



А. Е. Гріднев

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой  
НАМН Украины», Харьков

## Особенности обмена оксида азота у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни

**Цель** — оценить особенности метаболизма оксида азота при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной (ГЭРБ) и гипертонической болезни (ГБ).

**Материалы и методы.** Обследованы 126 пациентов с сочетанием ГБ 2-й стадии 1—3-й степени и ГЭРБ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В исследование отбирали пациентов, имеющих проявления изжоги 2 раза в неделю и чаще. Суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование, суточную внутрипищеводную рН-метрию проводили по стандартным методикам. Для изучения метаболизма оксида азота определяли содержание его стабильных метаболитов (нитритов и нитратов) в плазме крови и суточную экскрецию с мочой (дневная и ночная) с помощью реакции Гриса. Для оценки перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты использовали определение в сыворотке крови уровня малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови — глутатионпероксидазы по стандартным методикам.

**Результаты.** Содержание нитритов в плазме крови пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ) от показателя контрольной группы, а уровень экскреции нитритов был достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, чем в контрольной группе. Повышение экскреции нитритов с мочой у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ происходило преимущественно в ночные часы. Уровень нитритов в плазме крови у лиц мужского пола был достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем женского (соответственно  $24,99 \pm 0,07$ ) и  $(24,66 \pm 0,09)$  мкмоль/л). В дневные часы у пациентов в возрастной группе 30—39 лет экскреция нитритов была достоверно выше, чем у пациентов старших возрастных групп. Выявлена достоверная обратно пропорциональная корреляция между уровнем нитритов в плазме крови и средним систолическим артериальным давлением ( $r = -0,22$ ), между уровнем глутатионпероксидазы и экскрецией нитритов с суточной ( $r = -0,26$ ) и ночной ( $r = -0,25$ ) мочой, а также прямо пропорциональная корреляция между экскрецией нитритов с суточной и ночной мочой и процентом времени рН менее 4 ( $r = +0,22$  и  $r = +0,27$  соответственно), количеством рефлюксов с рН менее 4 ( $r = +0,19$  и  $r = +0,28$ ), индексом Де-Меестера ( $r = +0,19$  и  $r = +0,23$ ). Уровень нитритов в моче имел связь с клиническими проявлениями ГЭРБ: с увеличением выраженности изжоги отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня экскреции нитритов в ночные часы.

**Выводы.** Уровень нитритов в плазме крови у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ достоверно не отличается от показателя контрольной группы, что свидетельствует о выраженном взаимном нивелировании уровней оксида азота, присущим для изолированно протекающих ГЭРБ и ГБ. Установлено непосредственное влияние уровня оксида азота крови на регуляцию артериального давления и антиоксидантную систему у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ. Наличие корреляции между уровнем экскреции нитритов с суточной и ночной мочой и показателями суточной рН-метрии подтверждает связь метаболизма оксида азота с формированием патологических гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ.

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

На сегодняшний день является очевидным, что оксид азота играет ключевую роль в патогенезе как гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), так и гипертонической болезни (ГБ) [3–10]. В норме на участке между дистальной частью пищевода и кардией постоянно происходят процессы с участием нитритов. Слюна содержит большое количество нитритов, которые, попадая в кислую среду, превращаются в нитрозилроданид. В норме эта реакция происходит в субкардиальном отделе желудка, а при ГЭРБ смещается в дистальную часть пищевода. Это запускает реакции окислительного стресса, что приводит к нарушениям в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты с повышением инактивации оксида азота, снижением его цитопротективного действия на слизистую оболочку (СО) пищевода и способности угнетать экспрессию провоспалительных цитокинов, усиливать процессы апоптоза и некроз. Эти процессы приводят к развитию в СО пищевода воспаления и нарушению физиологической регенерации СО пищевода и ее целостности [2, 3, 8]. Кроме того, нарушения метаболизма оксида азота могут приводить к так называемой эндотелиальной дисфункции, следствием которой является нарушение микроциркуляции и, соответственно, снижение защитных свойств СО пищевода, увеличение риска ее повреждения: даже при физиологическом рефлюксе соляная кислота будет проникать во внеклеточное пространство, снижая рН и влияя на хемочувствительные болевые рецепторы [4, 5]. Нарушение метаболизма оксида азота также приводит к нарушению функции мускулатуры пищевода и пищеводного сфинктера — частота расслаблений сфинктера возрастает, амплитуда перистальтических волн уменьшается, что увеличивает время экспозиции рефлюксата в пищеводе и его повреждение. В конечном итоге это приводит к экстрацеллюлярному отеку, стимулированию процессов воспаления, торможению активности ферментов дыхательной цепи и гибели клеток [3–5, 8].

В норме базальный тонус сосудов, а, следовательно, и уровень артериального давления, определяется соотношением вазоконстрикторных и вазодилатирующих влияний на гладкомышечные волокна, расположенные в их стенках. Вазоконстрикторный тонус определяется влиянием адренергической системы, а вазодилатация, которая обусловлена секрецией оксида азота, — его синтазой, содержащейся в клетках сосудистого эндотелия [6, 7]. Одной из важных мишеней оксида азота является внутриклеточная раствори-

мая гуанилат-циклаза, активация которой сопровождается образованием циклического гуанозинмонофосфата с прямой активацией  $K^+$ -каналов, что приводит к релаксации гладкомышечных миоцитов сосудистой стенки [6, 9]. По сути, оксид азота является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, контролирующим базальное артериальное давление (АД) [6, 7, 9]. В физиологических условиях выделяемые локально небольшие количества оксида азота быстро инактивируются оксидной реакцией, переходя в нитрит ( $NO_2^-$ ) или нитрат ( $NO_3^-$ ), не являющиеся вазодилататорами. Поэтому в качестве маркера продукции оксида азота широко используют определение его более стабильных метаболитов — нитратов и нитринов, образующихся при его окислении.

Метаболизм оксида азота хорошо изучен как при ГЭРБ, так и при ГБ [3–10]. Однако остается неясным вопрос об особенностях метаболизма оксида азота при сочетании ГЭРБ и ГБ, так как для ГЭРБ характерен избыток образования оксида азота, а при ГБ — его недостаток.

Цель исследования — оценить особенности метаболизма оксида азота при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни.

### Материалы и методы

Работа выполнена в ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малої НАМН України» и является фрагментом НИР «Разработать способы прогнозирования течения и развития осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе изучения уровня гормонов адипоцитарного происхождения», номер государственной регистрации 0111U001127.

Обследованы 126 пациентов с сочетанием ГБ 2-й стадии 1–3-й степени и ГЭРБ. 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 ( $56,84 \pm 1,17$ ) года, средняя длительность ГБ — ( $11,42 \pm 0,73$ ) года.

Определение стадии и степени артериальной гипертензии и стратификацию риска для оценки прогноза проводили согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. [1].

В длительности ГБ и ГЭРБ выделяли следующие временные промежутки: до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно Монреальскому консенсусу (2006) [11]. В исследование отбирали пациентов с проявлениями изжоги 2 раза в неделю и чаще.

Суточное мониторирование АД проводили с использованием портативного аппарата АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Критерием верификации повышения АД было среднесуточное АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст. (днем  $\geq 135/85$  мм рт. ст., ночью  $\geq 120/70$  мм рт. ст.) согласно рекомендации ESC/ESH (2013).

Суточную внутрипищеводную рН-метрию проводили с использованием ацидогастромонитора АГМ-24МП ТУ9441-002-13306657-2003 по стандартной методике с определением процента времени, в течение которого рН был менее 4 (в норме — менее 4,5), общего количества рефлюксов с рН менее 4 за сутки (в норме — менее 47), количества рефлюксов с рН менее 4 продолжительностью более 5 мин за сутки (в норме — менее 3,5), длительности наиболее продолжительного рефлюкса с рН менее 4 (в норме — менее 20) и расчетом индекса Де-Меестера (в норме — до 14,7).

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

Для оценки перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты использовали определение в сыворотке крови содержания малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови — глутатионпероксидазы по общепринятым методикам.

Анализ результатов проводили с помощью программы SPSS 21. Использовали методы первичной описательной статистики, t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, корреляционный анализ. Проверку на нормальность проводили по критерию согласия Колмогорова — Смирнова.

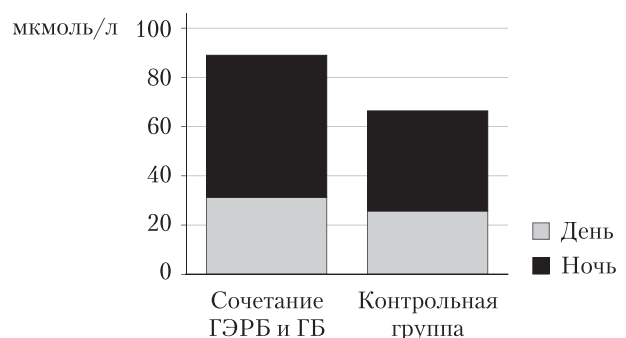
### Результаты и обсуждение

При обследовании пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ установлено, что суммарное содержание нитритов в плазме крови достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ) от показателя контрольной группы ( $(924,84 \pm 0,06)$  и  $(23,72 \pm 0,65)$  мкмоль/л соответственно), а уровень экскреции нитритов был достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, чем в контрольной группе. Так, у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ экскреция нитритов в суточной моче составила

$(88,96 \pm 0,17)$  мкмоль/л по сравнению с  $(66,43 \pm 0,13)$  мкмоль/л в контрольной группе, в дневной моче —  $(31,26 \pm 0,08)$  и  $(25,68 \pm 0,04)$  мкмоль/л соответственно, в ночной моче —  $(57,69 \pm 0,15)$  и  $(40,70 \pm 0,12)$  мкмоль/л (рисунок).

Выявленное повышение суточной экскреции нитратов с мочой характерно для ГЭРБ. Однако у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ оно происходило преимущественно ночью.

Для ГЭРБ характерна избыточная продукция оксида азота, что в значительной мере обуславливает клинко-патогенетический комплекс заболевания (избыточная релаксация нижнего пищеводного сфинктера, повышение кислотности желудочного сока, активация процессов липопероксидации, снижение резистентности СО пищевода). При ГБ отмечается недостаток оксида азота, что также оказывает выраженное влияние на клинику и патогенез гипертензии — гладкие мышцы сосудов находятся в состоянии гипертонуса, что приводит к повышению АД, перегрузке сердца, активации процессов липопероксидации, нарушениям в системе интерлейкинов. Полученные данные свидетельствуют о выраженном взаимном влиянии на метаболизм оксида азота ГЭРБ и ГБ — при их сочетании происходит взаимное нивелирование уровней оксида азота. Содержание оксида азота, близкое к нормальному, будет способствовать устранению гипертонуса гладких мышц сосудов и повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера при отсутствии выраженного влияния на активацию процессов липопероксидации. Это позволяет предположить, что коморбидное течение ГЭРБ и ГБ будет сопровождаться их взаимным благоприятным влиянием.



Различия относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,01$ ) для дневного, ночного и суточного показателя.

Рисунок. Экскреция нитритов у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертензивной болезни и в контрольной группе

У пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ уровень нитритов в плазме крови имел гендерные отличия — показатели у лиц мужского пола были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у лиц женского пола (в среднем  $(24,99 \pm 0,07)$  и  $(24,66 \pm 0,09)$  мкмоль/л), что позволяет предположить более легкое течение ГБ у пациентов мужского пола.

Экскреция нитритов с мочой у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ имела возрастные особенности (табл. 1). Так, у пациентов в возрастной группе 30—39 лет дневные показатели экскреции нитритов были достоверно выше, чем у пациентов старших возрастных групп.

Экскреция нитритов ночью была достоверно ниже у пациентов в возрастных группах 40—49 и 50—59 лет по сравнению с пациентами 60—69 лет (табл. 2).

Выявлена достоверная обратно пропорциональная корреляция между содержанием нитритов в плазме крови и средним систолическим АД ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,01$ ), что подтверждает непосредственное участие оксида азота в регулировании сосудистого тонуса и, в частности, в патогенезе артериальной гипертензии.

Наличие достоверной прямо пропорциональной корреляции между экскрецией нитритов с суточной мочой и процентом времени рН менее 4 ( $r = +0,22$ ;  $p < 0,14$ ), количеством рефлюксов с рН менее 4 ( $r = +0,19$ ;  $p < 0,03$ ) и индексом Де-Меестера ( $r = +0,19$ ;  $p < 0,04$ ), а также между экскрецией нитритов с ночной мочой и упомянутыми показателями суточной рН-метрии ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,02$  и  $r = +0,28$ ;  $p < 0,02$  соответственно). Полученные данные свидетельствуют о влиянии оксида азота на кислотообразующую функцию желудка, что способствует развитию кислотозависимых заболеваний, в том числе ГЭРБ.

Прямо пропорциональная корреляция между длительностью ГЭРБ и уровнем экскреции нитритов с суточной ( $r = +0,19$ ;  $p < 0,03$ ) и ночной ( $r = +0,20$ ;  $p < 0,02$ ) мочой позволяет предположить ухудшение течения ГЭРБ и ее прогноза с течением заболевания.

Обратно пропорциональная корреляционная связь между содержанием глутатионпероксидазы и экскрецией нитритов с суточной ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,004$ ) и ночной ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,005$ ) мочой свидетельствует о влиянии оксида азота на антиоксидантную систему.

Уровень нитритов в моче имел связь с клиническими проявлениями ГЭРБ: с увеличением выраженности изжоги отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня экскреции нитритов ночью (табл. 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значительном изменении показателей метаболизма оксида азота при коморбидности ГЭРБ и ГБ по сравнению с их изолированным течением.

Таблица 1. Экскреция нитритов днем у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни

| Возраст, годы | Экскреция нитритов, мкмоль/л |
|---------------|------------------------------|
| 30—39         | $32,13 \pm 0,33$             |
| 40—49         | $31,31 \pm 0,15^*$           |
| 50—59         | $31,24 \pm 0,13^{**}$        |
| 60—69         | $30,98 \pm 0,19^{**}$        |
| 70—79         | $31,27 \pm 0,15^*$           |

Примечание. Различия относительно группы 30—39 лет статистически значимы: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Таблица 2. Экскреция нитратов ночью у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни

| Возраст, годы | Экскреция нитритов, мкмоль/л |
|---------------|------------------------------|
| 40—49         | $57,30 \pm 0,29^*$           |
| 50—59         | $57,48 \pm 0,25^*$           |
| 60—69         | $58,49 \pm 0,32$             |

Примечание. \* Различия относительно группы 60—69 лет статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3. Экскреция нитритов ночью в зависимости от выраженности изжоги у пациентов с коморбидным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни

| Выраженность изжоги | Экскреция нитритов, мкмоль/л |
|---------------------|------------------------------|
| Слабая              | $57,57 \pm 0,20^*$           |
| Умеренная           | $57,46 \pm 0,28^*$           |
| Сильная             | $58,40 \pm 0,37$             |

Примечание. \* Различия относительно группы с сильной изжогой статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



## Выводы

Уровень нитритов в плазме крови у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни не имеет достоверных отличий от показателя контрольной группы, что свидетельствует о выраженном взаимном нивелировании уровней оксида азота присущим для изолированно протекающих гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни.

У пациентов с коморбидным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни отмечена повышенная экскреция с мочой метаболитов оксида азота, причем преимущественно за счет экскреции в ночные часы.

Установлено, что у лиц мужского пола с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни уровень нитритов в плазме крови достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у лиц женского пола. Экскреция нитритов мочи имела возрастные особенности — выявлено ее снижение днем у пациентов старше 40 лет и повышение ночью у лиц старше 60 лет.

Выявлена достоверная обратно пропорциональная корреляция между содержанием нитритов в плазме крови и средним систолическим артериальным давлением, а также между уровнем глутатионпероксидазы и экскрецией нитритов с суточной и ночной мочой, что свидетельствует о непосредственном влиянии содержания оксида азота крови на регуляцию артериального давления и антиоксидантную систему у пациен-

тов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни ГБ.

Достоверная прямо пропорциональная корреляция между экскрецией нитритов с суточной и ночной мочой и процентом времени рН менее 4, количеством рефлюксов с рН менее 4 и индексом Де-Меестера подтверждает связь метаболизма оксида азота с формированием патологических гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни.

Прямо пропорциональная корреляция между длительностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и уровнем экскреции нитритов за сутки и ночью свидетельствует о возможном ухудшении течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее прогноза по мере увеличения длительности течения заболевания у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни.

Уровень нитритов в моче имел связь с выраженностью изжоги — по мере увеличения выраженности последней достоверно повышался уровень экскреции нитритов ночью.

**Перспективы дальнейших исследований.** Для выявления особенностей сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни актуальным является изучение взаимосвязи показателей обмена оксида азота с апелином и морфологическим состоянием слизистой оболочки пищевода у таких пациентов.

## Список литературы

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року (Пер. Ю.М. Сіренка) // Артеріальна гіпертензія. — 2013. — № 4 (30).
2. Масв И. В., Самсонов А. А., Белый П. А., Лебедева Е. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология. Прил. к журналу Consilium Medicum. — 2012. — № 1. — С. 18—24.
3. Ткач С. М., Пучков К. С., Кузенко Ю. Г. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4. — С. 118—128.
4. Фадеенко Г. Д., Гриднев А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Под ред. А. Н. Беловола. — К., 2014. — 376 с.
5. Черемушкина Н. В. Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2008. — 25 с.
6. Hermann M., Flammer A., Lüscher T. F. Nitric oxide in hypertension // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2006. — Vol. 12, suppl. 4. — P. 17—29.
7. Houston M., Hays L. Acute effects of an oral nitric oxide supplement on blood pressure, endothelial function, and vascular compliance in hypertensive patients // J. Clin. Hypertens. — 2014. — Vol. 16, N 7. — P. 524—529.
8. Iijima K., Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 29 (5). — P. 898—905.
9. Newsholme P., Homem De Bittencourt P. I., O' Hagan C. et al. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide // Clin. Sci. — 2010. — Vol. 118 (5). — P. 341—349.
10. Raed A. D., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications // Am. J. Respirat. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 184. — P. 602—615.
11. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900—1920.

О. Є. Гріднев

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Особливості обміну оксиду азоту у пацієнтів з поєднанням гастроєзофагеальної рефлюксної і гіпертонічної хвороби

**Мета** — оцінити особливості метаболізму оксиду азоту при поєднанні гастроєзофагеальної рефлюксної (ГЕРХ) і гіпертонічної хвороби (ГХ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 126 пацієнтів з поєднанням ГХ 2-ї стадії 1—3-го ступеня і ГЕРХ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. У дослідження відбирали пацієнтів з виявами печії двічі на тиждень і частіше. Добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографічне дослідження, добову внутрішньостравохідну рН-метрію проводили за стандартними методиками. Для вивчення метаболізму оксиду азоту визначали вміст його стабільних метаболітів (нітритів і нітратів) у плазмі крові і добову екскрецію із сечею за допомогою реакції Гріса. Для оцінки перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту використовували визначення в сироватці крові вмісту малонового діальдегіду і SH-груп, у гемолізаті крові — глутатіонпероксидази за стандартними методиками.

**Результати.** Вміст нітритів у плазмі крові пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від показника контрольної групи, а рівень екскреції нітритів був достовірно ( $p < 0,001$ ) вищим, ніж у контрольній групі. Підвищення екскреції нітратів із сечею у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ відбувалося переважно в нічні години. Рівень нітритів у плазмі крові в осіб чоловічої статі був достовірно ( $p < 0,01$ ) вищим, ніж жіночої (відповідно  $(24,99 \pm 0,07)$  і  $(24,66 \pm 0,09)$  мкмоль/л). У денні години у пацієнтів у віковій групі 30—39 років рівень екскреції нітритів був достовірно вищим, ніж у пацієнтів старших вікових груп. Виявлено вірогідну обернено пропорційну кореляцію між рівнем нітритів у плазмі крові та середнім систолічним артеріальним тиском ( $r = -0,22$ ), між рівнем глутатіонпероксидази та екскрецією нітритів із добовою ( $r = -0,26$ ) і нічною ( $r = -0,25$ ) сечею, а також прямо пропорційну кореляцію між екскрецією нітритів із добовою сечею та відсотком часу рН менше ніж 4 ( $r = +0,22$  і  $r = +0,27$  відповідно), кількістю рефлюксів з рН менше ніж 4 ( $r = +0,19$  і  $r = +0,28$ ), індексом Де-Меєстера ( $r = +0,19$  і  $r = +0,23$ ). Рівень нітритів у сечі мав зв'язок з клінічними виявами ГЕРХ: зі збільшенням тяжкості печії відзначено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня екскреції нітритів у нічні години.

**Висновки.** Рівень нітритів у плазмі крові у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи, що свідчить про виражене взаємне нівелювання рівнів оксиду азоту, властиве для ізолюваного перебігу ГЕРХ і ГХ. Установлено безпосередній вплив рівня оксиду азоту крові на регуляцію артеріального тиску та антиоксидантну систему у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ. Наявність кореляції між рівнем екскреції нітритів з добовою і нічною сечею та показниками добової рН-метрії підтверджує зв'язок метаболізму оксиду азоту з формуванням патологічних гастроєзофагеальних рефлюксів у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпертонічна хвороба, оксид азоту, коморбідність.

О. Ye. Gridnev

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Peculiarities of the nitric oxide exchange in patients with gastroesophageal reflux disease, combined with arterial hypertension

**Objective** — to evaluate the peculiarities of metabolism of nitric oxide in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) combined with arterial hypertension.

**Materials and methods.** The study included 126 patients with arterial hypertension stage 2, 1—3 degrees and GERD. The control group consisted of 20 healthy individuals. Determining the stage and grade of hypertension and risk stratification for prognosis was carried out according to the clinical guidelines for hypertension ESH/ESC 2013. Diagnosis of GERD was established according to the Montreal Consensus (2006). In the study, patients were selected having heartburn symptoms two times a week or more. Blood pressure monitoring, echocardiography, daily intraesophageal pH meter was performed by standard methods. Nitric oxide metabolism was determined by the content of its stable metabolites, nitrites and nitrates in plasma and daily urinary excretion (day and night) by reaction Gris. To assess lipid peroxidation and antioxidant system, serum malondialdehyde and SH-groups levels in the blood hemolysate — glutathione peroxidase were determined according to standard methods.

**Results.** Indicators of nitrites in the blood plasma of patients with the combined course of GERD and arterial hypertension had no significant ( $p > 0.05$ ) differences with the control group, and urinary nitrite levels were significantly ( $p < 0.001$ ) higher than in the control group. Increased urinary nitrite excretion in patients with concomitant GERD and arterial hypertension and occurred mainly at night. The levels of nitrites in the blood plasma had gender differences — performance in males ( $24.99 \pm 0.07$  mmol/L) was significantly ( $p < 0.01$ ) higher than that of female ( $24.66 \pm 0.09$  mmol/l). In the daylight hours in patients in the age group 30—39 years, nitrite excretion figures were significantly higher than those in older age groups. This excretion of nitrites in the night hours was significantly lower in patients in the age groups 40—49 and 50—59 years, compared with patients in the older age group — 60—69 years. A significant inverse correlation between the plasmanitritelevel- and average systolic blood pressure ( $r = -0.22$ ) has been revealed. Moreover, the results showed the direct correlation between urinary nitrite diurnal and nocturnal urinary pH and the percentage of time of less than 4 ( $r = 0.22$  and  $r = 0.27$  respectively), the number of reflux with a pH of less than 4 ( $r = 0.19$  and  $r = 0.28$  respectively) DeMeester index ( $r = 0.19$  and  $r = 0.23$  respectively). The inverse correlation has been found between the level of glutathione peroxidase (GPO) and in the daily nitrite excretion ( $r = -0.26$ ) and night urine ( $r = -0.25$ ). The level of nitrite in urine had a relationship with clinical manifestations of GERD: with increasing severity of heartburn there was a significant ( $p < 0.05$ ) increased excretion of nitrites in the night hours.

**Conclusions.** The level of nitrite in the blood plasma of patients with both GERD and arterial hypertension has no significant differences with the control group, indicating that the expression of mutual leveling levels of nitric oxide for the isolation inherent in proceeding GERD and arterial hypertension. In males with concomitant GERD and arterial hypertension level nitrite in blood plasma was significantly ( $p < 0.01$ ) higher than that of the female. There was an inverse correlation between the level of nitrites in the blood plasma and the average systolic blood pressure ( $r = -0.22$ ), and between the GPO and nitrite in the daily excretion ( $r = -0.26$ ) and in the night urine ( $r = -0.25$ ), suggesting a direct effect of the level of nitric oxide in the regulation of blood pressure and blood antioxidant system in patients with comorbidity GERD and arterial hypertension. Identification of a direct correlation between the levels of nitrite excretion in the urine daily and night and indicators esophageal pH monitoring confirming the link metabolism of nitric oxide and the formation of abnormal gastroesophageal reflux in patients with combined GERD and arterial hypertension.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, arterial hypertension, nitric oxide, comorbidity.

---

**Контактна інформація**

Гріднев Олексій Євгенович, к. мед. н., ст. наук. співр., вчений секретар Інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України 61039, м. Харків, просп. Любові Малої (Постишева), 2а

*Стаття надійшла до редакції 16 листопада 2015 р.*