

ОБМЕН ОКСИДА АЗОТА У ПАЦІЄНТОВ С ГІПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ И ПРИ ЕЕ КОМОРБІДНОСТИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЮ

ГУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малой
Національної академії медичинських наук України», Харків

Канд. мед. наук А. Е. Гриднєв

Цель работы — оценка особенностей метаболизма оксида азота при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с гипертонической болезнью (ГБ) в сравнении с изолированной ГБ. Обследованы пациенты с ГБ 2 стадии 1–3 степеней и ГЭРБ и пациенты с изолированной ГБ 2 стадии 1–3 степеней. Пациенты отбирались с проявлениями изжоги 2 раза в неделю и более. Антропометрические исследования, суточное мониторирование артериального давления (АД), определение метаболитов оксида азота в крови и моче проводили по стандартным методикам.

Результаты. Уровень нитритов в плазме крови в группе пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов с изолированной ГБ. У пациентов с коморбидностью ГЭРБ и ГБ выявлена обратная корреляция между уровнем нитритов в плазме крови и средним систолическим АД. У пациентов с изолированной ГБ была выявлена достоверная обратная связь между суточной экскрецией нитритов и временным индексом АД в дневное и ночное время.

Выводы. При сочетании ГЭРБ и ГБ уровень нитритов в плазме крови и их экскреция с мочой достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов с изолированной протекающей ГБ и превалирует ($p < 0,01$) у пациентов мужского пола. Сочетанное течение ГЭРБ и ГБ способствует исчезновению связи метаболитов оксида азота с липидами крови, индексом массы тела, длительностью ГБ и ее значительному уменьшению с показателями суточного мониторирования АД.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипертоническая болезнь, оксид азота.

ОБМІН ОКСИДУ АЗОТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЗА ЇЇ КОМОРБІДНОСТІ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Канд. мед. наук О. Е. Гайднєв

Мета роботи — оцінка особливостей метаболізму оксиду азоту в разі поєднання гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із гіпертонічною хворобою (ГХ) порівняно з ізольованою ГХ. Обстежено пацієнтів із ГХ 2 стадії 1–3 ступенів і ГЕРХ та пацієнтів з ізольованою ГХ 2 стадії 1–3 ступенів. Відбирали пацієнтів із проявами пеци 2 рази на тиждень і більше. Антропометричні дослідження, добове моніторування артеріального тиску (АТ), визначення метаболітів оксиду азоту в крові та сечі проводили за стандартними методиками.

Результати. Рівень нітратів у плазмі крові в групі пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ був достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж у пацієнтів з ізольованою ГХ. У пацієнтів із коморбідністю ГЕРХ і ГХ виявлено зворотну кореляцію між рівнем нітратів у плазмі крові і середнім систолічним АТ. У пацієнтів з ізольованою ГХ виявлено зворотний зв'язок між добовою екскрецією нітратів і тимчасовим індексом АТ у денний і нічний час, екскрецією нітратів у нічний час і тимчасовим індексом АТ у денний і нічний час.

Висновки. У разі поєднання ГЕРХ і ГХ рівень нітратів у плазмі крові та їх екскреція з сечею достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж у пацієнтів з ізольованою ГХ і превалює ($p < 0,01$) у пацієнтів чоловічої статі. Одночасний перебіг ГЕРХ і ГХ сприяє зникненню зв'язку метаболітів оксиду азоту з ліпідами крові, індексом маси тіла, тривалістю ГХ і значному її зменшенню з показниками добового моніторування.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіпертонічна хвороба, оксид азоту.

THE METABOLISM NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND WITH ITS COMORBIDITY WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. E. Gridnyev

Aim — estimation of features of metabolism of nitric oxide in combination arterial hypertension (AH) with GERD compared with isolated arterial hypertension. The study included patients with stage 2 of 1–3 degrees AH comorbidity with GERD and patients with isolated AH 2 of stage 1–3 degrees. The study selected patients with manifestations of heartburn 2 times a week or more. Anthropometric studies, blood pressure monitoring, the determination metabolites nitric oxide in blood and urine was performed according to standard procedures.

Results. The level of nitrite in blood plasma in patients with concomitant GERD and AH was significantly ($p < 0.001$) higher than in patients with isolated AH. In patients with comorbidity GERD and AH found an inverse correlation between the level of nitrites in the blood plasma and the average systolic blood pressure. In patients with isolated AH was a significant invert correlation between daily excretion of nitrites and time index blood pressure, night excretion nitrite and time index blood pressure in the day and night.

Conclusions. When combined GERD and AH the nitrite levels in the blood plasma and urinary excretion are significantly ($p < 0.001$) higher than in patients with isolated AH and are prevalent ($p < 0.01$) in male. Combination of GERD and AH contributes to the disappearance of nitric oxide metabolites due to blood lipids, BMI, duration of AH and its significant reduction with indicators of daily monitoring of blood pressure.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, arterial hypertension, nitric oxide.

Оксид азота обладає широким спектром біологіческого дії — він участвує в роботі центральної і вегетативної нервової системи, жовочно-кишечного тракту, в регуляції сердечно-сосудистої системи, органів дихання [2, 8]. Установлено, що недостаток або ускорений спад оксида азота приводять до розвитку сердечно-сосудистих захворювань, пов'язаних з порушенням функції ендотелію, підвищенням тонуса судин і артеріального тиску [4, 5, 6]. В судинистому ендотелії оксид азота представляє короткоживущий вазоактивний субстрат, що виконує ключеву роль в релаксації судинних гладком'ышечних клітин, зниженні їх міграції та проліферації [3, 4]. Оксид азота активує внутрікліткову гуанілаткіназу, що супроводжується обертанням циклического гуанозина монофосфата з прямою активацією К⁺ каналів, що в кінцевому результаті призводить до релаксації гладком'ышечної мускулатури судинистої стінки і, відповідно, зниженню артеріального тиску (АД). В останнє час виникають дані про участі оксида азота в процесах ремоделювання сердца і судин. Крім непосредственного участі в процесах регуляції судинного тонуса оксид азота участвує в процесах перекисного окислення ліпідів. Так наявність великого кількості свободних радикалів може стати причиною блокування фізіологічного дії оксида азота на судини вследство його усиленого окислення [2, 5, 6, 7]. Учитувайши нестабільність оксида азота, для його дослідження широко використовують визначення його стабільних метаболітів (нітритів та нітратів), які формуються в результаті його окислення. Також порушення метаболізму оксида азота приводить до дисбалансу між захисними факторами слизистої оболонки і факторами агресії, що призводить до пошкодження слизистої оболонки, розвитку воспалення, порушенням мікроциркуляції та ослабленням фізіологічної регенерації слизистої оболонки слизистої оболонки.

На сучасний день залишається не вирішеним питанням особливостей метаболізму оксида азота при комбінованій гастроізофагеальній

рефлюксної хворобі (ГЭРБ) з гіпертонічною хворобою (ГБ) в порівнянні з ізолированою протекаючою ГБ.

Целью роботи — оцінка особливостей метаболізму оксида азота при комбінованні ГЭРБ з ГБ в порівнянні з ізолированою ГБ.

Робота виконана в ГУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» та є фрагментом НІР «Розроблення способів прогнозування течії та розвитку осложнень гастроізофагеальної рефлюксної хвороби на основі дослідження рівня гормонів адреноцитарного походження», гос. реєстрація № 0111U001127.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 126 пациентов с ГБ 2 стадии 1–3 степеней и ГЭРБ и 95 пациентов с изолированной ГБ 2 стадии 1–3 степеней. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

В группе с сочетанием ГБ и ГЭРБ было 55,56 % пациентов мужского пола и 44,44 % женского, средний возраст которых составил $56,84 \pm 1,17$ лет, средняя длительность ГБ — $11,42 \pm 0,73$ лет.

Группу с изолированной ГБ составили 48,42 % пациента мужского пола и 51,58 % женского, средний возраст составил $56,84 \pm 1,17$ лет, а средняя длительность ГБ — $11,42 \pm 0,73$ лет.

Определение стадии и степени артериальной гипертензии проводилось согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. [1].

Длительность ГБ оценивалась по следующим временным промежуткам: до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливается согласно Монреальскому консенсусу (2006) [9]. В исследование отбирались пациенты, имеющие проявления изжоги 2 раза в неделю и более.

Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по стандартной методике согласно рекомендациям ВОЗ (1997).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с использованием портативного аппарата АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) согласно стандартной методике.

Для изучения метаболизма оксида азота, содержание его стабильных метаболитов — нитритов и нитратов в плазме крови и суточную экскрецию с мочой (дневная и ночная) определяли спектрофотометрическим методом с помощью реакции Гриса после восстановления нитрата до нитрита цинковой пылью.

Анализ результатов производили с помощью компьютерной программы SPSS 21 для Windows XP с использованием методов первичной описательной статистики, t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТИ И ІХ ОБСУЖДЕННЯ

Уровень нитритов в плазме крови в группе пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов с изолированно протекающей ГБ ($24,84 \pm 0,06$ мкмоль/л и $22,09 \pm 0,09$ мкмоль/л, соответственно) (рис. 1). При этом у пациентов с изолированной ГБ уровень нитритов в плазме крови был достоверно ниже, чем в группе

контроля, тогда как у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ достоверных различий с группой контроля не было.

Аналогичная картина наблюдалась и по уровню экскреции нитритов в моче — концентрация нитритов в суточной моче была достоверно выше ($p > 0,001$) у пациентов с сочетанной патологией ($88,96 \pm 0,17$ мкмоль/л и $41,94 \pm 0,35$ мкмоль/л, соответственно), а также в дневной ($31,26 \pm 0,08$ мкмоль/л и $18,33 \pm 0,13$ мкмоль/л, соответственно) и ночной ($57,69 \pm 0,15$ мкмоль/л и $23,61 \pm 0,2$ мкмоль/л, соответственно) моче в сравнении с пациентами с изолированной ГБ, при этом экскреция нитритов у последних была достоверно ниже, чем в группе контроля (рис. 2). Уровень экскреции нитритов в группе с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ превышал таковой в контрольной группе.

Полученные данные отражают менее выраженные изменения в метаболизме оксида азота крови у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ГБ в сравнении с пациентами с изолированно протекающей ГБ. Можно предположить, что при сочетании ГЭРБ и ГБ разнонаправленные изменения метаболитов оксида азота крови, отмечаемые при изолированном течении обоих заболеваний, нивелируются,



Рис. 1. Уровень нитритов в плазме крови у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ, с изолированным течением ГБ и группой контроля

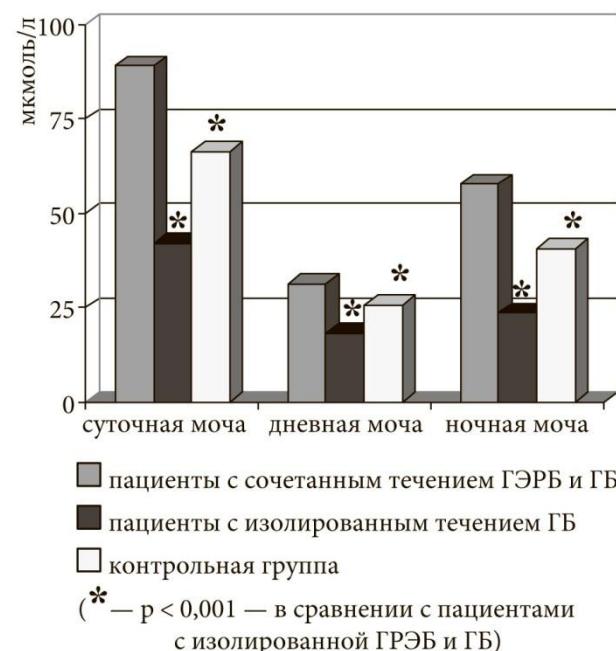


Рис. 2. Экскреция нитритов с мочой у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ, с изолированным течением ГЭРБ и группой контроля

что способствует нормализации уровня оксида азота и положительному воздействию на течение обоих нозологий.

В группе пациентов с изолированной ГБ выявлена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем нитритов в плазме крови и ИМТ ($r = -0,25$, $p < 0,0016$). Также установлено, что экскреция нитритов в дневное время у пациентов с нормальным ИМТ была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов с ИМТ 35–40 ($18,90 \pm 0,31$ мкмоль/л и $17,63 \pm 0,33$ мкмоль/л, соответственно). Эти данные подтверждаются наличием обратной корреляционной зависимости между экскрецией нитратов в дневное время и ИМТ ($r = -0,25$, $p < 0,015$) у пациентов с изолированным течением ГБ. При этом показатели нитритов в плазме крови и их экскреция с мочой у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ не имели связи с ИМТ.

В группе пациентов с изолированной ГБ концентрация нитритов в плазме крови снижалась по мере увеличения длительности гипертонии: у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет она составила $22,49 \pm 0,24$, а у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет — $21,77 \pm 0,12$ ($p < 0,01$), что подтверждается выявленной достоверной обратной корреляционной зависимостью ($r = -0,34$, $p < 0,001$) между концентрацией нитритов плазмы крови и длительностью ГБ. Тогда как у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ не было выявлено достоверных различий в показателях метаболитов нитритов в плазме крови в зависимости от длительности ГБ.

Уровень нитритов в моче у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ имел возрастные особенности. Так, в дневной моче у пациентов в возрастной группе 30–39 лет экскреция нитритов в дневные часы была достоверно выше, чем у пациентов старших возрастных групп. А при изолированной ГБ превалировала ($p < 0,05$) экскреция нитритов в дневное время и за сутки у пациентов в возрастной группе 60–69 лет в сравнении с пациентами более младшей возрастной группы 40–49 лет.

У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ уровень нитритов в плазме крови имел гендерные различия — показатели у лиц мужского пола ($24,99 \pm 0,07$ мкмоль/л) были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у женского ($24,66 \pm 0,09$ мкмоль/л). В свою очередь, концентрация нитритов в плазме крови у пациентов с изолированно протекающей ГБ не имела гендерных различий, но экскреция нитритов в дневное время была достоверно ($p < 0,05$) выше у лиц женского пола ($24,22 \pm 0,39$ мкмоль/л) в сравнении с мужским ($23,04 \pm 0,38$ мкмоль/л).

У пациентов с изолированно протекающей ГБ выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем нитритов в плазме крови, средним систолическим ($r = -0,64$, $p < 0,001$) и средним диастолическим АД ($r = -0,68$, $p < 0,001$). В свою очередь, у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ выявлена достоверная обратная корреляция только между уровнем нитритов в плазме крови и средним систолическим АД ($r = -0,22$, $p < 0,01$).

У пациентов с изолированной ГБ была выявлена достоверная обратная связь между суточной экскрецией нитритов и времененным индексом АД в дневное и ночное время ($r = -0,26$, $p < 0,012$ и $r = -0,36$, $p < 0,001$, соответственно). У пациентов с изолированной ГБ показано наличие корреляционной связи между экскрецией нитритов в ночное время и времененным индексом АД в дневное и ночное время ($r = -0,28$, $p < 0,005$ и $r = -0,37$, $p < 0,001$, соответственно). Тогда как у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ связи временного индекса АД и экскреции нитритов не выявлено.

Кроме того, у пациентов с изолированной ГБ показатели метаболитов оксида азота тесно коррелировали с показателями липидного обмена. Уровень нитритов в плазме крови имел отрицательную корреляционную связь с общим холестерином ($r = -0,35$, $p < 0,001$), холестерином липопротеидов низкой плотности ($r = -0,22$, $p < 0,037$), триглицеридами ($r = -0,30$, $p < 0,004$) и коэффициентом атерогенности ($r = -0,33$, $p < 0,001$). Выявлена достоверная

обратная корреляционная связь между уровнем экскреции нитритов в дневные часы и общим холестерином ($r = -0,21$, $p < 0,045$), а также коэффициентом атерогенности ($r = -0,18$, $p < 0,05$). У пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ не выявлена связь показателей липидного обмена и концентрации нитритов в плазме крови и моче, что говорит об отсутствии выраженного влияния оксида азота на особенности липидного спектра крови при сочетанном течении ГЭРБ и ГБ.

ВЫВОДЫ

При сочетании ГЭРБ и ГБ уровень нитритов в плазме крови и их экскреция с мочой достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов с изолированной ГБ.

У пациентов мужского пола с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ уровень нитритов в плазме крови был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у женского, в то время

как при изолированной ГБ уровень нитритов в плазме крови не имел гендерных различий.

Сочетанное течение ГЭРБ и ГБ способствует исчезновению взаимосвязи уровня нитритов в плазме крови и моче с липидным спектром крови, ИМТ и длительностью течения ГБ, которые отмечаются при изолированном течении ГБ.

У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ практически отсутствует взаимосвязь показателей СМАД с уровнем нитритов в плазме крови и их экскрецией с мочой, тогда как у пациентов с изолированной ГБ имеется умеренная корреляционная связь между вышеуказанными показателями.

В перспективе дальнейшего выявления особенностей сочетанного течения ГБ и ГЭРБ актуальным является изучение взаимосвязи показателей обмена оксида азота и апелина и степени артериальной гипертензии у пациентов с сочетанным течением ГБ и ГЭРБ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Сіренко Ю. М. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р. / Ю. М. Сіренко // Артериальна гіпертензія.— 2013. — № 4. — С. 61–157.
2. Ткач С. М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія.— 2013.— № 4.— С. 118–128.
3. Фадеенко Г. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гриденев; под. ред. А. Н. Беловола.— К. : Библиотека здоровья Украины, 2014. — 376 с.
4. An Official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications / Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2011. — Vol. 184. — P. 602–615.
5. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide / P. Newsholme, P. I. Homem De Bittencourt, C. O'Hagan [et al.] // Clinical Science. — 2010. — Vol. 118 (5). — P. 341–349.
6. Hermann M. Nitric oxide in hypertension / M. Hermann, A. Flammer, T. F. Lüscher // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2006. — Vol. 12, Suppl 4. — P. 17–29.
7. Houston M. Acute effects of an oral nitric oxide supplement on blood pressure, endothelial function, and vascular compliance in hypertensive patients / M. Houston, L. Hays // J. Clinical Hypertension. — 2014. — Vol. 16, Issue 7. — P. 524–529.
8. Iijima K. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum / K. Iijima, T. Shimosegawa // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 29 (5). — P. 898–905.
9. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.