$ и $r = 0,77$, $p = 0,034$). Среди больных ЭРБ не выявлено корреляционной связи между степенью изжоги и суточной экскрецией нитритов. У больных с эзофагитом III степени выявлена взаимосвязь показателя суточной экскреции с общим временем с внутрипищеводным $pH < 4$ ($r = 0,42$, $p = 0,038$).

Таким образом, повышение суточного выведения нитритов с мочой характерно и для НЭРБ, и для ЭРБ. Отмечена тенденция к увеличению концентрации нитритов с нарастанием степени тяжести РЭ и при увеличении продолжительности заболевания. Наличие выявленных корреляционных связей между показателями метаболизма NO и результатами обследования пациентов позволяют предположить патогенетическую значимость участия NO в развитии и прогрессировании ГЭРБ.

Динамика клинико-инструментальных проявлений ГЭРБ на фоне лечения.

На фоне проведенного лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика в регрессии основных симптомов ГЭРБ. Так, у

пациентов I группы отмечено полное исчезновение изжоги, отрыжка сохранялась у 1 пациента (4,8%). Во II группе больных отмечено исчезновение всех беспокоящих симптомов. В III группе больных изжога сохранялась у 1 пациента (5%), у 2 пациентов (13,5%) сохранялась отрыжка, однако значительно реже, чем до лечения, дисфагия продолжала беспокоить 2 больных (13,5%). В IV группе у 1 (5%) пациента отмечено сохранение изжоги, у 1(5%) - отрыжки, у 2 (10,5%) - дисфагии. Внепищеводные проявления заболевания, беспокоившие 2 больных (10%) III и 2 больных (10%) IV групп купировались полностью.

При изучении динамики изжоги по дневникам пациентов получены следующие данные: на 1-е сутки в I группе изжога купировалась у 15% больных, во II группе – у 20% больных, в III группе – у 11 % больных и в IV группе – у 16% больных. На 3-и сутки данные показатели составили 36%, 50%, 55% и 58% соответственно. На 7-е сутки – 55%, 64%, 60% и 68% соответственно. На 14-е сутки – 76%, 76%, 81% и 88% соответственно. На 28-е сутки – 100%, 100%, 90% и 95% соответственно. Таким образом, более быстрое купирование изжоги отмечено во II группе ($6,8 \pm 1,4$ дня), в первой группе этот показатель составил $7,1 \pm 1,8$ дня. В III группе пациентов купирование симптома изжоги наступало в среднем через $14,7 \pm 2,3$ дня, в IV группе - через $12,4 \pm 2,1$ дня.

При оценке изменений эндоскопической картины через 4 недели после первичного обследования положительная динамика отмечена во всех группах больных. Однако значимых различий по эндоскопической картине в этих группах не выявлено: исчезновение катарального эзофагита (0 степень по классификации Savary-Miller) в I группе отмечено у 18 пациентов (100%), во II группе – у 17 человек (100%). В III группе отмечена полная эпителизация эрозий у 9 (48%) пациентов, катаральное воспаление сохранялось у 3 человек (16%), уменьшение количества эрозий и распространенности поражения (уменьшение степени РЭ) наблюдалось у 6 (32%) больных. В IV группе полная эпителизация эрозий отмечена у 10 больных (52%), симптомы воспаления СО

пищевода сохранялись у 2 пациентов (10%), уменьшение количества эрозий и степени эзофагита наблюдалось у 7 человек (36%)

Таким образом, дополнение метионина к базисной терапии ГЭРБ не приводило в сравнении с монотерапией рабепразолом к значительному улучшению эндоскопической картины заболевания при ее оценке после четырехнедельного курса лечения.

При оценке показателей 24-часовой рН-метрии после проведенного лечения положительная динамика отмечена во всех группах. В то же время у больных, получавших дополнительно к базисной терапии метионин, динамика показателей рН-метрии была более выраженной и значимой в сравнении с исходными данными. У больных II группы, где к лечению был добавлен метионин, статистически значимым ($p < 0,05$) было уменьшение времени лежачего с $pH < 4$ ($1,4 \pm 0,2$ %, в I группе $3,5 \pm 0,2$ %), общего числа рефлюксов за сутки ($11,0 \pm 2,0$ против $21,7 \pm 1,8$), количества рефлюксов, длительностью более 5 минут ($0,4 \pm 0,1$, $1,5 \pm 0,3$ в I группе), времени наиболее продолжительного рефлюкса ($13,4 \pm 1,4$ мин., в I группе $18 \pm 0,5$ мин.).

У больных ЭРБ в группе с дополнительным включением метионина (IV) по сравнению с III группой, где лечение проводилось только рабепразолом, статистически значимым ($p < 0,05$) было уменьшение времени лежачего с внутрипищеводным $pH < 4$ ($2,1 \pm 0,6$ %, в контрольной группе $3,7 \pm 0,4$ %), уменьшение общего числа рефлюксов за сутки ($14,5 \pm 3,1$ %, в III группе $34,1 \pm 3,7$ %), количества рефлюксов, длительностью более 5 минут ($0,6 \pm 0,2$, в III группе $3,0 \pm 0,4$), уменьшение времени самого длительного рефлюкса до $3,6 \pm 1,4$ минут (в III группе - до $19,5 \pm 2,3$ минут, $p < 0,01$).

При изучении уровня нитритов в плазме крови после проведенной терапии во всех группах отмечена тенденция к его снижению, в I до $31,02 \pm 1,36$ мкмоль/л, во II - до $30,71 \pm 1,51$ мкмоль/л, в III - до $33,3 \pm 0,85$ мкмоль/л и в IV группе до $30,1 \pm 1,21$ мкмоль/л. Достоверность снижения концентрации плазменного уровня нитритов отмечена в I, III и IV группах ($p < 0,05$) (рис.5).

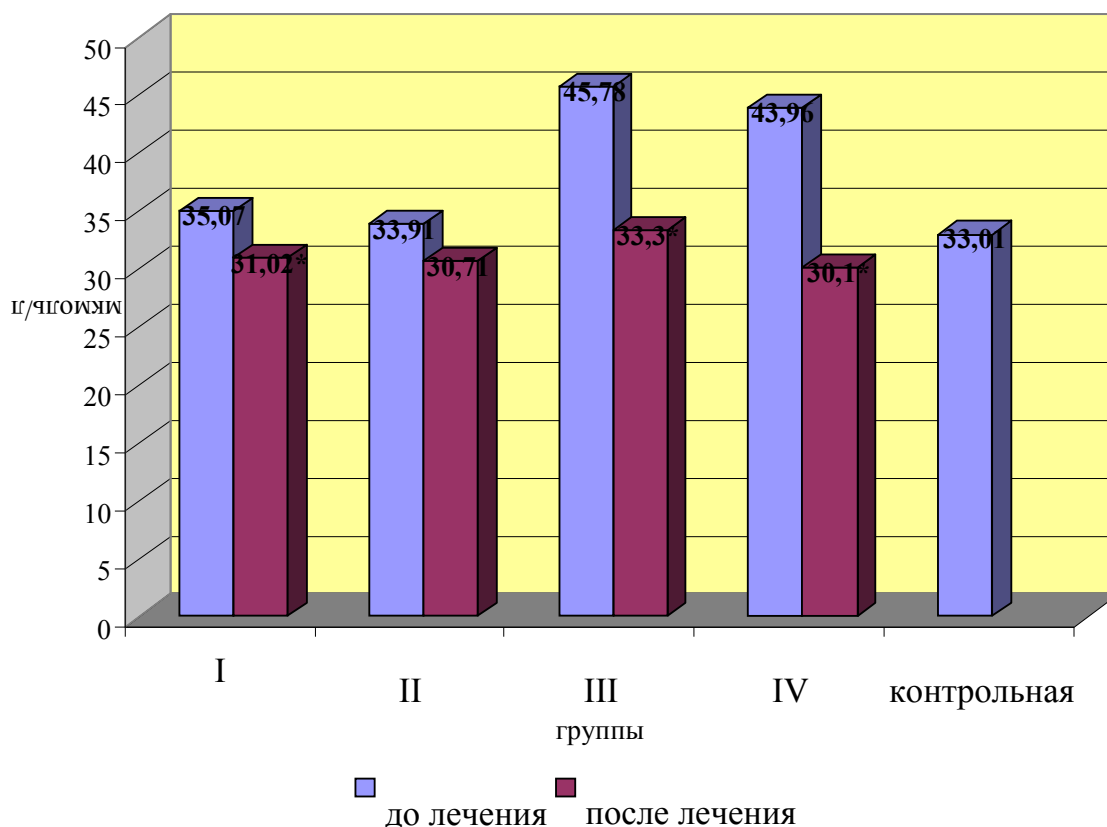


Рис.5. Динамика уровня нитритов плазмы крови в обследованных группах до и после лечения (мкмоль/л).

Примечание: *-показатель достоверно отличается от исходных значений группы ($p < 0,05$).

При сравнении динамики уровня нитритов плазмы отмечено достоверно более выраженное снижение этого показателя у пациентов с ЭРБ в IV группе (с использованием метионина) по сравнению с III, где лечение проводилось только рабепразолом ($30,1 \pm 1,21$ мкмоль/л против $33,3 \pm 0,85$ мкмоль/л). В группе НЭРБ также отмечено более выраженное уменьшение плазменного уровня нитритов, однако, статистически недостоверное (во II группе с применением метионина этот показатель составил $30,71 \pm 1,51$ мкмоль/л, а в I группе (рабепразол) - $31,02 \pm 1,36$ мкмоль/л).

Из полученных данных можно сделать вывод о влиянии ИПП рабепразола на продукцию NO и у больных НЭРБ, и в большей степени у больных ЭРБ. Дополнительное включение в схему лечения метионина способствует более значимому снижению плазменного уровня нитритов, особенно у больных эрозивными формами болезни.

При проведении корреляционного анализа между динамикой концентрации плазменного уровня нитритов и показателями суточной рН-метрии выявлена зависимость снижения нитритов и уменьшения показателя общего количества рефлюксов ($r=0,462$, $p<0,05$).

При оценке динамики суточного выделения нитритов с мочой выявлено достоверное снижение уровня этого показателя в сравнении с исходными значениями во всех группах. В I группе суточная экскреция снизилась до $76,51\pm 6,52$ мкмоль/л. Во II группе больных этот показатель составил $60,67\pm 5,26$ мкмоль/л, в III - $78,22\pm 7,33$ мкмоль/л и $69,01\pm 8,06$ мкмоль/л в IV группе пациентов.

Таблица 7

Динамика экскреции нитритов с мочой у больных НЭРБ на фоне терапии

	I	I	II	II	
Экскреция, мкмоль/л	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	Контрольная группа
Суточная	$129,49\pm 6,09$	$76,51\pm 6,52^*$	$127,51\pm 8,02$	$60,67\pm 5,26^*$	$65,52\pm 4,51$
Дневная	$39,28\pm 7,51$	$23,71\pm 9,24$	$29,28\pm 6,34$	$22,24\pm 16,11$	$25,1\pm 3,82$
Ночная	$90,21\pm 9,25$	$54,8\pm 7,06^*$	$98,23\pm 6,65$	$37,43\pm 6,56^*$	$40,42\pm 4,12$

Примечание: *-показатель достоверно отличается от исходного значения группы при $p<0,05$ ** -показатель достоверно отличается от исходного значения группы при $p<0,01$

Таблица 8

Динамика экскреции нитритов с мочой у больных ЭРБ на фоне терапии

	III	III	IV	IV	
Экскр., мкмоль/л	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	Контр. группа
Суточная	$145,24\pm 8,13$	$78,22\pm 7,33^{**}$	$147,76\pm 6,91$	$69,01\pm 8,06^{**}$	$65,52\pm 4,51$
Дневная	$54,02\pm 8,33$	$28,26\pm 10,25$	$53,04\pm 5,72$	$27,32\pm 7,13^*$	$25,1\pm 3,82$
Ночная	$91,22\pm 5,55$	$49,96\pm 7,51^*$	$94,72\pm 7,12$	$41,69\pm 6,06^*$	$40,42\pm 4,12$

Примечание: *-показатель достоверно отличается от исходного значения группы при $p<0,05$ ** -показатель достоверно отличается от исходного значения группы при $p<0,01$

Отмечено достоверно значимое снижение показателей ночной экскреции во всех группах ($54,8 \pm 7,06$ мкмоль/л и $37,43 \pm 6,56$ мкмоль/л в I и II, при $p < 0,05$, $49,96 \pm 7,51$ мкмоль/л и $41,69 \pm 6,06$ мкмоль/л в III и IV группах, при $p < 0,01$). Уровень дневной экскреции на фоне проводимой терапии также стал ниже во всех группах и составил $23,71 \pm 18,24$ мкмоль/л, $22,24 \pm 16,11$ мкмоль/л, $28,26 \pm 10,25$ мкмоль/л и $27,32 \pm 12,13$ мкмоль/л соответственно (табл.7, 8)

Таким образом, рабепразол влиял на динамику суточной экскреции нитритов с мочой, особенно при ЭРБ. Выявлено, что применение комплексной терапии приводило к нормализации показателей суточного выделения нитритов с мочой, особенно у больных ЭРБ.

При анализе зависимости показателей суточной рН-метрии и динамики экскреции нитрит-аниона, выявлена умеренная взаимосвязь степени снижения суточной экскреции нитритов с динамикой общего времени с внутрипищеводным $pH < 4$ ($r = 0,64$, $p = 0,034$). Корреляция динамики ночного выделения нитритов со степенью изменения показателя времени $pH < 4$ в горизонтальном положении была более существенной ($r = 0,86$, $p = 0,032$).

Полученные данные показывают, что ИПП рабепразол вызывает снижение продуктов метаболизма оксида азота и в крови, и в моче у всех пациентов ГЭРБ, что позволяет предположить существенное значение фактора кислотозависимости в развитии нарушений метаболизма NO. Динамическое исследование клинико-инструментальных показателей на фоне использования комплексной терапии с добавлением метионина свидетельствует об их более существенном изменении по сравнению с аналогичными показателями у лиц, получавших только антисекреторную терапию.

Выводы.

1. У пациентов с НЭРБ и ЭРБ возрастает синтез оксида азота, метаболиты которого выявляются в повышенном количестве в крови и в моче. Выявлена прямая взаимосвязь показателей метаболизма оксида азота с длительностью заболевания, выраженностью клинических

проявлений ГЭРБ и степенью повреждения слизистой оболочки пищевода, что подтверждает участие оксида азота в патогенезе заболевания.

2. Наиболее выраженные изменения метаболизма оксида азота характерны для больных ЭРБ, что проявляется достоверно более высокой концентрацией плазменного уровня нитритов и их суточного выделения с мочой. Данная взаимосвязь свидетельствует о роли оксида азота в формировании эрозивных повреждений пищевода.
3. Рабепразол достоверно ($p < 0,05$) снижает концентрацию уровня нитритов плазмы крови и их суточное выделение с мочой.
4. Применение метионина в комплексной терапии больных НЭРБ и ЭРБ приводит к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению показателей патологического гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточной внутрипищеводной рН-метрии.

Практические рекомендации

1. Для повышения качества диагностики и выявления особенностей клинического течения ГЭРБ наряду с использованием традиционных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования целесообразно проводить анализ показателей метаболизма оксида азота (определение уровня нитритов плазмы крови и мочи) и коррекцию обмена оксида азота.
2. При лечении больных ГЭРБ наряду с препаратами традиционной терапии в состав лечебного комплекса следует включать корректоры метаболизма оксида азота (например, метионин в дозе 500 мг 3 раза в день в течение четырех недель). Показанием для назначения этих препаратов является высокий уровень плазменного уровня нитритов и их суточного выделения с мочой.
3. При анализе особенностей клинического течения заболевания у пациентов с ГЭРБ для контроля эффективности терапии целесообразно оценивать

динамику показателей метаболизма оксида азота и ее связь с результатами клинико-инструментального обследования.

Список используемых сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИПП – ингибитор протонной помпы

NANC – неадренергическая нехолинергическая иннервация

NO – оксид азота

NOS – синтаза оксида азота

НПС – нижний пищеводный сфинктер

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

СО – слизистая оболочка

РЭ – рефлюкс-эзофагит

ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

Список опубликованных работ

1. Маев И.В., Казюлин А.Н., Бусарова Г.А., Черемушкина Н.В., Мотузова Е.В. // Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** - 2006. – Приложение №28. – Том XVI. – № 5. - С 8.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Мотузова Е.В., Черемушкина Н.В., Голубев Н.Н. // Сравнительная оценка использования ингибиторов протонной помпы в терапии неэрозивной рефлюксной болезни // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** - 2006. – Приложение №28. – Том XVI. – № 5. - С 9.
3. Маев И.В., Трухманов А.С., Малышев И.Ю., Черемушкина Н.В. // Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.**- 2007.- №6 – с.11-16

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/