

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВАЛЬНОЙ
НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ****В.Г. Гавриляк***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького***Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым заболеванием лиц молодого и среднего возраста. Патогенез заболевания, особенно на начальных этапах формирования изучен недостаточно. Практически не изученной остается роль реологических и эндотелиальных нарушений в патогенезе ее развития, особенно на начальных этапах формирования, когда в клинической картине преобладают многочисленные нейро-вегетативные симптомы, что делает границу между нейроциркуляторными проявлениями и АГ нечетко обозначенной [7, 9].

Проблема лечения пациентов на начальных этапах формирования АГ остается актуальной, поскольку только медикаментозное лечение во многих случаях способно уменьшить лишь острые проявления заболевания, но не препятствует его рецидивированию и дальнейшей прогрессии [5]. В этой связи, актуальным является разработка новых направлений лечения с использованием немедикаментозных методик [6].

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование проводилось согласно основному плану научно-исследовательских работ (НДР) Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и представляет собою фрагмент темы НДР «Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології» (№ держреєстрації 0108U009884).

Цель исследования заключалась в анализе эффективности терапии с включением сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ) в комплексную реабилитационную программу пациентов АГ.

Материал и методы исследования

Для достижения цели исследования в проект включено 94 больных на начальных этапах формирования АГ в возрасте от 24 до 46 лет (в среднем $36,6 \pm 6,05 \pm 0,62$ лет), среди которых было 30 (31,9%) мужчин в возрасте $36,4 \pm 6,22 \pm 1,14$ лет и 64 (68,1%) женщины в возрасте $36,7 \pm 6,01 \pm 0,75$ лет ($t=0,18$, $p=0,849$).

Методом случайной выборки больные были распределены в две группы наблюдения однотипные по полу, возрасту, тяжести, варианту и характеру течения АГ. В основную группу наблюдения включены 45 пациентов, которые кроме стандартной медикаментозной терапии получали сеансы ИНБГТ, а в контрольную – 49 больных, которые получали только медикаментозное лечение (бета-адреноблокаторы, седативные, антидепрессанты, транквилизаторы, кардиометаболиты, тивортин и пр.) без ИНБГТ.

Пациенты основной группы получали ежедневные сеансы гипокситерапии продолжительностью 50-60 минут проводили на протяжении 20 дней при помощи стационарных гипоксикаторов «ГИП 10-1000-0», фирмы Трейд Медикал (Россия) и «Тибет-4» фирмы «Newlife» (США, Россия). Анализ эффективности терапии проводился через 20 дней от начала лечения.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США).

Полученные результаты и их обсуждение

Мы использовали ИНБГТ у 45 (47,9%) больных на ранних этапах развития АГ. Необходимо отметить, что во всех случаях у этих больных предшествовали различные варианты нейроциркуляторной дистонии (НЦД) (табл. 1).

Частота назначения ИНБГТ при разных типах НЦД (кардиальный, смешанный) не отличалась между собой ($\chi^2=0,07$, $p=0,795$), как и в случаях легкого, среднего и тяжелого течения заболевания (соответственно ($\chi^2=0,01$, $p=0,988$, $\chi^2=1,56$, $p=0,212$, $\chi^2=2,06$, $p=0,151$), при минимальной, умеренной и выраженной степени вегетативных расстройств ($\chi^2=1,15$, $p=0,284$, $\chi^2=0,13$, $p=0,717$, $\chi^2=0,32$, $p=0,573$), симпатическом и парасимпатическом типах вазотонии (соответственно $\chi^2=2,91$, $p=0,088$ и $\chi^2=2,09$, $p=0,148$). В случаях дисгормональной НЦД, ИНБГТ назначали в 11,1 раза реже ($\chi^2=9,76$, $p=0,002$).

Таблица 1

Частота использования ИНБГТ при разных вариантах течения НЦД (%)

Факторы		ИНБГТ		Отличия	
		Нет	да	с	р
Вариант НЦД	эссенциальный	49,0	68,9	3,83	0,051
	психогенный	12,3	8,9	0,28	0,598
	инфекционно-токсический	6,1	13,3	1,41	0,235
	дисгормональный	24,5	2,2	9,76	0,002
Характер НЦД	физического напряжения	8,2	6,7	0,08	0,783
	стабильный	24,5	28,9	0,23	0,630
	лабильный	57,1	48,9	0,64	0,423
Тяжесть НЦД	латентный	18,4	22,2	0,22	0,642
	легкая	26,5	26,7	0,01	0,988
	средняя	55,1	42,2	1,56	0,212
Степень вегетативных расстройств	тяжелая	18,4	31,1	2,06	0,151
	отсутствуют	22,5	17,8	0,32	0,573
	минимальные	49,0	60,0	1,15	0,284
	умеренные	6,1	4,4	0,13	0,717
	выраженные	22,5	17,8	0,32	0,573

Больные основной и контрольной групп не отличались между собой во частоте нарушений возбудимости миокарда ($\chi^2=0,28$, $p=0,598$), электрической проводимости сердца ($\chi^2=0,02$, $p=0,894$), изменений клапанов ($\chi^2=1,77$, $p=0,184$) и камер сердца ($\chi^2=2,13$, $p=0,144$), развитию диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) ($\chi^2=1,83$, $p=0,176$).

Важным является факт, что больные основной и контрольной групп не отличались между собой по параметрам среднего артериального давления (сАД) ($t=0,54$, $p=0,590$), редуцированного артериального давления (рАД) ($t=0,18$, $p=0,861$), ПСС ($t=0,33$, $p=0,743$) и квадратического вегетативного индекса Кердо (КВИК) ($t=1,13$, $p=0,261$). Как видно из табл. 2, больные, получавшие и не получавшие ИНБГТ были примерно однотипны по частоте фоновой медикаментозной патогенетической терапии.

Представителям контрольной группы в 5,6 раз чаще назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), но в 2,4 раза реже тивортин, хотя различия оказались недостоверными (соответственно $\chi^2=3,42$, $p=0,065$ и $\chi^2=2,76$, $p=0,097$). По данным дисперсионного анализа, частота рационально проведенной терапии

у больных основной (с ИНБГТ) и контрольной групп (без ИНБГТ) мало отличалась между собой ($\chi^2=2,22$, $p=0,137$).

Безусловно, ИНБГТ существенно повышает эффективность лечения больных НЦД, что подтверждают ANOVA ($D=15,37$, $p=0,002$) и анализом непараметрической статистики Макнемара-Фишера ($\chi^2=361,11$, $p<0,001$) (рис. 1).

Таблица 2

Частота использования отдельных групп медикаментозных препаратов у больных НЦД контрольной и основной групп

Препараты	Группы больных				Отличия групп	
	контрольная (n=49)		основная (n=45)			
	абс.	%	абс.	%	с	р
Кардиометаболиты	22	44,9	18	40,0	0,23	0,631
Транквилизаторы	27	55,1	32	71,1	2,57	0,109
Антидепрессанты	11	22,5	8	17,8	0,32	0,573
Церебропротекторы	12	24,5	6	13,3	1,89	0,170
β–адреноблокаторы	12	24,5	17	37,8	1,94	0,164
ИАПФ	6	12,3	1	2,2	3,42	0,065
Статины	3	6,1	3	6,7	0,01	0,914
Фибраты	2	4,1	2	4,4	0,01	0,931
Антиагреганты	9	18,4	14	31,1	2,06	0,151
Тивортин	4	8,2	9	20,0	2,76	0,097
Добезилат кальция	4	8,2	7	15,6	1,24	0,265

Улучшение и значительное улучшение на фоне ИНБГТ констатируется на 67% чаще, чем у остальных пациентов.

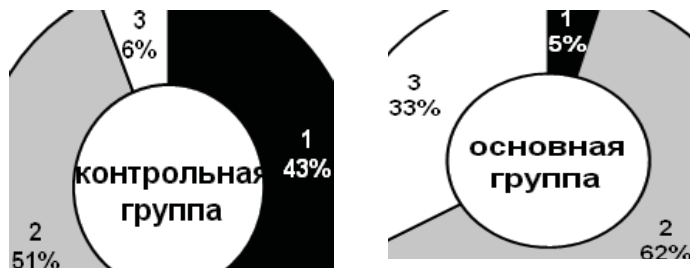


Рисунок 1. Распределение больных НЦД контрольной и основной групп по эффективности лечения.

Примечание. 1 – незначительное улучшение, 2 – улучшение, 3 – значительное улучшение.

Необходимо отметить, что результаты ИНБГТ зависят от пола больных ($D=2,96$, $p=0,048$), но не их возраста ($D=0,43$, $p=0,651$) (рис. 2).

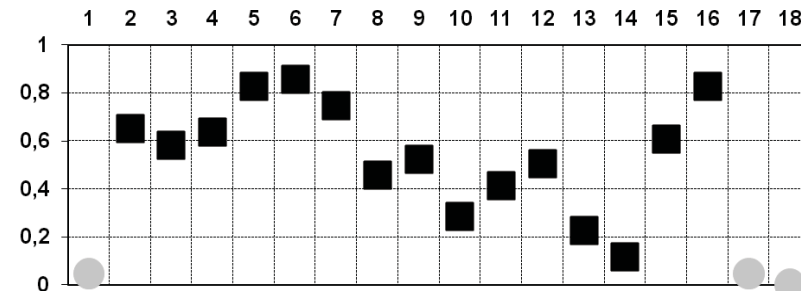


Рисунок 2. Достоверность влияния отдельных факторов течения НЦД на эффективность лечения основной группы больных (р D).

Примечание: факторы: 1 – пол больных, 2 – возраст больных, 3 – вариант НЦД, 4 – эссенциальная форма НЦД, 5 – психогенная форма НЦД, 6 – инфекционно-токсическая форма НЦД, 7 – дисгормональная форма НЦД, 8 – форма НЦД физического напряжения, 9 – тип НЦД, 10 – характер течения НЦД, 11 – тяжесть НЦД, 12 – степень вегетативных расстройств, 13 – тип вазотонии, 14 – нарушения возбудимости миокарда, 15 – нарушения электрической проводимости сердца, 16 – изменения клапанов сердца, 17 – изменения камер сердца, 18 – ДДЛж.

Результаты ИНБГТ ухудшают изменения камер сердца ($D=3,25$, $p=0,047$), в частности, гипертрофию миокарда левого желудочка и левого предсердия (соответственно $D=3,52$, $p=0,039$ и $D=6,91$, $p=0,003$), наличие ДДЛж ($D=7,01$, $p=0,002$) и нарушения электрической проводимости сердца ($D=3,52$, $p=0,039$). Выполненный корреляционный анализ показывает обратную зависимость эффективности лечения больных с использованием ИНБГТ от возраста пациентов ($r=-0,281$, $p=0,043$) и степени тяжести НЦД ($r=-0,272$, $p=0,048$).

По данным дисперсионного анализа, эффективность ИНБГТ потенцируют (рис. 3) кардиометаболиты ($D=3,23$, $p=0,049$), β -адреноблокаторы ($D=3,73$, $p=0,032$), статины ($D=3,50$, $p=0,039$), антиагреганты ($D=3,28$, $p=0,047$) и тивортин ($D=6,05$, $p=0,005$). Подчеркнем, что с назначением статинов и тивортина существует прямая корреляционная связь (соответственно $r=+0,350$, $p=0,018$ и $r=+0,451$, $p=0,002$). По нашему мнению, гиперхолестеринемия (>6 ммоль/л и гипонитритемия ($<4,5$ ммоль/л) должны быть обязательным показанием для назначения статинов (аторвастатина, розувастатина) и L-аргинина (тивортина) у больных с применением ИНБГТ.

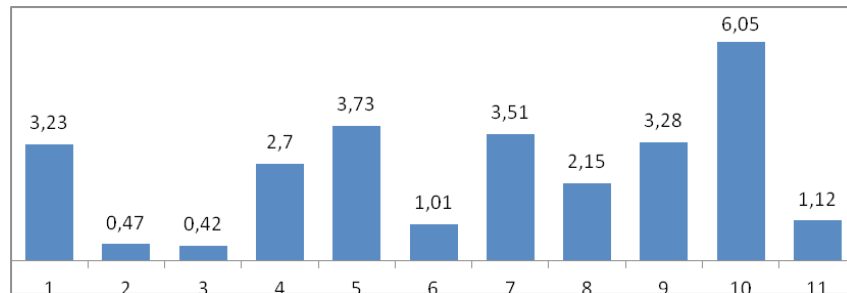


Рисунок 3. Степень влияния отдельных групп препаратов на эффективность лечения больных НЦД основной группы (D).

Примечание: 1 – кардиометаболиты, 2 – транквилизаторы, 3 – антидепрессанты, 4 – церебропротекторы, 5 – β -адреноблокаторы, 6 – ИАПФ, 7 – статины, 8 – фибраты, 9 – антиагреганты, 10 – тивортин, 11 – добезилат кальция.

Нерациональная медикаментозная фоновая терапия при ИНБГТ ни в одном случае не давала значительного улучшения (рис. 4). В свою очередь, значительный лечебный эффект достигнут при ИНБГТ с рациональным использованием препаратов в 44,1% случаев ($\chi^2=20,11$, $p<0,001$).



Рисунок 4. Распределение больных НЦД основной группы по эффективности лечения.

ИНБГТ определенным кардиопротекторным воздействием через влияние на митохондрии кардиомиоцитов с последующим улучшением сократительной функции сердца [1]. Искусственно создаваемая гипоксия вызывает вазодилататорный эффект через изменение уровней циклического гуанозинмонофосфата (GMP) [2]. Механизмы непосредственной адаптации организма активируются во время гипоксического периода подобного лечения, причем неустойчивое насыщение перекислами подавляет этот процесс [3]. ИНБГТ, которую трактуют как «лечение искусственным горным воздухом»,

обеспечивает оптимальные условия для долгосрочной адаптации [5]. При этом отмечаются многие лечебные эффекты процедуры, в том числе иммуномодулирующий, ангиопротекторный, цитокин-регулирующий и другие [4]. В гипоксических условиях активируются коронарные барорецепторы и аденозиновые рецепторы сосудов [6], что может быть одним из условий лечебного действия ИНБГТ. В эксперименте на крысах и трансгенных мышах продемонстрировано воздействие перманентной гипоксии на блокаду ангиотензин-1-рецепторов с улучшением сократительной функции миокарда [7].

Экспериментальных животных в барокамере «поднимали на высоту 5600 метров», создавая гипобарическую гипоксию, при этом отмечали 4 стадии физиологических изменений – гипометаболическую, транзиторную с уменьшением гипоксической реактивности, гиперметаболическую (интенсификация метаболизма и компенсация гипоксических расстройств), адаптационную с восстановлением процессов перекисного окисления липидов [2]. В одном из исследований моделировали пребывание крыс линии Sprague-Dawley на высоте 5000 метров, и, был отмечен ряд благоприятных воздействий интермиттирующей гипобарической гипоксии на состояние сердечно-сосудистой системы через баро- и хеморецепторы с активацией аденозинтрифосфатного звена калиевых каналов. Эти данные соответствуют результатам исследований, выполненных другими авторами [1]. На самцах крыс линии Wistar было показано, что гипобарическая гипоксия вызывает угнетение активности лактатдегидрогеназы в кардиомиоцитах на 28% при активации 5-липоксигеназы в левом желудочке в 11 раз и в правом – в 14 раз [8]. Механизм гипоксии путем активации 15-липоксигеназы и стимуляции 15-гидроксизйкозатетраеновой кислоты способен вызывать эндотелиальную дисфункцию сосудов [8].

Выводы

1. ИНБГТ при АГ теоретически обоснована, достоверно повышает эффективность лечебных мероприятий в 1,7 раза, зависит от пола больных, негативно связана с тяжестью течения заболевания, наличием нарушений электрической проводимости сердца, ДДЛЖ, гипертрофий миокарда левого желудочка и левого предсердия, а улучшать результаты ИНБГТ могут индивидуальные подходы к параллельному рациональному использованию β -адреноблокаторов, статинов, антиагрегантов и тивортина, причем, интегральный эндотелиальный показатель способен обладать прогностической значимостью.

2. В дальнейшем планируем продолжить исследование патогенетических эффектов ИНБГТ.

1. Лукьянова Л.Д. Развитие резистентности организма при предварительном создании различных гипоксических условий: роль периода гипоксии и реоксигенации / Л.Д. Лукьянова, Е.Л. Германова, Р.А. Копаладзе // Бюлл. эксп. биол. мед. - 2009. - Т. 147, № 4. - С. 400-404.
2. Фазовые переходы в энергетическом метаболизме во время периодической гипоксии / В.И. Портниченко, В.И. Носарь, А.Г. Портниченко, Т.И. Древитская, А.М. Сидоренко, И.Н. Маньковская // Физиол. журн. - 2012. - Т. 58, № 4. - С. 3-12.
3. Mounier R. Counterpoint: Hypobaric hypoxia does not induce different responses from normobaric hypoxia / R. Mounier, J. V. Brugniaux // J. Appl. Physiol. - 2012. - Vol. 112, № 10. - P. 1784-1786.
4. Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure / J. Naghshin, R.H. Rodriguez, E.M. Davis [et al.] // J. Appl. Physiol. - 2012. - Vol. 113, № 5. - P. 791-798.
5. Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx / N. Nijenhuis, D. Mizuno, J. A. Spaan, C. F. Schmidt // Phys. Biol. - 2009. - Vol. 6, № 2. - S. 025014.
6. Bovine serum albumin unfolding at the air/water interface as studied by dilational surface rheology / B.A. Noskov, A.A. Mikhailovskaya, S.Y. Lin, G. Loglio // Langmuir. - 2010. - Vol. 26, № 22. - P. 17225-17231.
7. Rana A.Q. Diversity of responses to writer's dystonia – a condition resistant to treatment / A.Q. Rana, U. Saeed // West. Indian Med. J. - 2012. - Vol. 61, № 6. - P. 650-651.
8. Toborek M. Endothelial cell fuctions: relationship to atherogenesis / M. Toborek, S. Kaiser // Das. Res. Cardiol. - 2009. - Vol. 94. - P. 295-314.
9. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts / M. Zurowski, W.M. McDonald, S. Fox, L. Marsh // Mov. Disord. - 2013. - Vol. 28, № 7. - P. 914-920.

Резюме

Гавриляк В.Г. Эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных на начальных этапах формирования артериальной гипертензии.

Цель исследования: оценить эффективность лечения с включением сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии в комплексную реабилитационную программу пациентов артериальной гипертензией. В исследование были включены 94 больных артериальной гипертензией в возрасте от 24 до 46 лет, среди которых было 30 (31,9%) мужчин в возрасте $36,4 \pm 6,22 \pm 1,14$ лет и 64 (68,1%) женщины в возрасте $36,7 \pm 6,01 \pm 0,75$ лет ($t=0,18$, $p=0,849$). Методом случайной выборки больные были распределены в две однотипные по полу, возрасту и характеру течения артериальной гипертензией группы наблюдения. В основную группу включены 45 пациентов, которые кроме стандартной медикаментозной терапии получали сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии, а в контрольную – 49 больных, которые получали только медикаментозное лечение. Установлено, что гипокситерапия существенно повышает эффективность лечения, что подтверждают ANOVA ($D=15,37$, $p=0,002$) и анализ непараметрической статистики Макнемара-Фишера ($\chi^2=361,11$, $p<0,001$). Улуч-

шение и значительное улучшение на фоне гипокситерапии констатировано на 67% чаще, чем у остальных пациентов. Значительный лечебный эффект достигнут при гипокситерапии с рациональным использованием медикаментозных препаратов в 44,1% случаев ($\chi^2=20,11$, $p<0,001$).

Ключевые слова: эффективность лечения, интервальная нормобарическая гипокситерапия, артериальная гипертензия.

Резюме

Гавриляк В.Г. Ефективність інтервальної нормобаричної гіпокситерапії у хворих на нейроциркуляторну дистонію.

Мета дослідження: оцінити ефективність лікування з включенням сеансів інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексну реабілітаційну програму пацієнтів артеріальною гіпертензією. До дослідження були включені 94 хворих з артеріальною гіпертензією у віці від 24 до 46 років, серед яких було 30(31,9%) чоловіків у віці $36,4 \pm 6,22 \pm 1,14$ років і 64(68,1%) жінки у віці $36,7 \pm 6,01 \pm 0,75$ років ($t=0,18$, $p=0,849$). Методом випадкової вибірки хворі були розподілені в дві однотипні за статтю, віком і характером перебігу хвороби групи спостереження. В основну групу включені 45 пацієнтів, які окрім стандартної медикаментозної терапії отримували сеанси інтервальної нормобаричної гіпокситерапії, а в контрольну - 49 хворих, які отримували тільки медикаментозне лікування. Безумовно, гіпокситерапія істотно підвищує ефективність лікування, що підтверджують ANOVA ($D=15,37$, $p=0,002$) і аналіз непараметричної статистики Макнемара - Фішера ($\chi^2=361,11$, $p<0,001$). Поліпшення та значне поліпшення на тлі гіпокситерапії констатовано на 67% частіше, ніж у інших пацієнтів. Значний лікувальний ефект досягнутий при гіпокситерапії з раціональним використанням медикаментозних препаратів в 44,1% випадків ($\chi^2=20,11$, $p<0,001$).

Ключові слова: ефективність лікування, інтервальна нормобарична гіпокситерапія, артеріальна гіпертензія.

Summary

Gavrilyak V.G. Efficiency interval normobaric hypoxic therapy in patients with early stages of arterial hypertension.

Purpose: to evaluate the efficacy of treatment with the inclusion of interval normobaric hypoxotherapy sessions in a complex rehabilitation program patients with arterial hypertension. The study included 94 patients with arterial hypertension in age from 24 to 46 years, among whom there were 30(31,9%) men aged $36,4 \pm 6,22 \pm 1,14$ years and 64(68,1%) women aged $36,7 \pm 6,01 \pm 0,75$ years old ($t=0,18$, $p=0,849$). Randomized patients were divided into two of the same type by sex, age and nature of the clinical course observation group. The study group included 45 patients, who in addition to standard medical therapy sessions received interval normobaric hypoxotherapy, and in the control group - 49 patients who received medication only. Statistical processing of the results of research conducted by computer variations, correlation, nonparametric, one-and multivariate analysis of variance. Patients of both groups did not differ in the frequency of myocardial excitability disorders, the electrical conduction of the heart, changes in the valves and the chambers of the heart, the development of left ventricular diastolic dysfunction, the parameters of mean arterial pressure, reduced blood pressure, peripheral vascular resistance and quadratic Kerdo vegetative index. Certainly hypoxotherapy significantly increases the effectiveness of treatment, as confirmed by ANOVA ($D=15,37$, $p=0,002$) and the analysis of nonparametric McNemar - Fisher ($\chi^2=361,11$, $p<0,001$). Irrational drug background therapy in the study group did not give significant improvement. Significant therapeutic effect achieved by hypoxotherapy with the rational use of drugs in 44,1% of cases ($\chi^2=20,11$, $p<0,001$).

Key words: effectiveness of treatment, interval normobaric hypoxotherapy, arterial hypertension.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька