

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ У БОЛЬНЫХ С ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Эседов Э. М., Абасова А. С.

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

Абасова Альбина Серажудиновна

E-mail: spodwijnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение содержания оксида азота (NO) в желудочном соке при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной зоны.

Материалы и методы: обследовано 105 больных: 56 — хроническим неатрофическим (антральным) гастритом (ХНГ) и 49 — язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). В качестве контроля исследовано 25 здоровых лиц.

Результаты: установлено, что при обострении ХНГ и ЯБДПК отмечается повышение концентрации NO в желудочном соке. Причем, у пациентов ХНГ с ликвидацией *Helicobacter pylori* и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка уровень NO снижается до контрольных значений, а у пациентов ЯБ в фазу ремиссии уровень его, хотя и снижается заметно, но остается выше нормы. У пациентов ЯБДПК наблюдается изменение содержания NO не только в зависимости от фазы, но и характера течения заболевания. При рецидивирующем течении ЯБ показатель NO в желудочном соке достоверно выше, чем при впервые выявленном деструктивном процессе в слизистой оболочке.

Заключение: проведенные исследования показывают, что хеликобактерная инфекция стимулирует метаболизм NO в СО желудка. Возрастание уровня NO можно расценивать как защитную реакцию в ответ на персистенцию HP.

Ключевые слова: оксид азота, желудочный сок, хеликобактер — ассоциированные заболевания.

SUMMARY

The aim of the study was to examine dynamics of the content of nitric oxide (NO) in gastric juice in Helicobacter-associated gastroduodenal diseases.

Materials and Methods: 105 patients were examined: 56 — with chronic non-atrophic (antral) gastritis (CNG) and 49 — duodenal ulcer (DU). 25 healthy individuals were studied as control.

Results: It was found that NO concentration increases in gastric juice at the exacerbation of CNG and DU. Moreover, in patients with CNG with the elimination of *Helicobacter pylori* and inflammatory activity in the gastric mucosa, NO levels decrease to control values, and in DU patients in remission phase the level of it is markedly reducing, but remains higher than normal.

The NO content changes, depending not only on a phase, but also character of a course of a disease, are observed at patients with Duodenal ulcer. At recurrent course UD index of NO in the gastric juice was significantly higher than in newly diagnosed destructive process in the mucosa.

Conclusion: The carried out research show that *H. pylori* infection stimulates the metabolism of NO in the gastric CO. The Increase in the levels of NO can be regarded as a protective reaction in response to the persistence of HP.

Keywords: nitric oxide, gastric acid, *Helicobacter pylori*, associated, disease.



ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении *Helicobacter pylori* (HP) ассоциированных заболеваний, инфицированность HP и ее рецидивирующее течение обуславливают рост числа больных с кислотозависимой патологией желудка и двенадцатиперстной кишки, что, возможно, связано с воспалительным процессом в слизистой оболочке (СО) желудка. Одним из значимых составляющих воспалительной реакции как биологического явления является оксид азота (NO). NO, обладая универсальными физиологическими свойствами, вместе с тем участвует в развитии и течении любой формы воспаления.

NO регулирует моторику пищеварительного тракта, желудочную секрецию, микроциркуляцию, стимулирует секрецию слизи и в физиологических условиях оказывает цитопротективное действие [1]. NO является главным ингибиторным медиатором, определяющим расслабление гладкой мускулатуры пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок, сфинктера Одди, а также участвует в дуоденальной секреции бикарбонатов [2]. Вступая в связь с кислородом, NO образует пероксинитрит и принимает участие в формировании воспалительных процессов в желудке, поджелудочной железе и кишечнике. Негативное действие содержания NO начинает проявляться, когда его суммарная концентрация либо резко снижается, либо возрастает, приводя к функциональному и структурному повреждению органа [3]. Полиморфизм проявлений его действия связан с присутствием в пищеварительной системе различных форм NO-синтаз. Образование NO катализируется тремя основными изоформами фермента NOS: двумя конститутивными (нейрональной — pNOS и эндотелиальной — eNOS) и одной индуцибельной — iNOS [14, 15, 16, 17].

Каждая из них генерирует NO с помощью общих и, в то же время, отличающихся механизмов. Конститутивные изоферменты являются Ca^{2+} -зависимыми и синтезируют NO в сравнительно небольших («физиологических») количествах непрерывно (базально или стимулировано), в основном за счет влияния на цитозольный фермент гуанилатциклазу, синтезирует цГМФ, являющийся активным внутриклеточным мессенджером, который регулирует работу мембранных ионных каналов, активность цАМФ, процессы фосфорилирования белков, приводящие к эффекторным функциям: вазодилатации, ингибированию неадренергической нехолинергической релаксации гладких мышц, подавлению агрегации тромбоцитов [15, 18, 20]. В отличие от конститутивных изоформ, активность индуцибельной формы NOS не зависит от Ca^{2+} . Обычно она не присутствует постоянно в клетках, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в течение длительного времени (часы, дни) в количествах, превышающих в тысячи раз те, которые синтезируются конститутивными

NOS. Генерация NO, связанная с iNOS, осуществляется многими клетками организма, в том числе макрофагами и эпителием, в ответ на воздействие микроорганизмов, цитокинов и ряда других активирующих факторов. Ими вырабатываются значительные (микромольные) количества NO, обладающего в данном случае провоспалительным и повреждающим действием, причем эффект зависит от продуцируемого количества NO [15, 19, 20].

Конечными продуктами метаболизма NO являются нитраты и нитриты; по их определению судят об обмене NO [4].

Имеющиеся в литературе данные о функциональной активности NO у больных с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта базируются преимущественно на результатах исследований конечных продуктов метаболизма (нитратов и нитритов) в сыворотке крови [5, 6, 7]. Между тем, очевидна ограниченность получаемой информации о состоянии NO при исследовании его в крови, поскольку при вышеуказанных заболеваниях подобные сдвиги могут быть обусловлены многими факторами, в частности, наличием сопутствующей патологии других органов и систем организма. В этой связи представляет значительный клинический интерес изучение уровня NO непосредственно в желудочном соке при кислотозависимых и хеликобактер-ассоциированных заболеваниях для оценки выраженности патологического процесса и эффективности проводимой терапии. Концентрация NO в желудочном соке при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, помимо инфекционных и метаболических факторов, также обусловлена воспалением СО. Подобные исследования в клинике в доступной литературе мы не нашли.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания NO в желудочном соке при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной зоны до и в конце курсового лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 105 больных: 56 — хроническим неатрофическим (антральным) гастритом (ХНГ) и 49 — язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и одобрено местным этическим комитетом. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Возраст больных от 19 до 52 лет. Мужчин — 59, женщин — 46.

Продолжительность анамнеза заболевания в группах больных ХНГ и ЯБДПК составила соответственно 2–5 и 4–8 лет. Среди больных ЯБДПК 25 были с впервые выявленной язвенной болезнью, 19 — имели рецидивирующее течение и 5 — непрерывно рецидивирующее течение. Содержание хлористоводородной кислоты в желудочном соке определяли фракционным методом после стимуляции гистамином. Для верификации ХНГ было проведено гистологическое исследование биоптатов СО, взятых из антрального отдела, тела и дна желудка при эзофагогастродуоденоскопии.

Наличие и степень инфицированности *HP* СО желудка определяли гистобактериоскопически. По выраженности обсеменения СО *HP* выделяли три степени: слабая степень — до 20 микробных тел в поле зрения; средняя степень — до 50 микробных тел в поле зрения; высокая степень — более 50 микробных тел в поле зрения. У больных ХНГ высокую степень обсемененности *HP* выявили у 16 (32,6%), умеренную — у 18 (34,7%) и слабую степень — у 22 (32,6%), у больных ЯБДПК — соответственно у 16 (32,6%), у 17 (34,7%) и у 16 (32,6%) пациентов.

Степень воспалительного процесса в СО желудка у пациентов ХНГ оценивали также с помощью критериев, предложенных Л. И. Аруиным [8]: при 1-й степени имеется умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки СО; при 2-й она более демонстративная и захватывает, помимо собственной пластинки, эпителий; при 3-й степени, наряду с выраженной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия, определяются микроэрозии. У больных ХНГ 1-я, 2-я и 3-я степени выраженности воспалительного процесса в СО констатированы соответственно у 17 (30,4%), 16 (28,5%) и 23 (41,4%) пациентов.

С учетом выше отмеченного мы в своей работе сочли целесообразным оценить в сравнительном аспекте эффективность 3 схем терапии, включающих один ингибитор желудочной секреции и два антихеликобактерных препарата: 1) ранитидин + кларитромицин + амоксициллин; 2) омепразол + кларитромицин + метронидазол; 3) омепразол + кларитромицин + амоксициллин.

В зависимости от применяемого лечения мы разделили больных на 3 подгруппы.

В 1-ю подгруппу включили 31 больного (16 — с ХНГ, 15 — с ЯБ ДПК). Эти больные получали ранитидин (блокатор H₂-гистаминовых рецепторов) по 150 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней, кларитромицин (антибактериальный препарат) по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин (антибактериальный препарат) по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Во 2-ю подгруппу вошли 37 больных (20 — с ХНГ, 17 — с ЯБ ДПК), которым давали омепразол (ингибитор протонной помпы) по 20 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол (антибактериальный препарат) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

3-ю подгруппу составили 37 больных (20 — с ХНГ, 17 — с ЯБ ДПК). Больным этой группы назначили омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Желудочный сок для определения в нем NO брали натощак через 12 часов после последнего приема пищи. Уровень содержания NO в желудочном соке оценивали по концентрации стабильных конечных метаболитов его с помощью реакции Гриса (9).

В качестве контроля исследовано 25 здоровых лиц в возрасте от 20 до 53 лет. Мужчин — 14, женщин — 11. Уровень NO в желудочном соке в контрольной группе составил 3,34 ± 0,17 мг/л.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета программы «Биостат». Значимость различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения ± стандартной ошибки среднего значения, оценивали по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия считали при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХНГ активность воспаления в СО желудка коррелировала со степенью обсемененности *HP*. При высокой степени обсемененности СО у 63,6% больных выявлена 3-я степень, у 27,3% — 2-я степень и лишь у 9,1% — 1-я степень активности гастрита, при средней степени обсемененности бактериями 3-я, 2-я и 1-я степени активности выявлены соответственно у 38,9%, 33,3% и 27,7% больных и при слабой степени — соответственно у 12,5%, 25,0% и 62,5% больных. В целом, у 40 больных (71,4%) с *HP*-ассоциированным хроническим гастритом преобладали 2-я и 3-я степени активности.

Частота обнаружения и степень обсеменения *HP* увеличивались с учащением рецидивов ЯБДПК: при впервые выявленной язвенной болезни хеликобактерная инфицированность была обнаружена у 48,0%, при непрерывно рецидивирующем течении — у 100,0% больных. При непрерывно рецидивирующем течении у всех исследованных больных определялись высокая (60,0%) и средняя (40,0%) степени обсемененности *HP* СО.

Для оценки особенностей метаболизма NO при заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта обследуемым пациентам проводилось в динамике определение концентрации NO в желудочном соке. Результаты исследования NO в желудочном соке у больных с заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБДПК) до и после курсов лечения представлены в *табл. 1*.

В период обострения наиболее высокие показатели NO в желудочном соке выявлены в группе пациентов ЯБДПК (4,68 ± 0,30 мг/л, $p < 0,05$). В фазу клинической ремиссии на фоне уменьшения воспалительных изменений в СО желудка и двенадцатиперстной кишки содержание NO снижалось



по сравнению с фазой обострения, составляя $3,85 \pm 0,14$ мг/л ($p < 0,05$), однако оставалось достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Полученные данные указывают на связь между уровнем производных метаболизма NO и фазой ЯБДПК. При обострении заболевания на фоне выраженных воспалительных изменений в СО желудка и двенадцатиперстной кишки происходит повышение уровня NO в желудочном соке, а при снижении воспалительной реакции его количество уменьшается, оставаясь отличным от нормы.

Анализ концентрации NO в желудочном соке в зависимости от характера течения ЯБДПК выявил некоторые различия в группах больных (табл. 2). У пациентов всех 3-х групп (с впервые выявленной язвенной болезнью, рецидивирующим течением и непрерывно рецидивирующим течением) показатели NO в желудочном соке существенно ($p < 0,05$) отличались от аналогичных данных у лиц с неизменной гастродуоденальной СО. Особенно высокие уровни NO при поступлении в стационар наблюдались у пациентов с непрерывно рецидивирующим течением заболевания. Так, у этих пациентов содержание NO равнялось $5,82 \pm 0,32$ мг/л, тогда как у больных с рецидивирующим течением и с впервые выявленной ЯБДПК данный показатель был на уровне соответственно $5,43 \pm 0,27$ и $5,21 \pm 0,29$. Различия достоверны между 3-й и 1-й группами больных ($p < 0,05$).

На фоне лечения в фазу клинической ремиссии концентрация NO у пациентов с впервые выявленной ЯБДПК почти нормализовалась ($3,52 \pm 0,12$ мг/л). Тенденцию к нормализации имели показатели NO у пациентов с рецидивирующим течением заболевания ($3,65 \pm 0,13$ мг/л) ($p > 0,05$ по сравнению с контролем). В то же время у пациентов с непрерывно рецидивирующим течением язвенной болезни уровень конечных метаболитов NO в желудочном соке оставался выше нормы ($3,84 \pm 0,15$ мг/л) ($p > 0,05$). Полученные результаты позволяют считать, что содержание NO в желудочном соке коррелирует с характером течения ЯБДПК. Значительное повышение NO в желудочном соке у пациентов с рецидивированием и, особенно, с непрерывно рецидивирующим течением заболевания является показателем персистирования воспалительного процесса.

У пациентов ХНГ в период обострения также отмечалось достоверное повышение уровня NO в желудочном соке по сравнению с контрольными значениями. Показатель NO у них составлял $4,57 \pm 0,26$ мг/л ($p < 0,05$). При оценке динамики концентрации NO в желудочном соке у пациентов с ХНГ уровень его почти нормализовался ($3,47 \pm 0,15$ мг/л) ($p < 0,05$) (табл. 1). Следовательно, с ликвидацией воспалительного процесса в СО желудка содержание NO в желудочном соке снижается до контрольных значений.

Результаты исследования концентрации NO в желудочном соке у пациентов ХНГ в зависимости

от степени активности воспалительного процесса в СО желудка показали, что чем выше степень активности воспалительного процесса, тем больше уровень NO в желудочном соке (табл. 3). Так, у пациентов ХНГ 1-й степени активности концентрация NO в желудочном соке составила $3,87 \pm 0,25$ мг/л, при 2-й степени активности — $4,62 \pm 0,23$ мг/л и при 3-й — $5,24 \pm 0,29$ мг/л. Разница достоверна ($p < 0,05$) между 2-й степенью и здоровыми, 3-й степенью и здоровыми и 3-й и 1-й степенями активности, а между 1-й степенью активности и здоровыми и 2-й и 1-й степенями активности — недостоверна ($p > 0,05$).

Нормализация значений NO после курса лечения имела место лишь у пациентов ХНГ при 1-й степени активности ($3,28 \pm 0,14$ мг/л) ($p < 0,05$), при 2-й степени активности данный показатель также заметно снизился ($3,43 \pm 0,25$ мг/л) ($p < 0,05$). При 3-й степени активности содержание NO в желудочном соке оставалось высоким ($3,88 \pm 0,22$ мг/л) по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). При эндоскопическом и морфологическом исследованиях у этих пациентов сохранялись признаки воспаления слабой степени активности. Следовательно, у больных ХНГ повышение уровня NO в желудочном соке тесно коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в СО желудка.

Анализ уровня NO в зависимости от степени инфицированности HP СО показал, что чем обсемененность HP выражена сильнее, тем больше уровень NO в желудочном соке. Так, у пациентов ХНГ слабой степени инфицированности HP уровень NO в желудочном соке составил $3,97 \pm 0,12$ мг/л, при средней степени — $4,63 \pm 0,23$ мг/л и при высокой степени — $5,24 \pm 0,31$ мг/л. Различия достоверны ($p < 0,05$) между высокой и слабой степенями инфицированности, а между средней и слабой, высокой и средней степенями инфицированности — недостоверны ($p > 0,05$). У пациентов ЯБДПК слабой степени инфицированности HP уровень NO в желудочном соке составил $4,11 \pm 0,22$ мг/л, при средней степени — $5,03 \pm 0,27$ мг/л и при высокой степени — $5,74 \pm 0,31$ мг/л. Разница достоверна ($p < 0,05$) между высокой и слабой, средней и слабой степенями инфицированности, а между высокой и средней степенями обсемененности — недостоверна ($p > 0,05$).

Результаты исследования показали, что у больных всех групп на фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика основных клинических синдромов. При этом купирование болевого и диспепсического синдромов происходило значительно быстрее у пациентов 2-й и 3-й групп, получивших терапию соответственно по схемам омепразол + кларитромицин + метронидазол и омепразол + кларитромицин + амоксициллин.

После 4 недель лечения частота рубцевания дуоденальных язв в 1-й, 2-й и 3-й группах составила соответственно 73,3%, 82,3% и 88,2%.

Таблица 1

| УРОВЕНЬ NO В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ (МГ/Л) У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (m + M) | | | |
|--|--------------|--|---------------|
| Заболевание | К-во больных | Концентрация NO в желудочном соке (мг/л) | |
| | | до лечения | после лечения |
| ХНГ | 56 | 4,57 + 0,26* | 3,47 + 0,15** |
| ЯБ двенадцатиперстной кишки | 64 | 4,68 + 0,30* | 3,85 + 0,14** |
| Здоровые лица | 25 | 3,34 + 0,17 | |

Примечание: * разница значима ($P < 0,05$) по сравнению со здоровыми;
 ** разница значима ($P < 0,05$) до и после лечения.

Таблица 2

| СОДЕРЖАНИЕ NO В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ (МГ/Л) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ЯБ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (m + M) | | | |
|---|--------------|--|---------------|
| Характер течения ЯБ | К-во больных | Концентрация NO в желудочном соке (мг/л) | |
| | | до лечения | после лечения |
| Впервые выявленная ЯБ | 25 | 5,21 + 0,29 | 3,52 + 0,12** |
| Рецидивирующее течение | 34 | 5,43 + 0,27 | 3,65 + 0,13** |
| Непрерывно-рецидивирующее течение | 5 | 5,82 + 0,32* | 3,84 + 0,15** |
| Здоровые лица | 25 | 3,34 + 0,17 | Здоровые лица |

Примечание: * разница значима ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой;
 ** разница значима ($p < 0,05$) до и после лечения.

Таблица 3

| УРОВЕНЬ NO В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ (МГ/Л) У БОЛЬНЫХ ХНГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В СО ЖЕЛУДКА (m + M) | | | |
|---|--------------|--|----------------|
| Степень активности воспалительного процесса в СО желудка | К-во больных | Концентрация NO в желудочном соке (мг/л) | |
| | | до лечения | после лечения |
| 1-я степень | 17 | 3,87 + 0,25 | 3,28 + 0,14*** |
| 2-я степень | 16 | 4,62 + 0,23* | 3,43 + 0,25*** |
| 3-я степень | 23 | 5,24 + 0,29*** | 3,88 + 0,22*** |
| Здоровые лица | 25 | 3,34 + 0,17 | |

Примечание: * разница значима ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми;
 ** разница значима ($p < 0,05$) до и после лечения;
 *** разница значима ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

Анализ результатов влияния различных сочетаний лекарственных препаратов на эрадикацию *HP* показал, что все сочетания эффективны в отношении эрадикации *HP*, однако отмечались различия между сравниваемыми группами. После окончания курсов лечения в 1-й группе эрадикация достигнута у 22 (71,0%) из 31 больного, во 2-й группе — у 30

(81,1%) из 37 больных и в 3-й группе — у 33 (89,2%) из 37 больных.

Таким образом, можно отметить, что комбинированная терапия по схеме: омепразол, кларитромицин, амоксициллин — является наиболее эффективным из применяемых способов эрадикации *HP*.



Таким образом, на основании полученных данных следует отметить, что у пациентов с гастроудоденальной патологией наблюдаются разнонаправленные изменения содержания NO в желудочном соке. Так у больных ХНГ повышение уровня NO в желудочном соке коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в СО желудка, что, возможно, связано с высокой цитотоксической концентрацией NO, синтезируемой iNOS. Выявленная тенденция к снижению показателей уровня NO после лечения, до контрольных значений, вероятно, обусловлена уменьшением воспаления в СО желудка и наступлением клинической и морфологической ремиссии. Установленная корреляционная зависимость между активностью воспаления и повышением уровня NO позволяет предположить, что одним из механизмов формирования клинических проявлений является повышенная концентрация NO. Однако возможен и другой механизм: хеликобактерная инфекция стимулирует образование конечных метаболитов NO в желудочном соке. Возрастание уровня NO можно предположить как защитную реакцию в ответ на персистенцию НР. Выявленные изменения синтеза NO трудно связать только с наличием НР, хотя такое предположение подтверждается и динамикой содержания NO в желудочном соке после антихеликобактерной терапии. А также высказываниями некоторых исследователей о том, что НР обладает способностью как непосредственно (за счет действия уреазы и липополисахарида), так и опосредованно (через индукцию цитокинов иммунного генеза, а также через NO) влиять на клеточное обновление в СО [10, 11]. Целесообразность повышенного синтеза NO при инфекционных заболеваниях вполне объяснима антимикробными свойствами NO [12]. Малый радиус действия NO от места синтеза в тканях (0,5 мм) позволяет предполагать, что продукция этих молекул осуществлена именно желудочным эпителием. Одним из способов, которым NO реализует свои антимикробные свойства, является фагоцитоз [13]. Синтезируемый фагоцитами NO способствует гибели микроорганизмов, а дефицит NO внутри фагоцита способствует выживанию возбудителя.

Наиболее высокие показатели уровня NO установлены у больных с ЯБДПК, которые тесно коррелировали с характером течения заболевания. Значительное повышение метаболитов NO в желудочном соке у пациентов с рецидивированием и, особенно, с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, вероятно, является показателем неблагоприятного течения болезни и выраженной активности воспаления с выбросом высоких цитотоксических концентраций NO. Сохранение показателей NO в желудочном соке

выше нормальной величины при ЯБДПК после рубцевания язвенного дефекта (стадия красного рубца) указывает на не завершение репаративных процессов в СО желудка, т. е. на запоздание морфологической ремиссии заболевания.

Таким образом, NO можно рассматривать как маркер активного воспаления у пациентов с эзофагогастроудоденальной патологией, а также может являться дополнительным критерием эффективности проведенного лечения. Зависимость показателей метаболизма NO от активности воспалительного процесса, течения, степени повреждения СО указывает на его значение в патогенезе заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта. Патогенетическая роль NO у больных с эзофагогастроудоденальными заболеваниями нуждается в дальнейшем клиническом и экспериментальном исследовании. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о значимости NO в генезе и клинических особенностях течения воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов ХНГ и ЯБДПК в период обострения отмечается высокий уровень NO в желудочном соке, который превышает аналогичные данные у здоровых лиц. Выявлена прямая коррелятивная взаимосвязь — чем выше степень активности воспалительного процесса в СО желудка, тем больше уровень NO в желудочном соке.
2. При впервые выявленной ЯБДПК показатель NO в желудочном соке на фоне лечения имеет тенденцию к нормализации, свидетельствующей о хорошем эффекте проведенной антихеликобактерной терапии. При рецидивирующем течении ЯБДПК после окончания курса лечения уровень NO в желудочном соке остается выше нормы, что указывает на незавершение репаративных процессов в СО двенадцатиперстной кишки.
3. Уровень NO в желудочном соке у пациентов с НР-ассоциированной патологией превышает таковое у больных с НР-негативной формой заболевания. Чем обсемененность НР в СО желудка и двенадцатиперстной кишки выражена сильнее, тем выше уровень NO в желудочном соке.
4. Из схем тройной эрадикационной терапии оптимальнее является комбинация, включающая антисекреторное средство (омепразол) в сочетании с двумя антимикробными препаратами (кларитромицин — амоксициллин), чем схемы, включающие ранитидин — кларитромицин — амоксициллин и омепразол — кларитромицин — метронидазол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuiken S. D., Vergeer M., Heisterkamp S. H. Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects // *Gut*. — 2002. — Vol. 1. — P. 212–218.
2. Поленов С. А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 1998. — Т. 8, № 1. — С. 53–60.
3. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Барышников Е. Н. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2005. — № 2. — С. 4–11.
4. Видманова Т. А., Шабунина Е. И., Жукова Е. А., Кулик Н. И. Изменение производных оксида азота при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // *Российский педиатрический журнал*. — 2004. — № 1. — С. 26–29.
5. 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.
6. Саблин О. А., Старосельская Н. А., Стариков В. Н., Чепур С. В. и др. Некоторые особенности метаболизма оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*. — 2003. — № 5. — С. 168.
7. Стариков В. Н. Патогенетическое и клинико-диагностическое значение особенностей метаболизма оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 20 с.
8. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Морфологические методы выявления НР в биопсийном материале // *Хронический гастрит*. — Амстердам, 1993. — С. 297–301.
9. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови // *Биомедицина. Химия*. — 2004. — № 1. — С. 79–85.
10. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2004. — № 1. — С. 36–11.
11. Herbay A., Rudi J. Role of apoptosis in gastric epithelial turnover // *Microsc. Res. Tech.* — 2000. — Vol. 48, № 5. — P. 303–311.
12. Виноградов Н. А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // *Антибиот. химиотер.* — 1998. — Т. 2, № 43. — С. 24–9.
13. Nathan C. F., Hibbs J. B. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity // *Curr. Opin. Immunol.* — 1991. — Vol. 3. — P. 65–70.
14. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Косых С. А. Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // *Российский кардиологический журнал*. — № 1. — С. 47–54.
15. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Бувальцев В. И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2003. — № 2. — С. 26–30.
16. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // *Терапевтический архив*. — 2005. — № 1. — С. 82–87.
17. Chen P., Wu K. Structural elements contribute to the calcium almodulin dependence on enzyme activation in human endothelial nitric-oxide synthase // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 12. — P. 392–400.
18. Denninger J., Marietta M. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 334–350.
19. Kubes P. Nitric oxide modulates epithelial permeability in the feline small intestine // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. 1138–1142.
20. Moncada S., Palmer R. U., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109–142.