

Оксид азота и ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией в условиях высокогорья

Курданова М. Х., Бесланев И. А., Батырбекова Л. М., Прокопец Е. Н., Эльбаева Р. Н., Курданов Х. А.

Центр медико-экологических исследований — филиал ФГБУН “Государственный научный центр Российской Федерации” Института медико-биологических проблем РАН. Нальчик, Россия

Цель. Изучить влияние оксида азота (NO) на типы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и параметры гемодинамики у больных артериальной гипертензией (АГ), жителей высокогорья.

Материал и методы. В высокогорных районах Приэльбрусья обследованы 170 человек в возрасте 37-68 лет: 110 больных АГ разной степени тяжести и 60 здоровых лиц. Всем пациентам проведены: общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Продукцию NO оценивали по содержанию нитрит-анионов NO_2^- и нитрат-анионов NO_3^- в плазме крови и эритроцитах спектрофотометрическим методом.

Результаты. Изменения геометрии миокарда выявлены у 53% больных АГ, взаимосвязанные с изменением концентрации метаболитов NO в крови и параметрами гемодинамики. Концентрация NO снижена на 5% у больных АГ с нормальной геометрией ЛЖ. Значительное снижение NO выявлено у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической гипертрофией ЛЖ

на 39% и 92%, соответственно. Нормальная продукция NO с высокой концентрацией нитритов в крови выявлена у больных с эксцентрической гипертрофией.

Заключение. Совокупность полученных данных свидетельствует о важной роли NO в регуляции артериального давления и течении ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ. В условиях хронической гипоксии продукция NO возрастает, и этот факт может вносить свой существенный вклад в параметры гемодинамики и типы геометрии миокарда у жителей высокогорья.

Ключевые слова: оксид азота, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, высокогорье.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-8-12>

Поступила 04/05-2015

Принята к публикации 18/06-2015

Nitric oxide and myocardial remodeling in arterial hypertension in areas of higher altitudes

Kurdanova M. Kh., Beslaneev I. A., Bатырбекова L. M., Prokopets E. N., Elbaeva R. N., Kurdanov Kh. A.

Center for Medical Ecological Studies — filial of FSBSI “State Scientific Center of Russian Federation” of the Institute of Medical and Biological Problems RAS. Nalchik, Russia

Aim. To study the influence of nitric oxide (NO) on the types of remodeling of the left ventricle myocardium (LV) and hemodynamics parameters in patients with arterial hypertension (AH), inhabitants of the higher altitudes areas.

Material and methods. In high altitudes of Elbrus areas we studied 170 person at the age 37-68 y.o.: 110 patients with AH of various grade and 60 healthy persons. All patients underwent general clinical, instrumental and laboratory investigations. Production of NO was assessed by nitrite-anion NO_2^- and nitrate-anion NO_3^- concentration in plasma and erythrocytes by spectral method.

Results. Myocardial geometry changes were found in 53% patients with AH, related to the changes of NO metabolites concentration in blood and hemodynamics. NO concentration was decreased by 5% in patients with AH with normal geometry of the LV. Significant decrease of NO was

found in the groups of patients with concentric remodeling of the LV and concentric hypertrophy of the LV by 39% and 92%, respectively. Normal production of NO with higher concentration of nitrites in the blood was found in patients with eccentric hypertrophy.

Conclusion. In total, the data shows a significant role of NO for the regulation of blood pressure and course of the LV remodeling in AH patients. Under conditions of chronic hypoxia production of NO increases, and that might influence significantly hemodynamics and types of the left ventricle geometry in higher altitudes inhabitants.

Key words: nitric oxide, myocardial remodeling, arterial hypertension, higher altitudes.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-8-12>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИСд — индекс диастолической сферичности, ИСс — индекс систолической сферичности, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, КДМС — конечный диастолический меридиональный стресс, КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КСМС — конечный систолический меридиональный стресс, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, НГЛЖ — нормальная геометрия ЛЖ, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ОС — относительное сокращение, ОТ МЖП — относительная толщина межжелудочковой перегородки, ОТЗС ЛЖ — относительная толщина задней стенки ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки ЛЖ, РМ — ремоделирование миокарда, СдАД — среднестатистическое артериальное давление, УИ — ударный индекс ЛЖ, УПСС — удельное периферическое сосудистое сопротивление, ФВ — фракция выброса, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, NO — оксид азота, NO_2^- — нитрит-анион, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ — суммарная концентрация нитрит-анионов и нитрат-анионов в крови, NO_3^- — нитрат-анион.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: + 7 (8662) 44-23-90

e-mail: ibis@yandex.ru

[Курданова М. Х. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической медицины и физиологии, научный секретарь, Бесланев И. А.* — к.м.н., в.н.с. отдела физиологии и патологии высокогорья, Батырбекова Л. М. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по научной работе, зав. отделом клинической медицины и физиологии, Прокопец Е. Н. — с.н.с. отдела клинической медицины и физиологии, Эльбаева Р. Н. — к.ф.-м.н., с.н.с. отдела физиологии и патологии высокогорья, Курданов Х. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., директор].

Основу морфологических изменений при ремоделировании миокарда (РМ) составляют несбалансированные эффекторные механизмы апоптоза и пролиферации кардиомиоцитов. РМ сопровождается увеличением массы миокарда, изменением размеров желудочков и геометрии камер сердца [1]. Считается, что РМ определяет высокий риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертонии (АГ) — аритмий, инфаркта миокарда, внезапной смерти, с большей достоверностью, чем только повышение системного артериального давления (АД). У больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в 2-3 раза увеличивается риск развития сердечной недостаточности [2, 3].

Дисфункция эндотелия, для которой характерно нарушение баланса синтеза вазодилататоров и вазоконстрикторов, вносит существенный вклад в процессы РМ [4]. Синтезируемые эндотелием оксид азота (NO) и ряд биологически активных веществ, вызывают расслабление гладкомышечных клеток и вазодилатацию, что обеспечивает регуляцию АД, общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). NO снижает синтез эндотелинов, норадреналина, препятствует выработке чрезмерных количеств ренина, ангиотензина, тромбоксана A_2 , обладает выраженными антиатерогенными и антитромбоцитарными свойствами, ингибирует избыточный апоптоз и пролиферацию [5].

На основании исследований, проведенных у больных АГ, выяснилось, что дефицит эндогенного NO, обусловленный снижением активности эндотелиальной NO-синтазы приводит к снижению вазодилатации, увеличению АД и ОПСС и в итоге к прогрессированию АГ и развитию ее осложнений [6].

Известно, что у жителей высокогорья АГ встречается реже, чем у жителей равнины. Течение АГ у жителей высокогорья более благоприятное с редким развитием тяжелых осложнений — ГЛЖ, инфаркта миокарда, инсульта мозга [7]. В условиях гипоксии синтез NO увеличивается (в 5-10 раз) за счет нитритредуктазной активности гемсодержащих белков, эритроцитоза, активации NO-синтаз, депонирования NO, снижения элиминации NO свободными радикалами и других адаптативных процессов [8].

Клинические исследования, посвященные особенностям РМ левого желудочка (ЛЖ) и продукции NO у больных АГ, жителей высокогорья, в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования — изучение морфофункциональных особенностей миокарда ЛЖ, параметров гемодинамики и их связей с продукцией NO у больных АГ в условиях высокогорья.

Материал и методы

В высокогорных районах Приэльбрусья (2200-3300 м над уровнем моря) обследованы 170 человек — 110 больных АГ разной степени:

- 40 больных АГ 1 степени, I стадии (21 мужчина и 19 женщин), средний возраст $47,3 \pm 3,4$ лет, индекс массы тела $24,6 \pm 1,4$, kg/m^2 , с длительностью течения АГ $7,6 \pm 1,8$ лет.
- 40 больных АГ 2 степени, I-III стадии (18 мужчин и 22 женщин), средний возраст $53,9 \pm 2,8$ года, индекс массы тела $25,3 \pm 1,8$, kg/m^2 , с длительностью течения АГ $(10,9 \pm 2,3)$ лет.
- 30 больных АГ 3 степени, II-III стадии (14 мужчин и 16 женщин), индекс массы тела $24,1 \pm 1,7$, kg/m^2 , с длительностью течения АГ $(12,6 \pm 2,8)$ лет, (средний возраст $56,8 \pm 3,7$) лет. Все обследованные больные АГ были сопоставимы по полу и индексу массы тела.
- 60 практически здоровых лиц, средний возраст $43,2 \pm 4,8$ года, (мужчин 29 женщин 31), индекс массы тела $23,9 \pm 1,2$, kg/m^2 .

Все пациенты ознакомлены с методами обследования, от них получено информированное согласие для дальнейшего проведения. Протокол обследования одобрен Комитетом по этике.

Диагноз АГ и степень АД верифицировали на основании данных клинических, инструментальных, лабораторных и биохимических методов исследований. Стратификацию общего риска определяли в соответствие с рекомендациями Рабочей группы по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2013г [9].

Критерии исключения из исследования: пациенты с симптоматической АГ; с метаболическими и эндокринными заболеваниями; с признаками сопутствующих воспалительных заболеваний; с нарушениями ритма и проводимости; с выявленной стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе; пациенты с ассоциированными клиническими состояниями в анамнезе; пациенты, принимающие лекарственную терапию, влияющую на метаболизм нитритов и нитратов в крови. Антигипертензивная терапия отменялась за 5 сут. до исследования, 43% больных не лечились регулярно.

Систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД) определяли автоматическими тонометрами “Omron, AMD”, (Япония) 3 раза в сут. и суточными мониторами АД “Mobil-O-Graph”, (Нидерланды). Пульсовое и среднединамическое АД (ПАД, СдАД) рассчитывали по общепринятым методам. Эхокардиографию проводили на аппарате “Aloka SSD-500”, (Япония) в М, В, М/В — режимах эхолокации в сечениях сердца по длинной и короткой осям ЛЖ из стандартных позиций, согласно общепринятым рекомендациям [10].

В исследовании все обследованные пациенты были разделены на группы по массе миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексированной к поверхности тела — (иММ, g/m^2), критерий относительной толщины стенки ЛЖ — (ОТС ЛЖ, ед.) и уровню — (СдАД, мм рт.ст.). ГЛЖ констатировали при иММ $>124 g/m^2$ у мужчин и $>109 g/m^2$ у женщин. Рассчитывались следующие показатели: конечно-диастолический и систолический размеры (КДР, см; КСР, см); объемы (КДО, мл; КСО, мл) ЛЖ, ударный объем (УО, мл) и ударный индекс (УИ=УО, $мл/m^2$) ЛЖ. Рассчитывали относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ); относительную толщину межжелудочковой перегородки (ОТ МЖП) в диастолу; относительную толщину задней стенки (ОТЗС) ЛЖ в диастолу; индекс дилатации ЛЖ — (КДР/Р), где Р — поверхность тела, m^2 . Определяли конечно-диастолический объем правого желудочка (КДО ПЖ, мл), толщину передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ, см). Рассчитыва-

ли общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС=ОПСС, дина*сек/см³/м² поверхности тела); функциональный индекс соответствия (УИ/иММ, мл/г/м²); показатель систолического напряжения миокарда ЛЖ (САД/КСО, мм рт.ст./мл); объемно-массовое соотношение ЛЖ — отношение (ИКДО/иММ, мл/г/м²), где ИКДО, мл/м² — индекс конечно-диастолического объема ЛЖ. Индексы систолической (ИСс, ед.) и диастолической сферичности ЛЖ (ИСд, ед.) вычисляли как отношение диаметра ЛЖ к его длинной оси: ИСс=КСР/1, ИСд=КДР/1, где КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, 1 — длинная ось ЛЖ. Фракцию выброса ФВ%, относительное сокращение ОС%, конечный систолический (КСМС) и диастолический меридиональный стресс (КДМС) рассчитывали по общепринятым формулам [11].

Согласно рекомендациям Всероссийского Научного общества кардиологов (IV пересмотр) 2010г выделяли следующие типы геометрии миокарда ЛЖ:

- Нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ), при иММ = N и ОТС ЛЖ <0,42 ед.
- Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ), при иММ = N и ОТС ЛЖ >0,42 ед.
- Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ), при иММ > N и ОТС ЛЖ >0,42 ед.
- Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ), при иММ > N и ОТС ЛЖ <0,42 ед.

Содержание NO рассчитывали по суммарной концентрации его стабильных метаболитов: нитрит-анионов (NO₂⁻) и нитрат-анионов (NO₃⁻) в безбелковых фильтратах плазмы крови и трижды отмытых эритроцитах (0,92% раствор хлорида натрия), спектрофотометрическим методом (СФ-6-А, Россия). Пробы крови брали утром, натощак, в количестве не менее 6 мл. Концентрацию NO₂⁻ определяли с помощью реактива Грисса по методу Грина. Концентрацию NO₃⁻ определяли в безбелковых фильтратах плазмы крови и эритроцитах прямым методом, используя бруциновый реактив [12]. Величину экстинкции рассчитывали при длине волны 543 нм для (NO₂⁻) и 405 нм для (NO₃⁻). Концентрацию NO₂⁻ и NO₃⁻ рассчитывали по калибровочным графикам, построенным для стандартных растворов (NaNO₂) и (NaNO₃).

Статистический анализ. Рассчитывались средние величины, их стандартные средние ошибки ($M \pm m$), а также 95% доверительный интервал. Для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни. Анализ корреляционных связей был проведен стандартным методом математического моделирования с помощью программы “Statistica v. 10.01” в модулях “корреляция” и “множественная регрессия”. Значимость факторов оценивали по F — критерию Фишера. Результаты обработаны на ПК и считались статистически значимыми при коэффициенте достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В завершеном виде, распределение всех больных АГ по типам РМ ЛЖ, представлено ниже по группам (гр.) в цифрах и процентах от общего числа наблюдений:

I гр. — НГЛЖ (n=52/47,3%); II гр. — КРЛЖ (n=28/25,5%); III гр. — КГЛЖ (n=14/12,7%); IV гр. — ЭГЛЖ (n=16/14,5%). Здоровые лица составили контрольную группу — К. гр.

У 47,3% больных АГ выявлена НГЛЖ. Типы геометрии миокарда без увеличения иММ ЛЖ верифицированы у 72,8% больных АГ в I гр. (47,3%) и во II гр. (25,5%). ГЛЖ с увеличением иММ ЛЖ выявлена у 27,2% больных АГ в III гр. и IV гр.

При сопоставимой длительности течения АГ в группах с различными типами РМ ЛЖ, уровни СдАД были достоверно выше у больных во II гр., III гр. и IV гр. на 20%, 30% и 24%, соответственно, по сравнению с I гр. (таблица 1).

иКДО в К. гр. достоверно не отличался от иКДО у больных в I гр. и значительно снижен во II гр. — на 44%. Высокие показатели иКДО выявлены у больных в IV гр. — на 64% и 19% выше по сравнению с больными во II и III гр.

УИ (мл/м²) достоверно снижен у больных во II гр. на 66% и увеличен в IV гр. на 9% по сравнению с К. гр. Высокие показатели УПСС выявлены у больных во II и III гр. на 32% и 39% выше, чем в К. гр. У больных АГ в IV гр. УПСС было увеличено на 5% по сравнению с I гр.

Значения иММ (г/м²) у больных АГ увеличены в III и IV гр. на 30% и 32% по сравнению с больными в I гр. Низкие значения объемной нагрузки на миокард — иКДО/иММ (мл/г/м²) выявлены у больных во II и III гр. на 65% и 38% ниже, чем в К. гр. Увеличенное значение иКДО/иММ на 40% отмечено у больных IV гр. по сравнению со II гр. ОТС ЛЖ, ОТМЖП и ОТЗС ЛЖ увеличены на 12-35% во II и III гр. по сравнению с показателями в I гр.

У больных АГ в I и II гр. выявлены высокие показатели КСМС — на 18 и 30% выше, чем в К. гр. У больных АГ с ГЛЖ высокие цифры КСМС установлены во II и IV гр. — на 63% и 59% выше аналогичных показателей в К. гр. Высокие показатели КДМС выявлены у больных во II, IV и III гр. — на 21%, 65% и 64%, соответственно, выше, чем в К. гр.

Изменение геометрии миокарда ЛЖ от эллипсоидной формы к сферичной, характерно для типов РМ с преобладанием процессов дилатации над процессами гипертрофии миокарда [13]. Индексы сферичности достоверно увеличены у больных в IV гр. — на 11%. У больных в I и II гр. индексы сферичности ЛЖ достоверно не отличались от показателей в К. гр. Индекс КДР/Р (см/м²) снижен во II гр. на 43% и увеличен у больных в IV гр. на 24%. Показатель напряженности миокарда (САД/КСО) увеличен у больных АГ в I, во II и III гр. на 17%, 44% и 35%, соответственно, по сравнению с К. гр.

Увеличение ТПС ПЖ (см) было достоверно выше у больных АГ во II и III гр. — на 27% и 36%. КДО ПЖ выше у больных в IV гр. по сравнению с К. гр. на 13%, и превышает аналогичные показатели на 8-70% в I, во II и III гр.

Показатели сократимости — ФВ и ОС, снижены в III и IV гр. больных АГ на 5% и 10% по сравнению с К. гр. Функциональный индекс соответ-

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных анализируемых параметров в группах с различными типами РМ ЛЖ ($M \pm m$)

Значения	Группы Здоровые лица К. гр. (n=60)	Типы РМ ЛЖ (n=110)			
		НГЛЖ I гр. (n=52)	КРЛЖ II гр. (n=28)	КГЛЖ III гр. (n=14)	ЭГЛЖ IV гр. (n=16)
СдАД, мм рт.ст	89,8±1,8	112,7±2,3*	121,8±2,6*	139,7±2,5**	122,8±2,8**
иКДО, мл/м ²	57,2±1,6	58,2±2,5	39,7±0,32**	58,3±1,25**	69,7±2,1**
УИ, мл/м ²	37,6±1,2	38,3±1,3	24,8±1,6**	36,2±0,82	41,2±1,3**
УПСС, дина*с/см ³ /м ²	829,5±10,2	989,6±20,1	1218,6±16,3**	1372,8±23,7**	992,3±12,8*
иММ, г/м ²	98,8±3,2	106,4±3,6*	112,8±4,3*	139,2±4,6**	141,2±2,4**
иКДО/иММ, мл/г/м ²	0,58±0,01	0,55±0,02*	0,35±0,05**	0,42±0,03**	0,49±0,01*
УИ/иММ, мл/г/м ²	0,38±0,02	0,36±0,02*	0,20±0,03**	0,26±0,06**	0,29±0,01**
ОТС ЛЖ, ед.	0,36±0,01	0,39±0,01*	0,52±0,02**	0,57±0,02**	0,41±0,01**
ОТ МЖП, ед.	0,35±0,005	0,38±0,01*	0,52±0,02**	0,57±0,02**	0,41±0,01**
ОТЗС ЛЖ, ед.	0,36±0,01	0,39±0,01*	0,53±0,03**	0,58±0,03**	0,42±0,02**
КСМС, г/см ²	54,6±1,3	78,5±1,5*	87,3±2,4**	89,5±1,9**	87,3±1,3**
КДМС, г/см ²	28,8±1,5	36,7±1,8*	48,8±2,5**	86,3±2,3**	84,3±2,8**
КДР/Р, см/м ²	2,82±0,01	2,93±0,02*	2,26±0,03**	2,74±0,02**	3,39±0,1**
ФВ, %	65,7±1,2	65,8±1,1	62,7±0,8**	61,7±0,3**	59,1±0,2**
ОС, %	36,2±0,4	36,4±0,3	33,8±0,2**	33,2±0,11**	32,5±0,1**
САД/КСО, мм рт.ст./мл	3,74±0,05	4,56±0,2*	6,67±0,22**	5,77±0,23**	3,69±0,21**
КДО ПЖ, мл	65,2±1,2	67,8±1,5	43,2±1,6**	63,4±1,2**	73,8±1,3**
ТПС ПЖ, см	0,52±0,1	0,61±0,03	0,72±0,05**	0,68±0,02**	0,53±0,06

Примечание: * — различия достоверны между К. гр. по сравнению с больными АГ в I гр., во II гр., в III гр. и в IV гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,01$), # — различия достоверны между больными АГ в I гр. по сравнению с больными АГ во II гр., III гр. и IV гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели концентрации метаболитов NO в крови и их соотношение в плазме крови и эритроцитах у здоровых лиц и в группах больных АГ с различными типами РМ ЛЖ ($M \pm m$)

Значения	Группы Здоровые лица К. гр. (n=60)	Типы РМ ЛЖ (n=110)			
		НГЛЖ I гр. (n=52)	КРЛЖ II гр. (n=28)	КГЛЖ III гр. (n=14)	ЭГЛЖ IV гр. (n=16)
NO ₂ ⁻ , в крови, мкмоль/л	38,7±1,7^	35,3±1,5**^	22,5±0,3**^	21,9±1,1**^	49,6±1,6
Соотношение NO ₂ ⁻ плазма/эритроциты	1/0,4	1/0,5	1/0,62	1/0,97	1/0,95
NO ₃ ⁻ , в крови, мкмоль/л	224,7±4,8	215,9±6,2	163,6±3,6**^	120,3±3,1**^	202,9±3,2
Соотношение NO ₃ ⁻ плазма/эритроциты	1/0,42	1/0,75	1/0,69	1/0,82	1/0,73
NO, в крови, мкмоль/л	263,4±6,8	251,2±7,8	186,1±3,7**^	142,2±3,2**^	252,5±3,9

Примечание: * — различия достоверны между больными АГ в I гр., в II гр., в III гр. по сравнению с К. гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,001$), # — различия достоверны между больными АГ во II гр., в III гр. по сравнению с больными в I гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,001$), ^ — различия достоверны между больными АГ в IV гр. по сравнению с больными в II гр., III гр. и К. гр. ($p < 0,05$ — $p < 0,01$).

ствия (УИ/иММ) снижен во II и III гр. в 1,5-1,8 раза по сравнению с больными в I гр.

Концентрация в крови метаболитов NO — нитрит-анионов (NO₂⁻) и нитрат-анионов (NO₃⁻), представлены в таблице 2.

Концентрация нитритов — NO₂⁻ в крови ниже на 9% и 72% в I и во II, а у больных в III гр. снижена в 1,7 раза по сравнению с К. гр. В IV гр. больных АГ выявлена высокая концентрация NO₂⁻ в крови на 28% и 40% выше, чем в I и К гр. и в 2,2 и 2,3 раза выше, чем у больных во II и III гр.

Концентрация нитратов — NO₃⁻ в крови у больных АГ в I и IV гр. снижена на 4% и 9%, а во II и III гр. снижена на 37% и 86% по сравнению с К. гр. Суммарная концентрация NO (NO₂⁻+NO₃⁻) в крови снижена на 5%

в I и IV гр. по сравнению с К. гр. Значительное снижение концентрации NO в крови выявлено во II и III гр. по сравнению с К. гр. на 46% и 72% и I гр. на 26% и 60%.

Соотношение нитритов NO₂⁻ и нитратов NO₃⁻ в плазме крови и эритроцитах отличалось, как между группами больных АГ с разными типами геометрии ЛЖ, так и в группе здоровых. Наибольшие концентрации NO₂⁻ и NO₃⁻ в эритроцитах выявлены у больных в IV гр. по сравнению с больными АГ во II, III и К. гр.

Полученные результаты согласуются с данными полученными в других исследованиях, проведенными у больных АГ с различными типами геометрии ЛЖ на равнине, но отличаются процентным отношением типов ремоделирования ЛЖ с гипертрофией миокарда и нормальной геометрией миокарда,

а также концентрациями NO в компонентах крови. В частности, нормальная геометрия миокарда реже определяется у больных АГ, жителей равнины. Не выявлено достоверного снижения продукции NO у больных с ЭГЛЖ по сравнению с I гр., что может свидетельствовать о гиперкинетическом типе кровообращения у данной категории больных [14, 15]. В исследовании у жителей высокогорья РМЛЖ с увеличенным иММ отмечено у 27,2% больных в гр. с КГЛЖ и ЭГЛЖ. Нормальный иММ выявлен в 72,8% случаях — у больных АГ с НГЛЖ и КРЛЖ.

Проведенный корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между содержанием NO_2^- , NO_3^- в крови и уровнями СдАД в I. гр. (НГЛЖ) $r=-0,497$; $p<0,001$, $r=-0,522$; $p<0,001$, во II гр. (КРЛЖ) $r=-0,793$; $p<0,01$, $r=-0,878$; $p<0,001$, в III гр. (КГЛЖ) $r=-0,672$; $p<0,05$, $r=-0,584$; $p<0,05$ и в IV гр. (ЭГЛЖ) $r=-0,553$; $r=-0,393$; $p<0,05$.

При анализе концентрации NO_3^- в крови во II гр. были выявлены обратные взаимосвязи между ОТС ЛЖ и концентрацией NO_3^- в крови ($r=-0,488$; $p<0,05$); между ОТЗС ЛЖ и концентрацией NO_3^- в крови ($r=-0,453$; $p<0,05$); между ОТ МЖП и концентрацией NO_3^- в крови ($r=-0,458$; $p<0,05$), менее выраженные в других гр.

Между концентрацией NO в крови и иММ выявлены обратные взаимосвязи во II ($r=-0,472$; $p<0,05$) и III гр. ($r=-0,486$; $p<0,05$), слабо выраженные у больных в IV гр.

Между концентрацией NO в крови и КСМС выявлены обратные взаимосвязи у больных в I ($r=-0,417$; $p<0,01$), во II гр. ($r=-0,483$; $p<0,05$), в III ($r=-0,522$; $p<0,05$) и в IV гр. ($r=-0,387$; $p<0,05$). Между концентрацией NO в крови и КДМС выявлены обратные взаимосвязи у больных в I ($r=-0,437$; $p<0,01$), во II ($r=-0,542$; $p<0,05$), в III ($r=-0,512$; $p<0,05$) и в IV ($r=-0,482$; $p<0,05$).

Обнаружена прямая тесная взаимосвязь между уровнем СдАД и иММ во II и III гр. больных АГ ($r=0,893$; $r=0,898$; $p<0,001$). Между концентрацией

NO в крови и УПСС выявлены тесные обратные взаимосвязи во II и III гр. ($r=-0,678$; $r=-0,672$; $p<0,01$).

Между ИСс, ИСд и концентрацией NO_2^- в крови получены прямые взаимосвязи у больных в IV гр. ($r=0,392$; $r=0,419$; $p<0,05$).

Установлена обратная взаимосвязь между концентрацией NO в крови и возрастом у всех больных АГ ($r=-0,653$; $p<0,0001$) и у здоровых лиц ($r=-0,432$; $p<0,01$), а также обратная взаимосвязь между концентрацией NO и длительностью течения АГ ($r=-0,485$; $p<0,001$).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли NO в регуляции системного АД, ОПСС, интракардиальной гемодинамики, морфофункциональных параметров ЛЖ, и, следовательно, в течении АГ и развитии ее осложнений, в т.ч. в процессах РМ.

Таким образом, факторами, влияющими на развитие и прогрессирование процессов РМ при АГ в условиях высокогорья, являются нарушения продукции NO, нарушения гемодинамики, морфологии и геометрии желудочков и предсердий.

Последствия сниженной продукции NO проявляются высоким уровнем АД, увеличением ОПСС и ММЛЖ. КСМС и КДМС возрастают на фоне снижения концентрации NO в крови, и характерны для типов РМ с высоким уровнем СдАД.

Течение АГ у лиц, проживающих в высокогорье, редко сопровождается развитием КГЛЖ и ЭГЛЖ, что наряду с другими факторами, может быть связано с длительным содержанием и/или перераспределением пула стабильных метаболитов NO в эритроциты, что характерно для больных с НГЛЖ и ЭГЛЖ. Большинство больных АГ, жителей высокогорья, имеют нормальную геометрию ЛЖ, и характеризуются небольшим увеличением ОПСС и СдАД с ИСс $<0,44$ и ИСд $<0,66$.

РМ у больных АГ, жителей высокогорья, в 48% случаев сопровождается умеренной гипертрофией правого желудочка, более выраженной у больных АГ с КРЛЖ и КГЛЖ.

Литература

- Jugdutt BI, Dhalla NS. Cardiac remodeling: molecular mechanisms. Springer: London 2013; 121-343.
- Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. J Hum Hypertens 2015; 29: 1-6.
- Frohlich ED, Susic D. Pressure overload. Heart Failure Clin 2012; 8: 21-32.
- Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, et al. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. Cardiovasc Res 2009; 81: 509-18.
- Lupinskaja ZA, Zarif'jan AG, Gurovich TC, Shleifer SG. Endothelium: function and dysfunction. Barys.: KRSU im. B.N. El'cina. 2008; 373p: 33-321. Russian (Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Барыс.: КРСУ им. Б.Н. Ельцина 2008: 33-321).
- Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: Role of nitric oxide in cardiovascular diseases. J Clin Hypertens 2008; 10: 304-10.
- Narayan J, Ghildyal A, Goyal M, et al. Cold pressor response in High Landers versus Low Landers. J Clin and Diag Research 2014; 8(10): BC08-11.
- Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(45): 17593-8.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2013; 31(7): 1281-357; 1284-340.
- Rybakova MK, Alehin MN, Mit'kov VV. Practical guidance on ultrasonic diagnostics. Eehokardiografija. M.: Izdatel'skij dom Vidar-M 2008: 53-69. Russian (Рыбакова М.К., Алейкин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издательский дом Видар-М 2008: 53-69).
- Nechesova TA, Korobko IJu, Kuznecova NI. Left ventricular remodeling: pathogens and estimation methods. Medicinskie novosti 2008; 11: 7-13. Russian (Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медицинские новости 2008; 11: 7-13).
- Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological liquids. Free Radic Res 2005; 39(8): 797-815.
- Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and micro-vascular remodeling. Cardiovascular Res 2008; 78: 274-85; 277-83.
- Kovaleva ON, Nizhegorodceva OA. Nitric oxide system condition at formations hypertensive heart. Ukrain'skii kardiologichnij zhurnal 2003; 3: 71-5. Russian (Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота при формировании гипертонического сердца. Украинский кардиологический журнал 2003; 3: 71-5).
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. Circulation 2011; 123: 327-34.