Мосійчук Л.М.,
доктор медичних наук,
завідувач відділу захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки,
дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Петішко О.П.,
науковий співробітник відділу захворювань шлунку
та дванадцятипалої кишки,
дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Демешкіна Л.В.,
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник відділу захворювань шлунку
та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Карачинова В.А.,
науково-дослідний сектор
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Зигало Е.В.,
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних
втручань та інструментальної діагностики
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Бочаров Г.І.,
завідувач відділення захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки,
дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Васил'єва І.О.,
лікар відділення захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки,
дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Ярош В.М.,
лікар відділення захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки,
дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

ОЦІНКА ВЗАЄМОДІЙ МІЖ СИСТЕМОЮ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ФАКТОРАМИ РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ПРЕКАНЦЕРОЗНІ СТАНИ ШЛУНКУ

Серед обстежених 120 хворих на атрофічний гастрит (АГ) із поширенням кишкової метаплазії (КМ) виявлено негативний вплив підвищення вмісту нітратів, нітритів та загального оксиду азоту (NO) у крові та шлунковому соку (ШС) на фоні застосування інгібиторів протонової помпи (ІПП) та нестероїдних противозапальних препаратів (НПЗП), онкоспадковості, стресу, зловживання жарених, копчених та маринованих продуктів
Ключові слова: атрофічний гастрит, кишкова метаплазія, фактори ризику.

У обследованных 120 больных с атрофическим гастритом (АГ) с распространением кишечной метаплазией (КМ) выявили негативное влияние увеличения показателей метаболизма оксида азота (NO) в крови и желудочном соке (ЖС) на фоне применения ингибиторов протоновой помпы (ИПП) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), онконаследственности, стресса, злоупотребления жареных, копченых и маринованых продуктов.
Ключевые слова: атрофический гастрит, кишечная метаплазия фаторы риска.

120 patients with atrophic gastritis with intestinal metaplasia were examined. Negative effect of increased metabolism of nitric oxide in the blood and gastric juice with the use of proton pump inhibitors (IPP) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), inheritance, stress, abuse of fried, smoked and pickled products was revealed in these patients.

Key words: atrophic gastritis, intestinal metaplasia, risk factors.

Актуальність проблеми. Увага вчених останнім часом прикута до так званих передракових станів, які доказано підвищують у населення ризик розвитку раку шлунка [1, с. 94]. Хронічний гастрит (ХГ) з атрофією, метаплазією та/або дисплазією слизової облонки шлунка є найбільш розповсюдженим передраковим станом, і саме тому увага вчених зосереджена на причинах розвитку даної патології серед населення. Однією з найважливіших задач в вирішення сучасних проблем онкопатології є вивчення факторів ризику, які можуть приводити до розвитку раку шлунка на етапі преморбідності. Вчені, які вивчають фактори ризику рака шлунка, поділяють їх на 2 групи: 1 група – фактори, на які неможливо впливати, та 2 група – фактори, які підлягають контролю. До першої групи відносять стать (раком шлунка частіше хворіють чоловіки), сімейний анамнез рака шлунка, вік (населення старше 50 років), етнічність, група крові (А), хірургічне лікування з приводу виразки шлунка та ін., до другої – Helicobacter pylori (HP), паління, особливості харчування та ін. Саме друга група факторів є досить значущою для вчених, які розробляють підходи до зниження захворюваності на рак шлунка шляхом усування або зменшення негативного впливу даних факторів [2, с. 240].

В останні роки значна увага приділяється досідженню метаболізму оксиду азоту, порушення якого можуть призвести до розвитку ендотеліальної дисфункції та розладів функціонування багатьох органів і систем [3, с. 350].

Суперечливі літературні дані щодо ролі оксиду азоту (NO), який є головним інгібіторним медіатором, що забезпечує розслаблення гладенької мускулатури шлунка, в розвитку передракових змін. Деякі дослідники вважають, що NO відіграє роль фактору захисту і виконує важливу роль у підтриманні нормального функціонування травної системи [4, с. 8]. В той же час дуодено-гастральний рефлюкс є патологію, що здатна не тільки олужнювати шлунковий вміст, але й завдяки наявним гідрофобним жовчним кислотам індукувати утворення активних форм кисню і оксидів азоту. Незважаючи на беззаперечну позитивну роль NO, важливою є оптимальна кількість виділеного оксиду азоту в шлунку. Негативна дія вмісту NO починає проявлятись, коли їх концентрація різко знижується або збільшується, що призводить до функціонального і структурного пошкодження органу [5, с. 35]. В зв'язку з цим, значний інтерес представляє вивчення рівня NO в шлунковому соці при захворюваннях верхнього відділу ШКТ, в якості маркеру для оцінки активності деструктивних процесів слизової оболонки шлунка.

Матеріли і методи дослідження. В обстеження включені 120 хворих на хронічний атрофічний гастрит. Враховуючи те, що має значення не стільки тип кишкової метаплазії (КМ) скільки її обсяг, обстежені хворі були розподілені на групи за поширеністю КМ та наявністю дисплазії: I група – лише атрофія слизової оболонки шлунку (СО Ш) (16 пацієнтів), II група – атрофія СО Ш з КМ, обмеженою антральним відділом Ш (28 хворих), III група (57 хворих) – атрофія СО Ш з дифузною (мультифокальною) КМ та IV група (19 пацієнтів) – з дисплазією СО Ш.

При аналізі анамнестичних даних бралися до уваги можливі фактори ризику досліджуваної патології.

Для вивчення тривоги та депресії була використана шкала HADS («The hospital Anxiety and DepressionScale»),якабулаpозробленаA.S.Zigmondi R.P. Snaith у 1983 році. До початку дослідження всі пацієнти були проінформовані про необхідність заповнення спеціальних опитувальників і виконання відповідних досліджень. Усі проведені дослідження відповідали законодавству України та етичним нормам Гельсінської декларації прав людини.

Концентрацію холевої кислоти (ХК) у шлунковому вмісті визначали за методом Reinhold, Wilson [6,7]. Визначення рівня оксиду азоту проводили за В.А. Метельською [8].

Результати дослідження. При проведені факторного аналізу у пацієнтів з передраковими змінами СО Ш на перший план (F1=4,53) виступили показники, які характеризують гострий та хронічний стрес, а саме – смерть близької людини (r=0,593), стрес у зв'язку зі здоров'ям (r=0,562), погані сімейні відношення (r=0,517), стресові ситуації на роботі (r=0,544), рівень тривоги (r=0,606) та депресії (r=0,557). Фактором ризику другого порядку (F2=4,12) для цієї групи стало вживання надмірної кількості жарених (r=0,636), копчених (r=0,512) та маринованих (r=0,591) продуктів. До третього за рангом фактору (F3=3,88) були віднесені вік (r=0,639), онкоспадковість (r=0,533), II група крові (r=0,651), дуодено-гастральний рефлюкс (ДГР) (r=0,524) та патологія щитоподібної залози (r=0,522). Фактором ризику четвертого порядку (F4=2,91) визначені наявність супутньої перніціозної анемії (r=0,443) та прийом ацетилсаліцилової кислоти (r=0,586).

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що у пацієнтів з атрофічним гастритом і морфологічними змінами в СО Ш спостерігалась тенденція до зростання рівня оксиду азоту в шлунковому соці майже вдвічі, порівняно з контролем (табл. 1). Такі зміни відбувались переважно за рахунок зростання вмісту нітратів в 2,6 рази, порівняно з контролем і така тенденція зберігалась в усіх досліджуваних групах. Вміст NO_2 в шлунковому соці достовірно знижувався в 1,8 раза лише в II групі пацієнтів, порівняно з контролем.

В сироватці крові досліджуваних пацієнтів порівняно з контролем достовірно зростав рівень метаболітів оксиду азоту більше, ніж у 2 рази. При цьому у хворих з дисплазією збільшення NOx було в 1,6 рази більшим порівняно з пацієнтами,

у яких діагностований лише атрофічний гастрит, та в 1,3 рази – порівняно з хворими, у яких верифіковано КМ (табл. 2).

Аналогічні зміни відносно показників контрольної групи відбувались і з концентрацією нітритів у крові. Так, зростання вмісту NO_2 мало місце в І групі у 3 рази, в ІІ – у 3,3 рази, в ІІІ – у 3,7 рази та в IV групі – у 4 рази. У пацієнтів І і ІІІ груп відмічалось тенденція до зростання вмісту холієвої кислоти в шлунковому соці на 6-13 %, порівняно з контролем, тоді як в групах ІІ і IV це значення було вдвічі нижче контролю. При проведенні кореляційного аналізу було визначено, що підвищення концентрації нітратів, нітритів та загального NO у шлунковому соці пов'язане з онкоспадковістю, застосуванням ІПП та НПЗП, хронічним стресом на роботі, що підтверджується даними проведених опитувальників (рис. 1).

Високі рівні ХК у ШС за даними кореляційного аналізу притаманні хворим з ІІ групою крові, які мають ДГР, достатньо часто вживають мариновані продукти та значно в більшій кількості жарені про-

Таблиця 1

Середнє значення за групами рівня оксиду азоту і холевої кислоти в шлунковому соці

Показник	Контроль (n=10)	І група (n=8)	ІІ група (n=9)	ІІІ група (n=10)	IV група (n=5)
NOx, мкМ/л	32,44±3,14	41,76±30,92	36,24±11,87	70,78±32,31	73,82±0,00
NO_2, мкМ/л	24,49±1,09	30,88±15,73	13,47±3,42*	22,35±5,44	27,35±0,00
NO_3, мкМ/л	7,95±2,50	10,88±5,44	22,76±14,51	20,05±12,25	46,47±0,00
холева кислота, 10^{-3} мкМ/л	164,0±0,60	175,7±53,8	91,20±32,03	186,0±45,0	70,0±00,0

*Примітка: * – p<0,05 – вірогідність змін між показниками у хворих в порівнянні з групою контролю.*

Таблиця 2

Середнє значення за групами рівня оксиду азоту та в крові

Показник	Контроль (n=10)	І група (n=15)	ІІ група (n=20)	ІІІ група (n=41)	IV група (n=13)
NOx, мкМ/л	18,24±0,29	35,93±6,74**	44,77±6,80**	46,58±6,40**	57,26±12,19*
NO_2, мкМ/л	5,15±2,21	15,69±3,07**	16,76±4,62*	19,22±5,30*	20,66±3,06**
NO_3, мкМ/л	13,09±2,50	46,50±15,86*	45,03±9,39**	39,54±11,26*	29,15±8,44

*Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01 – вірогідність змін між показниками у хворих в порівнянні з групою контролю.*

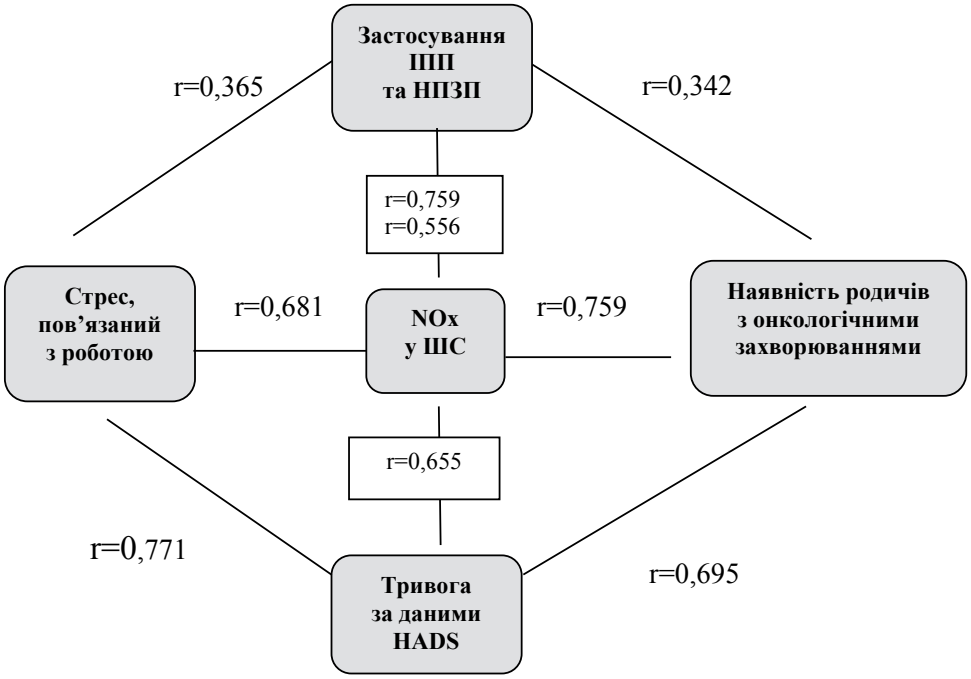

Рис. 1. Кореляції між показниками NO у ШС та факторами ризику

дукти з одночасним зменшенням прийому фруктів (рис. 2).

Аналогічний вплив на передракові структурні зміни СО Ш має підвищення концентрації нітратів, нітритів та загального NO у крові, що пов'язане зі збільшенням частоти та кількості вживання маринованих, копчених та жарених продуктів, застосуванням замісної гормональної терапії, а також з гострою стресовою ситуацією у житті (рис. 3).

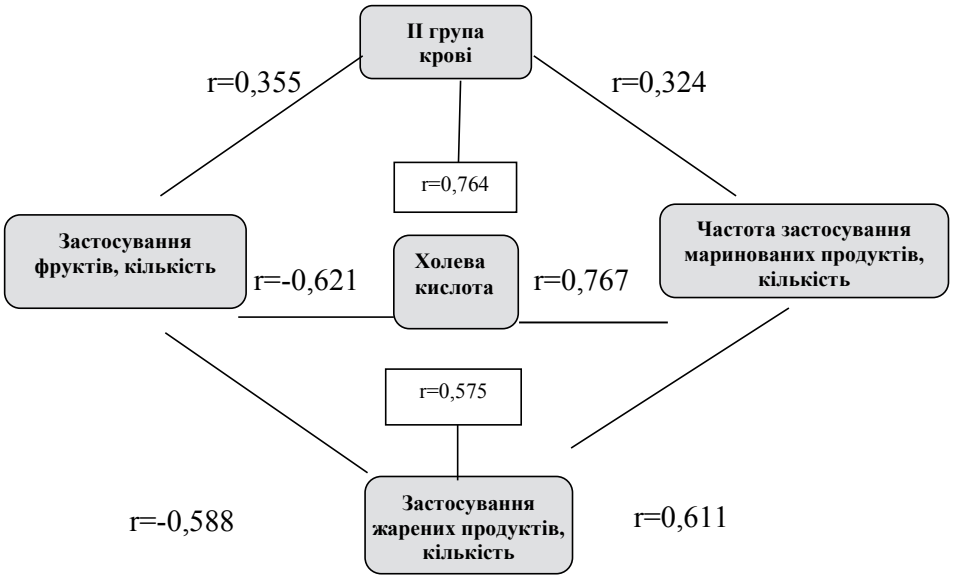

Рис. 2. Кореляції між холевою кислотою та факторами ризику

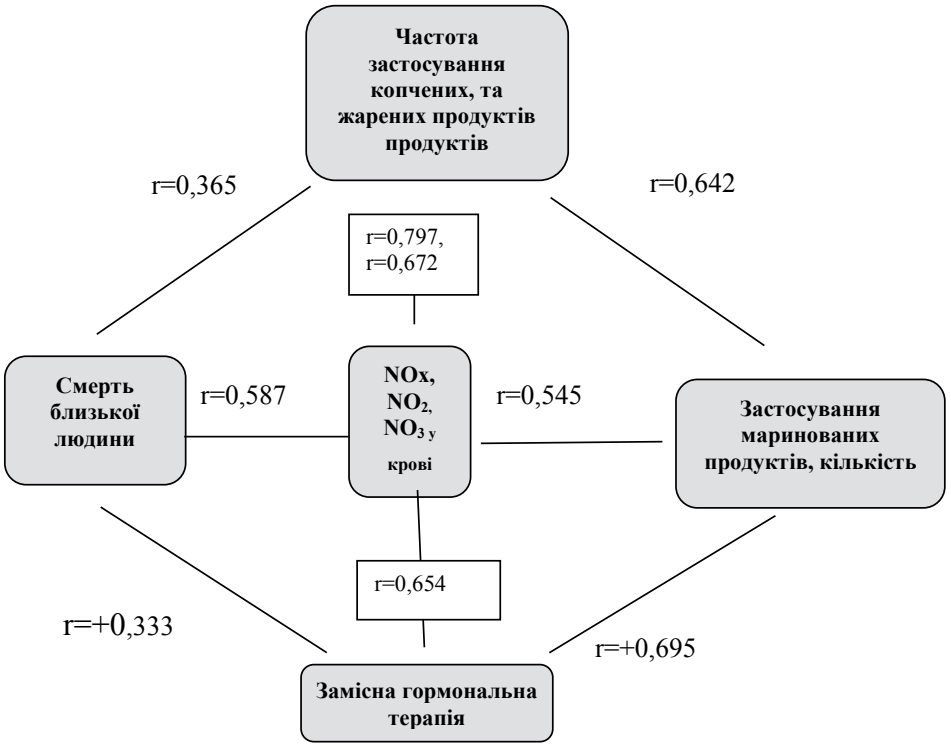

Рис. 3. Кореляції між NO у крові та факторами ризику

Висновки. У хворих на АГ із поширенням КМ виявлено негативний вплив підвищення вмісту нітратів, нітритів та загального оксиду азоту (NO) у крові та ШС на фоні застосування ІПП та НПЗП, онкоспадковості, стресу, зловживання жарених, копчених та маринованих продуктів.

Література:

1. Jencks D. S., Adam J. D., Borum M. L. Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 14(2). P. 92–101.

2. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S. A. Family history and the risk of gastric cancer. *Br. J. Cancer*. 2009. N 102. P. 237–242.

3. Ignarro L.J. Nitric oxide : biology and pathobiology. San Diego : Elsevier Science, 2017. 436 p.

4. Stanek A., Gadowska A., Gawron K. Role of nitric oxide in physiology and pathology of the gastrointestinal tract. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 8, N 14. P. 1-12.

5. Kochar N. I., Chandewal A. V., Bakal R. L., Kochar P. N. Nitric oxide and the gastrointestinal tract. *International Journal of Pharmacology*. 2011. N 7. P. 31–39.

6. Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка : методичні рекомендації / А. І. Руденко та ін. Київ, 2004. 23 с.

7. Абасова А. С. Динамика содержания оксида азота в желудочном соке у больных с кислотозависимыми заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05. Махачкала, 2009. 19 с.

8. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15-18.