

УДК 616.329-008.6-018.74:616.441-008.64

**Т.В. Рева**

*Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. О.С. Хухліна) ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці*

## **ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБИ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ**

**Резюме.** В роботі проводиться аналіз змін функціонального стану ендотелію за рахунок визначення вмісту метаболітів NO у сироватці хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу при супутньому гіпотиреозі та без нього. А також вивчається зв'язок між рівнем NO та рівнем гормонів щитоподібної залози.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпотиреоз, функціональний стан ендотелію.

NO – ендотелій-залежний релаксуючий фактор, один із важливих регуляторів судинного тонуусу і передачі нервових імпульсів, забезпечує захист слизової оболонки травного каналу, моторику і секрецію [1]. Він синтезується із L-аргініну внаслідок дії P450-подібних ферментів, названих NO-синтезазами (NOS). Відомо три їх форми: ендотеліальна (eNOS), нейрональна (nNOS) та індукцйбельна (iNOS), перші дві ізоформи є конститутивними [2].

NO – короткоживуча молекула, час півжиття якої не перевищує 30 с, після чого він перетворюється у нітрити. Виробляється різними типами клітин: ендотеліоцитами, епітеліоцитами, мезангіоцитами, міозитами, лімфоцитами, нейтрофілами, гепатоцитами, опасистими клітинами та ін. [3].

Моноксид нітрогену володіє унікальними особливостями, залежно від ситуації він може бути як антиоксидантом, так і оксидантом. Його негативна дія проявляється у тому разі, коли сумарна кількість або різко знижується, або зростає, що призводить у подальшому до функціональних і структурних порушень органу [1]. За даними О.М. Драпкіної та ін. [4], середній вміст нітритів/нітратів у крові здорових людей становить близько 10 мкмоль, а у сечі – 50 мкмоль. Необхідно відмітити, що концентрація у крові нітритів/нітратів підвищується при збільшенні рівня естрогенемії, а також вміст метаболітів NO може хйбно підвищуватись внаслідок дієти та медикаментів, що містять азотисті продукти. Основним джерелом нітратів є термічно оброблене м'ясо, риба, листові овочі, маринади, вино, пиво, ковбаси, копченості [5].

Наявні експериментальні дані про вплив NO на розвиток моторних порушень тонуусу нижнього стравохідного замикача (НСЗ) [6, 7]. Доведено, що розслаблення стравоходу і НСЗ здійснюється за рахунок неадренергічної нехолінергічної іннервації (NANS), де NO – основний медіатор, який вивільняється із NANS-нейронів міжм'язового сплетіння [8, 9]. Стимуляція нейронів супроводжується збільшенням активності NOS і виділенням NO. Проникаючи у м'язовий шар, NO зв'язується із гемовою групою ферменту гуанілатциклази, яка відповідає за синтез вторинного месенджера – циклічного гуанозин-3,5-монофосфату (цГМФ). Активність гладкої мускулатури прямопропорційна концентрації цитозольного кільця [10], а збільшення його рівня сприяє з'єднанню ниток актину та міозину, що забезпечує скорочення м'язового волокна. Активація гуанілатциклази призводить до збільшення вмісту цГМФ, який знижує рівень внутрішньоклітинного кальцію, що у подальшому призводить до розслаблення НСЗ. Гіперпродукція NO сприяє розвитку стійкої релаксації НСЗ та збільшенню кількості та тривалості шлунково-стравохідного рефлюксу.

**Мета дослідження:** з'ясувати роль NO у патогенезі гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) на тлі зниженої функції щитоподібної залози та встановити ймовірні механізми прогресування цих захворювань і, у подальшому, розробити шляхи корекції виявлених порушень.

**Матеріал і методи.** Обстежено 120 осіб, яких було розподілено на 3 групи: перша – основна (65 хворих), в яку ввійшли пацієнти з поєднанням

ГЕРХ та гіпотиреозу. Друга група пацієнти на ГЕРХ без патології щитоподібної залози (25 пацієнтів). В третю групу ввійшли практично здорові особи (ПЗО) (30 пацієнтів).

Аналіз правильності розподілу в досліджених групах хворих засвідчив, що показники коефіцієнтів асиметрії та ексцесу значно вирізнялися від 0 в основній групі та серед хворих на ГЕРХ, у той же час коефіцієнт дисперсії (не перевищує 0,2) та коефіцієнт Шапіро-Уїлка (наближається до 1) засвідчують правильність розподілу хворих у групах дослідження та про відсутність значних підтверджень проти нормальності.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом метаболітів NO. Про вміст NO в сироватці крові судили за вмістом суми кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (нітрати+нітри) при застосуванні реактиву Гріса.

Результати проведеного дослідження показали (таблиця), що у 100% обстежених хворих на ГЕРХ було встановлено вірогідну ендотеліальну дисфункцію.

Таблиця

#### Показники функціонального стану ендотелію у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із гіпотиреозом (X±m, Me, As, Es, COD, W)

Показник	ПЗО (n=30)	Основна група (n=65)	Хворі на ГЕРХ (n=25)
Стабільні метаболіти	14,48±0,53	20,24±0,21*	19,73±0,31*
NO (NO <sub>2</sub> , NO <sub>3</sub> ), мкмоль/л	13,75	20,04	19,81
	0,083	-0,75	0,419
	1,615	4,65	2,68
	0,188	0,067	0,059
	0,93	0,95	0,95

Примітка: \* – вірогідна різниця щодо групи практично здорових осіб (p<0,001).

У пацієнтів основної, контрольної груп було встановлено вірогідне підвищення показників NO в крові – відповідно до 20,24±0,21 (на 39,8%) та

20,65±0,36 (на 42,6%) (p<0,001) порівняно з показником у ПЗО (14,48±0,53). У хворих на ГЕРХ без зміни функції щитоподібної залози також спостерігалось істотне зростання вмісту NO у крові (на 36,3%, p<0,001) порівняно з групою ПЗО. Було також встановлено, що інтенсивність нітрозитивного стресу у всіх групах хворих зростала із збільшенням інтенсивності запального процесу у слизовій оболонці стравоходу у хворих на ГЕРХ із рефлюкс-езофагітом. Також слід зазначити, що у переважній більшості хворих на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу кількість стабільних метаболітів NO був більшим при наявності лужного рефлюксу.

Унаслідок проведеного кореляційного аналізу нами встановлено наявність зворотного зв'язку між вмістом NO та вільного T<sub>4</sub> (r=-0,531, p<0,05); вмістом NO та вільного T<sub>3</sub> (r=-0,479, p<0,05); прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ТТГ та NO (r=0,647, p<0,05) у обстежених хворих.

Патологічна гіперпродукція NO лейкоцитами внаслідок запального процесу слизової оболонки стравоходу сприяла активації нітрозитивного стресу та розвитку генералізованої венозної дилатації, що призвело до зниження функції НСЗ, зростанню набряку слизової оболонки стравоходу та прогресування ГЕРХ на тлі гіпотиреозу.

**Висновки.** 1. Проведені дослідження вказують на істотну розбалансованість показників функціонального стану ендотелію із формуванням ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та гіпотиреозу. 2. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та NO (r=0,647, p<0,05), а також виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вільного T<sub>3</sub> (r=-0,479, p<0,05) і T<sub>4</sub> (r=-0,531, p<0,05) та NO.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробити шляхи корекції ендотеліальної дисфункції та змін тиреоїдного гомеостазу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу зі зниженою функцією щитоподібної залози.

#### Список використаної літератури

1. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в етиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников // Эксперимент. и клин. гастроэнтеролог. – 2005. – № 2. – С. 4-11.
2. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А.Н. Корж // Международ. мед. ж. – 2003. – № 1. – С. 130-134.
3. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer [et al.] // Pharmacol. Rev. – 1991. – V. 43, № 1. – P. 109-142.
4. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / О.М. Драпкина, О.О. Задорожная, В.Т. Ивашкин // Клин. мед. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 19-23.
5. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клин. лаборат. диагн. – 2005. – № 6. – С. 15-17.
6. Чепур С.В. Подходы к клинической оценке состояния нитрооксидергической системы у боль-

ных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.В. Ченур, В.Н. Стариков, О.А. Саблин // Эксперимент. и клин. гастроэнтеролог. – 2003. – № 1. – С. 116. 7. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans / J.W. Konturec, P. Thor, A. Lukashyk [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 1997. – V. 131, № 2. – P. 201-209. 8. Tanahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract / T. Tanahashi // J. Gastroenterol. – 2003. – V. 38, № 5. – P. 421-430. 9. Tomita R. Relationship between nitric oxide and non-adrenergic non-cholinergic inhibitory nerves in human lower esophageal sphincter / R. Tomita, Y. Kurosu, K. Munakata // J. Gastroenterol. – 1996. – V. 91, № 1. – P. 65-74. 10. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных состояний / П.П. Голиков. – М.: Медпрактика, 2004. – С. 6-19.

**ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ГИПОТИРЕОЗА.**

**Резюме.** В исследовании проводится анализ изменений функционального состояния эндотелия путём определения содержания метаболитов NO в сыворотке крови у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с гипотиреозом и без него. Изучается взаимосвязь между уровнем NO и уровнем гормонов щитовидной железы.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипотиреоз, функциональное состояние эндотелия.

**CHANGES OF ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE IN COMBINATION WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND HYPOTHYROIDISM**

**Abstract.** The study analyzes changes of the endothelial functional state by means of determination of NO metabolites in the blood serum of patients with gastroesophageal reflux disease combined with hypothyroidism and without it. The relationship between the level of NO and the level of thyroid hormones is studied.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, hypothyroidism, endothelial function.

Bukovininn State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 20.04.2015 р.  
Рецензент – проф. Федів О.І. (Чернівці)