

ПРЕРЫВИСТАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Е.М. Жеребкер*, А.Я. Чижов**

* Больница Пущинского научного центра РАН

** Российский университет дружбы народов

Артериальная гипертензия сопровождается нарушением метаболизма оксида азота (NO). Изменения в системе NO приводят к структурно-функциональным изменениям и снижают сократимость миокарда. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия способствует улучшению сократительной функции и замедлению ремоделирования миокарда, улучшению метаболизма NO у больных с артериальной гипертензией. Этот надежный, эффективный и доступный метод повышения экологофизиологических резервов можно использовать в лечении больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прерывистая нормобарическая гипокситерапия, метаболизм NO

Key words: arterial hypertension, hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy

Ухудшение экологической обстановки привело к росту числа больных артериальной гипертензией (АГ) [10], неблагоприятные последствия которой обусловлены структурно-функциональными изменениями органов-мишеней в связи с аддитивным действием негативных внешнесредовых и эндоэкологических факторов [13]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы возникает уже на ранних этапах АГ [7]. Основным проявлением структурно-функциональной дезадаптации сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогуморальную активацию является гипертрофия левого желудочка [15]. Сначала ее развитие предупреждается благодаря основному вазодилататору оксиду азота (NO) за счет гемодинамической разгрузки сердца и сосудов [9]. Морфологические изменения обусловлены длительной активацией симпатической и ренин-альдостероновой систем, продукцией факторов роста и провоспалительных цитокинов, истощением антиоксидантной защиты, пульсовой

выработкой NO, интерстициальным фиброзом [16] и Fas-зависимым апоптозом кардиомиоцитов [8]. Нарушение метаболизма NO ускоряет ремоделирование сердечно-сосудистой системы [2]. В условиях оксидантного стресса, сопровождающего АГ, цитокининдуцированный NO является не вазодилататором, а цитотоксической молекулой, стимулирующей выброс цитокинов, фиброз и апоптоз миокардиоцитов [3]. В таком случае лечение АГ должно включать стабилизацию гемодинамики, улучшение метаболизма NO и влияние на ремоделирование миокарда [5].

Клинических исследований, посвященных корреляции нарушений синтеза NO и развитию гипертрофии левого желудочка, очень мало. Надо отметить, что даже успешная антигипертензивная терапия не всегда приводит к регрессу гипертрофии левого желудочка [20].

Известно, что в основе снижения адаптационных резервов организма лежит угнетение метаболических и энергетических процессов вследствие хронической биоэнергетической гипоксии

[4], которая при АГ выступает в качестве негативного дополнительного внутреннего фактора, усиливающего угнетение экологофизиологических механизмов адаптации [1]. Повышает устойчивость организма к различным патогенным факторам внешней и внутренней среды в результате его тренировки к гипоксии прерывистая нормобарическая гипокситерапия [11] — эффективный немедикаментозный метод лечения и профилактики многих заболеваний, называемый «Горный воздух». Сеанс этой терапии обеспечивает развитие в организме дозированной по глубине и времени гипоксии при дыхании газовой смесью с пониженным содержанием кислорода. Метод отличается от дыхания в условиях гор преимущественно сохранением нормального атмосферного давления и сочетается с традиционными методами медицины. Широкое воздействие этого метода заключается в тренировке организма к недостатку кислорода и включением резервов, заложенных в человека миллионы лет назад, когда в атмосфере Земли содержалось минимальное количество кислорода [12].

Цель работы — определить роль NO в развитии морфофункциональной перестройки миокарда; влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на метаболизм NO и ремоделирование миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 амбулаторных больных (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте 60–80 лет (в среднем $68,3 \pm 1,6$ года), страдающих АГ II степени. Средняя длительность АГ составляла $18,5 \pm 2,1$ года. У 6 больных АГ сочеталась с ИБС, стенокардией напряжения I–II функционального класса; 4 больных за несколько лет до включения в исследование перенесли острый инфаркт миокарда; у 4 больных сопутствующим заболеванием была бронхиальная астма средней тяжести; у 2 — сахарный диабет типа 2, средней тяжести. В исследование не включались больные, перенесшие острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения за последние 1,5 года; страдающие выраженным нарушением сердечного ритма или функций печени и почек, хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации, психическим расстройством, обострением хронической обструктивной болезни легких, алкогольной или лекарственной зависимостью. Больные были разделены на 2 группы по 10 человек. Пациенты 1-й (контрольной) группы получали

только базисную терапию, 10 больным 2-й группы (опытной) в терапию включали курсы прерывистой нормобарической гипокситерапии с помощью гипоксикаторов «Вершина» для использования в домашних условиях. Продолжительность гипоксического воздействия устанавливалась с учетом индивидуальных компенсаторно-приспособительных возможностей, определяемых пробой Штанге, по результатам которой цикл дыхания составил 30 мин [11]. Дыхание проводили в циклично-фракционированном режиме. Структурные и гемодинамические характеристики сердца изучались при помощи эхокардиографии до и через 9 мес после исследования [6]. Количество метаболитов NO (NO_2 , NO_3) определяли в конденсате выдыхаемого воздуха с использованием реактива Грисса на спектрофотометре «Shumadzu» при 520 нм до исследования и 1 раз в 3 мес. в течение периода наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные прошли исследование. Ни у одного больного не было отрицательных психоэмоциональных или соматических реакций при проведении гипокситерапии. Эхокардиографические параметры до и после исследования представлены в таблице.

У больных 1-й группы до исследования фиксировали увеличение массы миокарда левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и систолу, размера левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, размера правого желудочка, переднезаднего размера сердца, уменьшение ударного объема и фракции выброса, характеризующей сократительную функцию миокарда. После исследования фиксировали значительное уменьшение фракции выброса и ударного объема, увеличение конечного систолического и диастолического размера, правого желудочка, дальнейшее увеличение массы миокарда левого желудочка, значительное увеличение левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу, переднезаднего размера сердца.

У больных 2-й группы до исследования фиксировали уменьшение ударного объема и фракции выброса, увеличение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу, переднезаднего размера сердца, значительное увеличение толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу, массы миокарда левого желудочка. После исследования фикси-

Показатель	2-я группа		1-я группа	
	До	После	До	После
КДР, см	5,13 ± 0,2	4,7 ± 0,18	4,8 ± 0,19	5,4 ± 0,21*
КСР, см	3,99 ± 0,06	3,35 ± 0,08*	3,63 ± 0,14	4,05 ± 0,16
ММЛЖ	159,5 ± 6,4	145,5 ± 5,8	168,5 ± 6,74	200,3 ± 8,01*
УО, мл	42,8 ± 1,7	55,5 ± 2,2	56,1 ± 2,8	44,3 ± 1,77*
ФВ, %	43,2 ± 1,7	55,1 ± 2,3*	52,0 ± 2,1	44,6 ± 1,78
ЛП, см	3,0 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,57 ± 0,03	3,92 ± 0,15*
ТМЖПд, см	1,2 ± 0,14	1,14 ± 0,17	1,23 ± 0,06	1,52 ± 0,06*
ТМЖПс, см	1,6 ± 0,09	1,6 ± 0,07	1,63 ± 0,06	1,88 ± 0,07
ТЗСЛЖд, см	1,3 ± 0,1	1,07 ± 0,1	1,29 ± 0,05	1,4 ± 0,06
ТЗСЛЖс, см	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,78 ± 0,07	2,0 ± 0,08
ПЖ, см	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,21	2,58 ± 0,1	2,72 ± 0,12
ПРС, см	10,22 ± 0,4	9,15 ± 0,36*	10,24 ± 0,4	11,32 ± 0,45

Примечание. * — значения достоверны. КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЛП — размер левого предсердия, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс — толщина межжелудочковой перегородки в систолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ТЗСЛЖс — толщина задней стенки левого желудочка в систолу, ПЖ — размер правого желудочка, ПРС — переднезадний размер сердца.

ровали уменьшение конечного диастолического размера, массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки в диастолу, толщины задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу, переднезаднего размера сердца, увеличение до нормы ударного объема и фракции выброса. Размеры левого предсердия и правого желудочка не изменились. Увеличение фракции выброса и уменьшение конечного систолического размера свидетельствует об улучшении систолической функции миокарда [14]. Таким образом, наблюдалась положительная динамика морфометрических и функциональных параметров левого желудочка у больных после гипокситерапии.

Содержание метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных обеих групп до исследования было повышено. У больных 1-й группы — 28,27 ± 0,77 нМ/мл, 2-й — 32,48 ± ± 1,3 нМ/мл; после исследования содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных 1-й группы оставалось повышенным — 30,15 ± 0,83 нМ/мл. Добавление гипокситерапии больным 2-й группы способствовало нормализации содержания NO в конденсате выдыхаемого воздуха: 24,26 ± 0,96 нМ/мл.

Прогрессирование гипертрофии левого желудочка у больных 1-й группы сопровождалось повышенным содержанием в выдыхаемом воздухе метаболитов NO, что можно объяснить напряженностью механизмов вазодилатации и неравномерной выработкой эндогенного NO на фоне общего его дефицита. Повышенное содер-

жание метаболитов NO у больных 1-й (контрольной) группы соотносилось с увеличением массы миокарда левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки, что согласуется с данными литературы [9] и является еще одним доказательством патогенетической значимости нарушений функционального состояния эндотелия в развитии ремоделирования миокарда у пациентов с АГ.

Исходно гипертрофия левого желудочка представляет собой физиологическую реакцию сердца на увеличенную посленагрузку, связанную с повышением общего системного сосудистого сопротивления. По мере прогрессирования гипертрофии возникает эндоекологическое несоответствие между возрастающей потребностью миокарда в кислороде и ограниченной возможностью доставки его с кровью по коронарным артериям. В условиях гипоксии, оксидантного стресса и искаженного метаболизма NO, основных эндоекологических кардиодепрессивных факторов лимитируется расслабление миокарда, ускоряется развитие фиброза. Истощение адаптивных резервов проявляется снижением фракции выброса, увеличением конечного систолического и диастолического размера, определяющим функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузке [16].

Большинство препаратов не вызывают обратное развитие фиброза [17], поэтому при лечении АГ с гипертрофией левого желудочка необходимо использовать комбинированную терапию, пре-

дусматривающую не только достижение нормальных цифр АД, но и повышение адаптивных возможностей миокарда и сосудов. Включение гипокситерапии в лечение больных 2-й группы способствовало улучшению метаболизма NO. Таким образом, прерывистая нормобарическая гипокситерапия является адекватным клиническим методом с тренирующим действием на сердечно-сосудистую систему.

В некоторых исследованиях доказывается патогенетическая значимость нарушений метаболизма NO в ремоделировании миокарда при АГ [19]. Фоновое количество NO обеспечивает эндотелийзависимую вазодилатацию и снижение общего периферического сосудистого сопротивления, т. е., NO предупреждает гипертрофию за счет гемодинамической разгрузки сердца, снижая тонус артерий. Однако этим участие NO в экологофизиологических механизмах адаптивной вазорелаксации не исчерпывается. Есть данные об антипролиферативном эффекте NO [18]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцируемого избыточным синтезом NO нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда, далеко не ясны. Полученные данные являются еще одним доказательством патогенетической значимости нарушений метаболизма NO в ремоделировании миокарда у больных с АГ.

ВЫВОДЫ

Развитие АГ сопровождается нарушением метаболизма NO. Изменения в системе NO приводят к структурно-функциональным изменениям и снижению сократительной способности миокарда. Курсы прерывистой нормобарической гипокситерапии способствуют улучшению сократительной функции сердца, замедлению ремоделирования миокарда и улучшению метаболизма оксида азота у больных АГ. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия — надежный, эффективный и доступный метод повышения экологофизиологических резервов, может быть использован в лечении больных с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Полунин И.Н. Интегративная медицина и экология человека. Москва — Астрахань — Пафос: АГМА; 1998. 450.
2. Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического моделирования сердечно-сосудистой системы. РЖЖ. 2002; 5: 1-10.
3. Гельцер Б.И., Петешова Е.Е., Кочеткова Е.А., Елисева Е.В. Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NO-реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 2003; 10: 91-94.
4. Дауранов И.Г., Ярочкина Н.П., Шорина Е.Н. Коррекция энергообмена как условие оптимизации иммунореметаблических процессов при воспалительных заболеваниях. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Сборник научных статей. Пушкино; 1996.
5. Джаниани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. РМЖ 2005; 13 (27): 1858-1862.
6. Джарудлаев Р.З. Эхокардиографические показатели центральной, внутрисердечной и периферической гемодинамики у нормотензивных лиц. РНЖ. От диспансеризации к высоким технологиям. 2006; 122.
7. Евсеева М.Е., Подушинский А.Ю., Подушинская Н.М. Структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы на ранних этапах артериальной гипертензии. РНЖ. От диспансеризации к высоким технологиям. 2006; 136.
8. Залеский В.Н., Фильченков А.А. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве цитопротекторов. Лечение интоксикаций. 2004; 1: 1-8.
9. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца. Кардиология 2004; 1: 1-8.
10. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? Тер. арх. 2002; 9: 78-81.
11. Стрелков Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия. М.; 1994. 14.
12. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я., Потиевская В.И., Евсеева М.В., Бельх А.Г., Закошиков К.Ф., Зволниский В.П. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»). М.: РУДН; 1994. 95.
13. Шарандак А.П., Кириченко Л.Л., Дворянчикова Т.Ю., Королев А.П., Ежова Е.О., Елкина Г.М., Пильин Е.Т. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Роль наследственности и среды. Кардиология 2003; 5: 29-32.
14. Штерман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка — самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса. Кардиология 2004; 2: 82-86.
15. Dablot B., Devereux R., Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
16. Kearney M.T., Fox K.A., Lee A.J. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. J. Amer. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1801-1808.
17. Schillai G., Verdecchia P., Porcellati C. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension. Hypertension 2000; 35: 580-586.
18. Simko R., Simko J. The potential role of nitric oxide in the hypertrophic growth of the left ventricle. Physiol., 2000; 49: 37-49.
19. Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. Hypertension 2001; 38: 13.
20. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. Drugs. 2002; 62: 265-284.

Поступила 04.02.2008