

DEPENDENȚA CONCENTRAȚIEI OXIDULUI NITRIC ÎN SERUL SANGUIN ȘI SUCUL GASTRIC DE SEVERITATE ESOFAGITEI PEPTICE

Tatiana Statova , Valeriu Istrati, Alina Scurtu, Anatolie Scorpan, Ghenadie Calin, Raisa Hotineanu, Ludmila Condrațchi

Catedra Medicină Internă-Semiologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The relationship between metabolite level of nitric oxide in patients with gastro-esophageal disease and severity of peptic esophagitis

There are presented results of studying 17 patients with gastro-esophageal reflux disease and 11 healthy volunteers of age 18-30. It was revealed, that nitric oxide level in patients exceeds that in healthy volunteers. It was noted also, that nitric oxide level is different depending on disease form (erosive or non-erosive form). Study revealed direct correlation between indices of metabolism of nitric oxide and damage rate of mucous membrane: metabolite level of NO increased with increasing erosive processes in mucous membrane of esophagus.

In patients with GERD was revealed higher level of NO in gastric juice than in healthy control.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele investigării a 17 pacienți cu boala de reflux gastroesofagian și 11 persoane sănătoase (voluntari) cu vârsta cuprinsă între 18-30 ani. S-a determinat că nivelul oxidului nitric în serul sanguin la bolnavi este mai mare decât la persoanele sănătoase. Am remarcat că nivelul NO diferă în dependență de forma BRGE, fiind mai ridicat la cea erozivă. S-a apreciat corelație directă a indicilor oxidului nitric cu gradul de afectare a mucoasei esofagiene: nivelul NO a crescut o dată cu agravarea proceselor erozive ale esofagului.

La pacienții cu BRGE s-a evidențiat un nivel mai ridicat de oxid nitric în sucul gastric comparativ cu persoanele sănătoase.

Actualitatea

Boala refluxului gastroesofagian ocupă poziții dominante în distribuția patologiilor tractului gastrointestinal superior, devenind una din cele mai actuale și larg studiate probleme în gastroenterologia contemporană[2]. Cercetări epidemiologice multiple demonstrează că incidența BRGE, inclusiv forma neerozivă, se menține stabil înaltă în ultimele decenii. Studii efectuate în Europa și SUA au arătat că 20-25% de populație prezintă semne ale BRGE, iar la 7% simptomele apar zilnic[5].

Elementul principal în dezvoltarea BRGE se consideră dereglarea motilității esofagiene, ce contribuie la apariția refluxului gastroesofagian [1]. În patogenia dereglărilor motorii a esofagului un rol important au și schimbări metabolice a oxidului nitric [Konturek J., 1997].

Oxidul nitric este una dintre cele mai importante molecule biologice. Oxidul nitric participă în reacții imune, inflamatorii, reglează permeabilitatea vasculară. Inductorii principali sunt citokinele antiinflamatorii. Producerea oxidului nitric este realizată de către enzima inductibilă NO-sintaza (iNOS), expresia căruia se realizează în celulele macrofagale. Activarea iNOS, formarea oxidului nitric și catabolismul ulterior este însoțit de creșterea nivelului metaboliților finali – NO₂, NO₃[4].

Studierea nivelului metaboliților NO este o problemă de actualitate majoră și indispensabilă pentru aprofundarea cunoștințelor despre patogenia BRGE. Perspectiva studiului constă în evidențierea criteriilor noi clinice și de diagnostic și dezvoltarea recomandărilor de influență asupra proceselor de formare a BRGE [3].

Scopul lucrării

Studierea metabolismului oxidului nitric la pacienți cu boala de reflux gastroesofagian.

Obiectivele

1. Determinarea nivelului metaboliților oxidului nitric în serul sanguin la bolnavi de BRGE și compararea cu nivelul lor la persoane sănătoase.
2. Studiarea gradului de alterare a mucoasei esofagiene în dependență de nivelul metaboliților NO.
3. Determinarea nivelului metaboliților oxidului nitric în sucii gastric la bolnavi de BRGE și compararea cu persoanele sănătoase.

Metode și materiale

În studiu au fost incluse 28 persoane de vîrsta 18-30 de ani ($24 \pm 1,3$), divizați în două loturi: 17 persoane - lotul de studiu și 11 persoane sănătoase - lotul-control.

Criterii de includere în studiu:

- Bolnavi de BRGE care prezentau pirozis și/sau regurgitare, vîrsta > 18 ani.
- acordul informat al persoanelor cercetați pentru efectuarea investigațiilor instrumentale și de laborator.

Metode:

- esofagogastroduodenoscopie

EGDS s-a efectuat după metoda standardizată cu folosirea endoscopului «Olimpus». A fost evidențiată forma endoscopic-negativă și esofagită de reflux, evaluarea severității căruia a fost efectuată în conformitate cu Clasificarea din Los-Angeless(1994).

- metoda fotometrică cu reactiv Griess.

Pentru studiarea metabolismului oxidului nitric la cei cercetați a fost determinat nivelul NO în serul sanguin și a sucii gastric după metoda fotometrică cu ajutorul reactivului Griess. Metoda constă în determinarea lungimii de undă, intens colorată în culoarea zmeurie ($\lambda_{\max} - 520 \text{ nm}$). Reactivul lui Griess prezintă un amestec de volume egale a soluției apoase 0,05 % N-naftiletildiamin și a soluției de 1 % de sulfanilamidă în acid acetic. Deoarece reactivul lui Griess permite detectarea numai nitritului (NO în țesuturi este rapid oxidat în nitrați și nitriți), condiție necesară a analizei este transformarea nitraților în nitrați, fiind obținut prin reacții ale acidului sulfonic cu nitrații și legarea ulterioară cu naftiletildiamin.

Lichidul fiziologic (ser sau suc gastric) 2 ml se amestecă cu 2 ml de reactiv Griess și se lasă la întuneric pentru 20-30 de minute. După ce se măsoară schimbarea lungimii de undă 520 nm în comparație cu soluția de control (reactiv Griess cu apă distilată în raport 1:1).

Rezultate proprii și discuții

Conform datelor endoscopice a fost remarcat gradul diferit de leziune a mucoasei esofagiene. La 10 persoane cercetate (58,8%) a fost determinată forma neerozivă a BRGE și la 7 persoane (41,2%) – forma erozivă a BRGE (Los-Angeless 1994):

- gradul A - 2 persoane (11,8%),
- gradul B – 3 persoane (17,6%),
- gradul C – 2 persoane (11,8%).

Pentru a identifica particularitățile modificării nivelului NO a fost studiată concentrația metaboliților oxidului nitric în ser sanguin a bolnavilor de BRGE și compararea rezultatelor cu datele endoscopice, precum și cu rezultatele obținute în lotul de control. Din studiu au fost excluse persoanele care prezentau factori, care ar putea afecta direct sau indirect nivelul metaboliților NO în ser.

S-a constatat că concentrația medie a metaboliților NO la bolnavii de BRGE era mai mare decît în lotul de control. În studiarea nivelului metaboliților NO au fost obținute următoarele

date: nivelul oxidului nitric în lotul de control - $76,1 \pm 1,6$ mcmol/l, iar în lotul de studiu - $83,5 \pm 2,4$ mcmol/l.

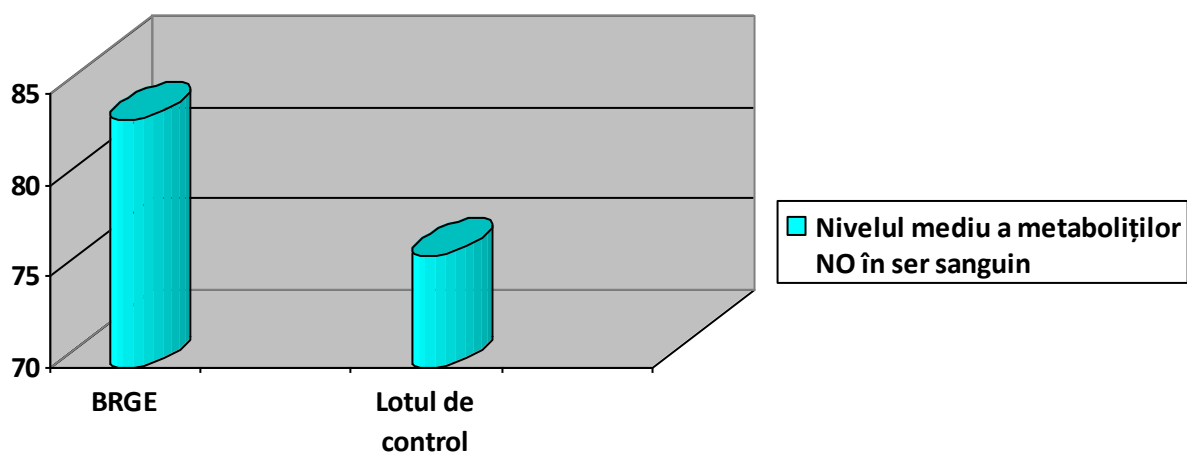


Figura 1. Nivelul mediu al metaboliților oxidului nitric în serul sanguin în lotul de studiu și lotul de control

A fost remarcat faptul că nivelul NO la bolnavi era diferit în dependență de varianta endoscopică a patologiei (forma erozivă sau neerozivă). În grupul bolnavilor cu forma neerozivă, fiind $78,6 \pm 2,5$ mcmol/l și a fost aproape de nivelul NO al lotului de control ($76,1 \pm 1,6$ mcmol/l). Concentrația inițială mai înaltă a nitriților a fost observată la pacienți cu forma erozivă a bolii - $90,5 \pm 3,0$ mcmol/l ($p < 0,05$) în comparație cu lotul de control și lotul de pacienți cu forma neeroziva a BRGE.

Tabelul 1

Concentrația de nitriți plasmatice în loturi

	Grupa de control	BRGE neerozivă	BRGE erozivă
Nivelul nitriților în ser sanguin, mcmol/l	$76,1 \pm 1,6$	$78,6 \pm 2,5$	$90,5 \pm 3,0$

În baza rezultatelor s-a constatat că nivelul NO în serul sanguin este mai mare în esofagita erozivă în comparație cu lipsa de eroziuni. Nivelul metaboliților oxidului nitric la bolnavi cu forma erozivă a bolii a fost diferit în dependență de gradul esofagitei de reflux: la pacienți cu grad A - $82,5 \pm 1,9$ mcmol/l, pacienți cu grad B - $92 \pm 4,1$ mcmol/l, bolnavi cu grad C - $96,3 \pm 3,4$ mcmol/l.

Tabelul 2

Nivelul nitriților în ser sanguin în dependență de gradul esofagitei de reflux

	gradul A	grad B	grad C
Nivelul nitriților în ser sanguin, mcmol/l	$82,5 \pm 1,9$	$92 \pm 4,1$	$96,3 \pm 3,4$

Astfel, s-a apreciat relația dintre nivelul NO în ser sanguin și gradul severității esofagitei de reflux: creșterea gradului de leziuni esofagiene este corelată cu concentrații crescânde ale nitriților în sânge ($p < 0,05$).

Studierea metaboliților NO în suc gastric

Pe parcursul studiului s-a determinat că nivelul metaboliților oxidului nitric în suc gastric la bolnavi a fost $62,6 \pm 4,7$ $\mu\text{mol/l}$, iar la persoanele sănătoase - $53,6 \pm 2,4$ $\mu\text{mol/l}$. Astfel concentrația oxidului nitric la pacienții cu BRGE este mai mare decât la persoanele sănătoase, sugerînd participarea NO ca verigă patogenetică în dezvoltarea bolii de reflux gastroesofagian.

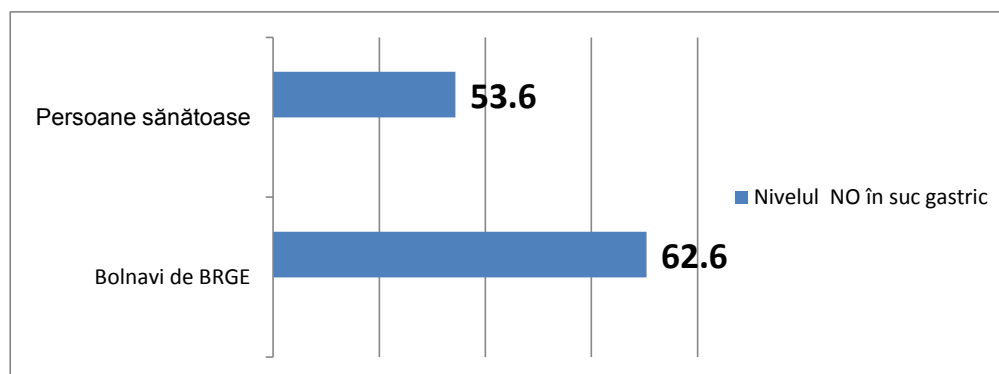


Figura 2. Nivelul oxidului nitric în suc gastric

Concluzii

1. La BRGE este detectată o creștere a concentrației de produse finale metabolice de oxid nitric în serul sanguin. Nivelul metaboliților NO la bolnavi este semnificativ mai mare decât rezultatele lotului de control.

2. Nivelul metaboliților NO se mărește în ambele forme a BRGE (erozivă, cât și neerozivă), totuși modificări mai pronunțate ale metabolismului oxidului nitric sunt caracteristice pacienților cu forma erozivă, ceea ce demonstrează rolul oxidului nitric în dezvoltarea leziunilor erozive ale esofagului.

3. Este determinată relația directă a nivelului oxidului nitric cu gradul afectării mucoasei esofagiene, ceea ce confirmă implicarea NO în patogenia bolii. Nivelul NO a crescut concomitent cu agravarea proceselor erozive a esofagului.

4. La pacienții cu BRGE se evidențiază un nivel mai ridicat al oxidului nitric în suc gastric decât la persoanele sănătoase.

Bibliografie

1. Coron E., Hatlebakk J.G., Galimiche J.P. Novel Developments in Non-erosive and Erosive Gastroesophageal Reflux Disease // *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22(4), 399-405.

2. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut* 2005; 54:710-717.

3. Holloway R.H. Systemic pharmacomodulation of transient lower esophageal sphincter relaxations // *Am J Med* 2001; 3:111-113.

4. A. Scorpan, A.Scurtu, V.Istrati, V-T. Dumbrava, G.Bivol, I. Guțu. Epidemiologia bolii de reflux gastroesofagian. *Curierul medical*, nr.3(327),2012, p.308-310.

5. Бондаренко В.М. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе/ Бондаренко В.М., Виноградов Н.А., Малеев В.В. Клиническая микробиология и эпидемиология 1999 N6, с.61-66.

6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. Москва 2008, 404-407.