

С.В. Ляшко

ВПЛИВ ГІПОКСИТЕРАПІЇ НА СТАН НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

*Запорізькій державній медичній університет
кафедра сімейної медицини та терапії ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Кривенко)*

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпокситерапія, кортизол, альдостерон, ендотелін I, варіабельність серцевого ритму
Key words: essential hypertension, hypoxithery, cortisol, aldosterone, endothelin I, heart rhythm variability

Резюме. В роботі проведено аналіз впливу дозованих нормобарических гіпоксических тренувань, котріє применялись на фоне стандартной антигіпертензивной терапії, на нейрогуморальний статус больних гіпертонической болезнью II стадії. Для этой цели определяли параметры вариабельности сердечного ритма, концентрации кортизола, альдостерона и эндотелина I. Установлено, что у этих пациентов на фоне лечения имеет место достоверное увеличение общей мощности системы регуляции, снижение концентраций кортизола, альдостерона, эндотелина I в сыворотке крови, что свидетельствует о мобилизации адаптационно-регуляторных возможностей организма. Полученные результаты показывают необходимость и экономические выгоды включения гипокситерапии в комплексное лечение больных с гипертонической болезнью II степени.

Summary. In this work an influence of the dosed normobaric hypoxic trainings on neurohumoral status in patients with essential hypertension II stage, applied on a background of a standard hypotensive therapy, was analysed. For this purpose the parameters of heart rhythm variability, cortisol, aldosterone and endothelin I concentrations were estimated. It was determined that these patients have reliable increase of the general power of the regulation system, and a reliable decrease of cortisol, aldosterone, endothelin I concentrations, in the blood serum; on the background of treatment; this points to mobilization of adaptation-regulation possibilities of an organism. Obtained results show the necessity and economic benefits of inclusion of hypoxithery into the treatment of patients with essential hypertension II stage.

Незважаючи на досягнення у лікуванні пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ), актуальними залишаються проблеми ефективного контролю артеріального тиску (АТ), покращення нейроендокринної регуляції та ендотеліальної функції, а також запобігання ремоделюванню серця та судин. Економічні реалії та проблеми комплайєнса вимагають спрощення схем лікування, зменшення кількості ліків, які приймають хворі, та потреб у госпіталізації [11].

Пошук нових підходів до лікування та профілактики ГХ проводиться нині в площині як фармакологічних, так і немедикаментозних методів терапії [9]. Зокрема, в літературі є поодинокі повідомлення про використання гіпокситерапії у хворих на ГХ [6, 7]. Частина авторів дозовані нормобаричні гіпоксичні навантаження (ДНГН) розглядають як варіант модифікації способу життя (аналог фізичних навантажень) [3], тоді як інші пропонують використовувати ДНГН як самостійний метод лікування [1, 4]. Але пато-

генетичні аспекти дії гіпокситерапії на стан нейрогуморальної регуляції у хворих на ГХ II стадії є недостатньо вивченими.

Метою нашого дослідження є вивчення впливу гіпокситерапії на стан варіабельності серцевого ритму та рівні стрес-гормонів, ендотеліну I у хворих на ГХ II стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 103 хворих на ГХ II стадії, клінічна характеристика яких надана в таблиці 1. Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі клініко-інструментальних досліджень згідно з нормативними документами Міністерства охорони здоров'я України [10]. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні згідно з протоколом, затвердженим Етичним комітетом ЗДМУ, та відповідно до принципів Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

До основної групи включено 52 хворих, які пройшли курс гіпокситерапії на тлі стандартної антигіпертензивної терапії. Групу порівняння склали 51 пацієнт, які одержували виключно антигіпертензивні препарати. Для лікування хво-

рих на ГХ II стадії використовували антигіпертензивні препарати першої лінії: іАПФ, діуретик, β-блокатор, антагоністи Са [12]. Дози та комбінації призначались індивідуально, що дозволяло досягти оптимального гіпотензивного ефекту.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показники	Основна група (курс ДНГН на тлі стандартної антигіпертензивної терапії) n = 52	Група порівняння (виключно антигіпертензивна терапія) n = 51
Вік, роки	48,8±1,18	51,8±1,23
Стать		
чоловіча	29 (56%)	26 (51%)
жіноча	23 (44%)	25 (49%)
Вага, кг	82±2,5	81±2,2
Зріст, см	170±0,9	168±1,2
Тривалість ГХ, роки	14±0,4	13±1,4

Нейрогуморальну регуляцію серцево-судинної системи оцінювали за показниками варіабельності серцевого ритму (BCP), яку визначали методом комп'ютерного аналізу п'ятихвилинної ритмограми («Cardiolab») та оцінювали згідно зі стандартами Європейського кардіологічного товариства та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1996 р) [2, 15]. Аналізували наступні компоненти: часові – SDNN (середнє квадратичне відхилення величин RR- інтервалів), RMSSD (квадратний корінь від суми квадратів різниці величин), pNN50 (квадратний корінь від суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN), спектральні TP (варіація NN інтервалів протягом усього запису), VLF (потужність у діапазоні дуже низьких частот), LF (потужність у діапазоні низьких частот), HF (потужність у діапазоні високих частот), триангулярний індекс (HRV TI), стрес-індекс (SI), індекс вагосимпатичної взаємодії (LF/HF), нормалізовані величини низько- та високочастотних коливань (LF Norm, HF Norm).

Як стрес-гормони, які характеризують процеси адаптації чи дезадаптації організму [5], визначали вміст кортизолу (КК) та альдостерону (КА) у сироватці крові імуноферментним методом із використанням стандартних наборів реактивів Cortisol ELISA KIT (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та Aldosteron ELISA KIT (DBC Inc., Канада).

Як маркер ендотеліальної дисфункції вивчали концентрацію ендотеліну I (KE I) у сироватці крові імуноферментним методом із використанням стандартного набору реактивів Endothelin-I (Human, Porcine, Canine, Rat, Mouse, Bovine).

Гіпокситерапія проводилась методом дозованих нормобаричних гіпоксично-гіперкапнічних тренувань (апарат “Гіпотрон”, Україна). Курс складався з 10 щоденних сеансів. За сеанс пацієнт отримував 3-4 цикли дихання газовою сумішшю та атмосферним повітрям тривалістю 5 хвилин. Вміст кисню дозували індивідуально залежно від чутливості до гіпоксії. Для створення газової суміші в апараті використовувався принцип зворотнього дихання на основі замкнутого контуру.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою пакету статистичних програм „Statistica 6.0” (Stat Soft Inc, США) з використанням непараметричних методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз одержаних результатів показав, що в обох групах виявлено вірогідне збільшення загальної потужності системи регуляції (табл. 2), що підтверджується достовірним підвищенням величин SDNN, TP. Змінились й абсолютні величини спектральних компонентів, які характеризують гуморальну регуляцію: вірогідно знизився показник потужності в діапазоні низьких частот LF.

Динаміка змін параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі терапії (M±m)

Параметри	Основна група (курс ДНГН на тлі стандартної антигіпертензивної терапії) n = 52		Група порівняння (виключно антигіпертензивна терапія) n = 51	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЧСС, уд/хв	72,3±1,76	65,5±0,73**	75,6±1,70	67,6±1,13**
SDNN, мс	37,6±0,85	46,6±0,71**	37,2±1,16	40,5±0,48**
TP, мс ²	987±27,6	1553±76,4**	927±27,8	1284±32,1*
LF, мс ²	418±14,8	227±10,9**	416±16,3	343±17,8**
HF, мс ²	272±7,7	332±8,8**	280±7,2	286±7,6
LF/HF, ум, од,	3,1±0,08	1,3±0,07**	3,2±0,09	2,3±0,12**

Примітка: * та ** – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування (парна вибірка) складає відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,01$ для W критерію Вілкоксона

При подальшому порівняльному аналізі отриманих результатів за допомогою U критерію Манна-Уїтні для непарної вибірки були виявлені вірогідні відмінності між двома групами (рис. 1). Так, в основній групі показник SDNN додатково збільшився на +15% ($p < 0,01$), TP на +19% ($p < 0,01$), показник LF знизився на -27,5% ($p < 0,01$).

Поряд із зазначеними вище змінами вегетативної регуляції серцевого ритму, тільки у хворих основної групи, нормалізувався індекс вагосимпатичної взаємодії за рахунок підвищення парасимпатичних впливів, що підтверджується достовірним зростанням потужності в діапазоні високих частот HF на +22% ($p < 0,01$).

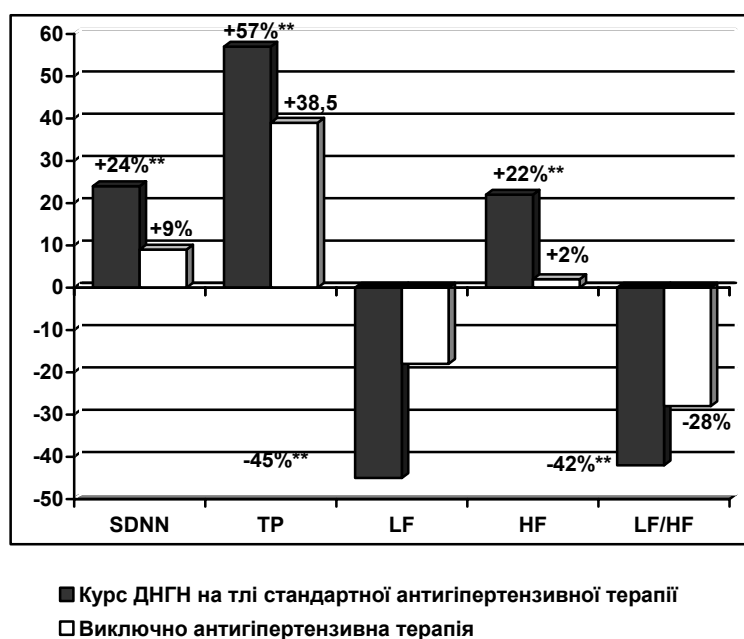


Рис. 1. Порівняльна характеристика параметрів варіабельності серцевого ритму після лікування між досліджуваними групами хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Примітка: * та ** – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками різних груп після лікування (непарна вибірка) складає відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,01$ для U критерію Манна-Уїтні.

Подібну динаміку виявлено і в змінах концентрації кортизолу (КК) та альдостерону (КА) у процесі лікування (табл. 3). Так, у хворих основної групи вірогідно знизилась КК, а КА додатково зменшилась на 15% ($p < 0,01$). З літературних джерел відомо, що зниження кон-

центрації альдостерону та кортизолу є сприятливою прогностичною ознакою підвищення загальної потужності регуляторних систем та свідчить про покращення процесів адаптації [8, 14].

Таблиця 3

Динаміка змін концентрації кортизолу, альдостерону та ендотеліну I у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі терапії

Параметри	Основна група (курс ДНГН на тлі стандартної антигіпертензивної терапії) n = 52		Група порівняння (виключно антигіпертензивна терапія) n = 51	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Альдостерон, пг/мл.	185±4,2	138±4,7**	183±3,2	155±4,7*
Кортизол, г/мл	122±3,6	102±3,6**	122±4,2	110±3,7
Ендотелін I, нг/мл	0,100±0,004	0,058±0,002**	0,100±0,007	0,073±0,007*

Примітка: * та ** – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування (парна вибірка) складає відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,01$ для W критерію Вілкоксона

При оцінці змін у сироватці крові маркеру ендотеліальної дисфункції - ендотеліну I виявлено вірогідне зниження його концентрації в обох групах, але в основній KE I зменшилася додатково на 15% ($p < 0,01$) (рис. 2). Отримані результати збігаються з роботами інших авторів,

які вивчали вплив дозованих гіпоксичних навантажень на покращення ендотеліальної дисфункції за рахунок підвищення активності внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів і зниження концентрації тиобарбітуратреактивних продуктів у плазмі крові [13].

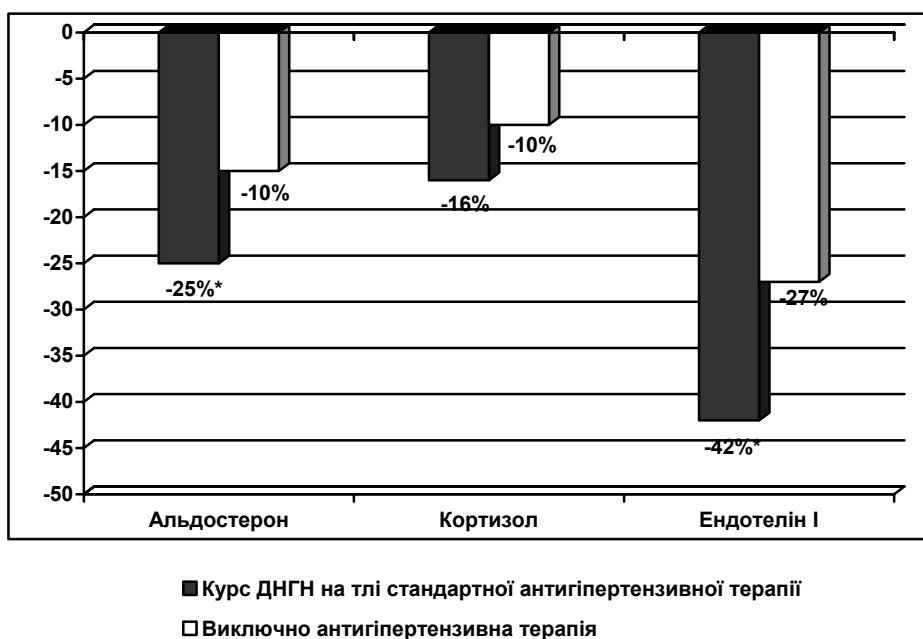


Рис. 2. Порівняльна характеристика концентрації ендотеліну I, кортизолу та альдостерону після лікування між досліджуваними групами хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Примітка: * та ** – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками різних груп після лікування (непарна вибірка) складає відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,01$ для U критерію Манна-Уїтні.

Крім того, 69% хворих на ГХ II стадії, які отримували додатково до стандартної антигіпертензивної терапії курс дозованих нормобаричних гіпоксичних навантажень, наприкінці лікування вдалось знизити дози та кількість призначених ліків, вдалось досягнути підтримання стабільного артеріального тиску за допомогою 5 мг ІАПФ у вигляді монотерапії. А як відомо, підтримуючу антигіпертензивну терапію необхідно приймати постійно, тому комбінована терапія з включенням гіпокситерапії є економічно більш вигідною.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії має місце порушення адаптаційно-регуляторних механізмів та нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи: зниження загальної потужності ВСР, порушення індексу вагосимпатичної взаємодії в сторону підвищення симпа-

тичних та зниження парасимпатичних впливів; збільшення вмісту стрес-реалізуючих гормонів та ендотеліну I у сироватці крові.

2. Використання комбінованої гіпотензивної терапії з включенням гіпокситерапії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії супроводжується вірогідним додатковим зниженням LF на 27,5% ($p<0,05$), КА – на 15% ($p<0,05$) та КІ – на 15% ($p<0,05$) та підвищенням SDNN на 15% ($p<0,05$), TP – на 19% ($p<0,05$), HF – на 20% ($p<0,05$), що вказує на нормалізацію патогенетичних механізмів, які регулюють артеріальний тиск, та мобілізацію адаптаційно-регуляторних можливостей організму.

3. Одержані результати доводять доцільність та економічну привабливість включення курсу гіпокситерапії у комплексне лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Асанов Э.О., Чеботарев М.Д., Лишневская В.Ю. Реакция сердечно-сосудистой системы на изокапническую гипоксию в пожилом возрасте // Украинський пульмонологічний журнал. – 2005. - №1. – С.46-48.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С.108–127.
3. Гипоксически-гиперкапнические тренировки в кардиологии / Под ред. Билецкого С.В., Гоженко А.И. – Черновцы: Медуниверситет, 2007. – 148с.
4. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. – СПб.: ООО «ЭЛБИ», 2003.
5. Касенова С.Л. Вазопрессин и ренин-альдостероновая система у больных артериальной гипертензией // Клиническая медицина. – 2002. – № 12. – С. 31-34.
6. Коркушко О.В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей // Проблемы старения и долголетия. – 2004. - №2. – С.155-161.
7. Коробов С.А. Нормобарическая гипокситерапия. // Новые медицинские технологии, 2004. – № 5. – С.67-71.
8. Кривенко В.І., Гріненко Т.Ю. Оцінка нейрогуморального статусу в процесі лікування хворих на гіпертонічну хворобу, які постійно проживають в

урбанізованому регіоні // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – № 1. – С. 17–20.

9. Небиеридзе Д.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая нефиксированная комбинация // Системные гипертензии. – 2007. - Т.9, №1.

10. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ: 2004. – 54с.

11. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь: реальность проблемы и перспективы ее решения в XXI столетии // Здоров'я України. – 2007 - №12.1 – С.39-40.

12. Серцево-судинні захворювання: Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – Київ: 2007. – 128с.

13. Соловьев А.И. Клеточные механизмы гипертензии (артериальная гипертензия как эндотелиальная дисфункция и мембранная каналопатия) // Лікування та діагностика. – 2002. – № 1. – С. 5–8.

14. Giuseppe G.L. Biondi-Zoccai, Antonio Abbate and Alfonso Baldi. Potential antiapoptotic activity of aldosterone antagonists in postinfarction remodeling // Circulation. – 2003. – N 6. – P.108–126.

15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, clinical use. Task force of the European society of cardiology & the North American society of pacing & electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P.354–381.