

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2007
УДК 616.611-002-036.12:616.12-008.331.1]-08.835.3

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin

APPLICATION OF DISCONTINUOUS NORMOBARIC HYPOXITHERAPY FOR TREATMENT OF HYPERTENSIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC GLMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке гипотензивной эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии и изучении ее влияния на вариабельность артериального давления и функциональное состояние почек у гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 26 (16 мужчин и 10 женщин) больных, которые были распределены в 3 группы. В 1-ю включены 11 (42,3%) пациентов для проведения прерывистой нормобарической гипокситерапии, во 2-ю – 9 (34,6%) человек, которые получали гипокситерапию в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, а в 3-ю – 6 (23,1%) больных, которых лечили только ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что прерывистая нормобарическая гипокситерапия обладает самостоятельным гипотензивным эффектом, который потенцируется при сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, а также способствует снижению суточной протеинурии, уменьшению частоты неблагоприятного night-piker типа вариабельности артериального давления, но не влияет на скорость клубочковой фильтрации. Нежелательными реакциями прерывистой нормобарической гипокситерапии являются: преходящая тахикардия, головокружение и артериальная гипотензия. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют полагать, что прерывистая нормобарическая гипокситерапия может занять определенное место в терапии гипертензионного синдрома у больных хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: прерывистая нормобарическая гипокситерапия, хронический гломерулонефрит, гипертензивный синдром.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the hypotensive effectiveness of discontinuous normobaric hypoxitherapy and to study its influence on variability of arterial pressure and functional condition of the kidneys in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 26 patients (16 men and 10 women) divided into 3 groups. The first group consisted of 11 (42.3%) patients for treatment by discontinuous normobaric hypoxitherapy, the second group included 9 (34.6%) patients treated by hypoxitherapy in combination with the inhibitor of angiotensine converting enzyme, the third group included 6 (23.1%) patients treated with the inhibitor of angiotensine converting enzyme only. **RESULTS.** It was established that discontinuous normobaric hypoxitherapy possessed an independent hypotensive effect, potentiated when combined with the inhibitor of angiotensine converting enzyme, and also facilitated lowering daily proteinuria, reducing the frequency of unfavorable night-piker type of variability of arterial pressure, but does not influence the glomerular filtration rate. Transient tachycardia, dizziness and arterial hypotension are objectionable reactions of discontinuous normobaric hypoxitherapy. **CONCLUSION.** The data obtained suggest that discontinuous normobaric hypoxitherapy can occupy its place in therapy of hypertensive syndrome in chronic glomerulonephritis patients.

Key words: discontinuous normobaric hypoxitherapy, chronic glomerulonephritis, hypertensive syndrome.

Сокращения: ХГН – хронический гломерулонефрит, СК – сатурация кислорода, ПНБГТ – прерывистая нормобарическая гипокситерапия, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СП – суточная протеинурия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

ВВЕДЕНИЕ

Частота развития артериальной гипертензии (АГ) при хроническом гломерулонефрите (ХГН) колеблется от 17 до 60%. Продолжаются поиски новых подходов к лечению АГ при нефрогенной АГ.

Одной из сравнительно новых методик является прерывистая нормобарическая гипокситерапия (ПНБГТ).

Цель работы: оценить гипотензивную эффективность ПНБГТ и ее влияние на вариабельность



Рис. 1. Дизайн исследования.

артериального давления (АД) и функциональное состояние почек у гипертензивных больных ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 26 (16 мужчин и 10 женщин) больных ХГН. Критериями включения служили: ренопаренхимная АГ 1–2-й степени и сохранная функция почек. Критерии исключения: ренопаренхимная АГ 3-й степени, ХПН, нефротический синдром, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, непереносимость гипоксии.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 3 группы. Дизайн исследования представлен на рис. 1. В 1-ю включены 11(42,3%) пациентов для проведения ПНБГТ, во 2-ю – 9(34,6%) человек, которые получали комбинацию ПНБГТ с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (периндоприл, эналаприл или фозиноприл), а в 3-ю – 6(23,1%) больных, получающих монотерапию ИАПФ.

О типе вариабельности АД судили по величине су-

точного индекса, получаемого при мониторинговании АД. При его величине до 10 имел место non-dipper тип, более 20 – over-dipper, а при отрицательных значениях – night-piker.

Перед началом ПНБГТ проводили гипоксическую пробу, для выполнения которой и последующих лечебных сеансов использовали стационарный аппарат для гипокситерапии «ГИП 10-1000-0» («Трейд Медикал», Россия) [1]. На указательном пальце руки фиксировали датчик пульсоксиметра для автоматической регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сатурации кислорода (СК). Пробу проводили в течение 10 минут при 11% концентрации кислорода. О непереносимости гипоксии судили на основании: бледности кожных покровов, одышки, гипергидроза, тахикардии или брадикардии, прироста АД более чем на 30 мм рт.ст. [2].

При повышенной чувствительности к гипоксии у некоторых пациентов наблюдалось непродолжительное головокружение или транзиторная эмоциональная лабильность, исчезающие после увеличения концентрации кислорода в дыхательной смеси [3]. При повторении негативных симптомов пациента исключали из исследования. Для лечения использовали разнообразные модификации гипоксических циклов – (3х3)х5, (2х2)х5 или другие. Гипоксический цикл включал гипоксическое время (время дыхания гипоксической смесью), интервальное время (время отдыха) и количество таких этапов [4]. При возникновении гипотензии, тахикардии или снижении СК < 85% количество и продолжительность компонентов гипоксического цикла индивидуально корректировали.

В течение месяца пациенты получали ежедневные сеансы ПНБГТ продолжительностью 30-40 ми-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных и особенностей течения ХГН

Характеристика	Группы больных		
	1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
Средний возраст больных, ($\bar{X} \pm m$, лет)	33,5±1,0	36,7±2,9	37,8±2,3
Пол (м/ж), абс	7 / 4	6 / 3	3 / 3
Критерий достоверности различий и доверительный уровень	$\chi^2=0,4$, p=0,7		
Средний возраст в начале заболевания, ($\bar{X} \pm m$, годы)	25,5±0,3	26,3±0,4*	22,5±1,4**
Средняя продолжительность заболевания, ($\bar{X} \pm m$, годы)	7,0±0,1	8,9±0,3*	5,1±0,1***
Гематурия (абс., %)	3(27,3%)	2(22,2%)	1(16,7%)
Морфологические варианты ХГН, абс (%):			
- мезангиопролиферативный	5(45,5%)	2(22,2%)	1(16,7%)
- мезангиокапиллярный	1(9,1%)	2(22,2%)	-
Критерий достоверности различий и доверительный уровень	$\chi^2=7,1$, p=0,12		
АГ, абс (%):			
- латентная	3(27,3%)	3(33,3%)	1(16,7%)
- стойкая	8(72,7%)	6(66,7%)	5(83,3%)
Критерий достоверности различий и доверительный уровень	$\chi^2=0,5$, p=0,7		

Примечания: * различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ** различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; *** различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны.

Динамика показателей САД, ДАД, ЧСС и СК на этапах лечения

Этапы лечения	Показатели	Группы больных		
		1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
I	САД, $\bar{X} \pm m$, мм рт.ст.	178,2 $\pm$ 9,7	171,2 $\pm$ 6,7	182,4 $\pm$ 13,2
II		150,3 $\pm$ 8,5 ³⁾	122,6 $\pm$ 9,0 ¹⁾³⁾	139,1 $\pm$ 7,1 ³⁾
III		157,8 $\pm$ 9,3	121,8 $\pm$ 10,4 ¹⁾⁴⁾	130,6 $\pm$ 8,4 ²⁾⁴⁾
I	ДАД, $\bar{X} \pm m$, мм рт.ст.	125,0 $\pm$ 8,7	123,5 $\pm$ 9,3	120,7 $\pm$ 10,4
II		105,0 $\pm$ 10,9 ³⁾	86,7 $\pm$ 6,7 ³⁾	95,6 $\pm$ 8,4
III		100,4 $\pm$ 6,7 ⁴⁾	82,7 $\pm$ 7,6 ⁴⁾	90,1 $\pm$ 9,5 ⁴⁾
I	ЧСС, $\bar{X} \pm m$, уд/минуту	84,3 $\pm$ 6,2	76,5 $\pm$ 5,2	81,3 $\pm$ 5,7
II		105,2 $\pm$ 7,8 ³⁾	102,7 $\pm$ 8,4 ³⁾	80,2 $\pm$ 7,3 ²⁾⁵⁾
III		92,1 $\pm$ 9,5	88,1 $\pm$ 6,8	79,1 $\pm$ 8,9
I	СК, $\bar{X} \pm m$, %	92,6 $\pm$ 7,5	90,3 $\pm$ 8,7	93,2 $\pm$ 8,4
II		85,7 $\pm$ 8,4	84,1 $\pm$ 6,4	94,0 $\pm$ 7,5
III		88,3 $\pm$ 9,5	87,6 $\pm$ 8,9	92,2 $\pm$ 10,6

Примечания: ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ различия показателей между I и II этапами лечения статистически достоверны; ⁴⁾ различия показателей между I и III этапами лечения статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны. Различия показателей между II и III этапами лечения статистически не достоверны.

нут, после чего применяли «интермиттирующий» режим лечения – 3 раза в неделю в течение еще одного месяца (суммарно 2 месяца).

Весь период лечения был разбит на три этапа: I – до начала лечения, II – после окончания месячного лечения и III – через 1 месяц после окончания «интермиттирующего» режима терапии (т.е. через 2 месяца от начала лечения).

Методы обследования включали: клинические, лабораторные (анализ крови, мочи, суточную протеинурию (СП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ)), морфологический (нефробиопсия), инструментальный – холтеровское мониторирование АД (холтеровский монитор «Cardiotens», «Meditech», Венгрия).

Целевыми уровнями АД считали при СП менее 1 г/сутки – 130/85 мм рт.ст., при более высокой протеинурии – 125/75 мм рт.ст.

Статистическую обработку выполняли при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента и хи-квадрат (χ^2). Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов различались по возрасту в дебюте заболевания и средней продолжительности заболевания (табл. 1).

В табл. 2 приведена динамика систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС и СК на этапах лечения. Снижение САД наблюдалось во всех группах больных, но в большей степени во 2-й и 3-й. Только при сочетанном лечении

Таблица 2 (ПНБГТ+ИАПФ) удалось достичь целевую (оптимальную) величину САД. Вместе с тем, если у представителей 2-й и 3-й групп снижение АД наблюдалось на II этапе лечения, то в 1-й группе – только на III.

В 1-й и 2-й группах на II этапе лечения установлен статистически значимый прирост ЧСС, а на III – снижение ЧСС до исходного. Прирост ЧСС на II этапе во многом связан с компенсаторной реакцией на интенсивное снижение системного АД, а ее постепенное уменьшение на III – с развитием адаптации к гипоксии.

Средние показатели СК ни в одной из групп не выходили за рамки оптимальных значений.

На рис. 2 представлена динамика СП и СКФ, из которого следует, что только на фоне сочетания ПНБГТ с

ИАПФ наблюдалось статистически значимое снижение СП. Ни в одной из групп не установлено значимых изменений СКФ.

В табл. 3 представлена динамика типов вариабельности АД под влиянием лечения. Отмечена трансформация типа night-piker в non dipper или dipper у пациентов, получавших ИАПФ или ПНБГТ+ИАПФ. Различия между частотой типов АД у представителей 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й групп статистически достоверны.

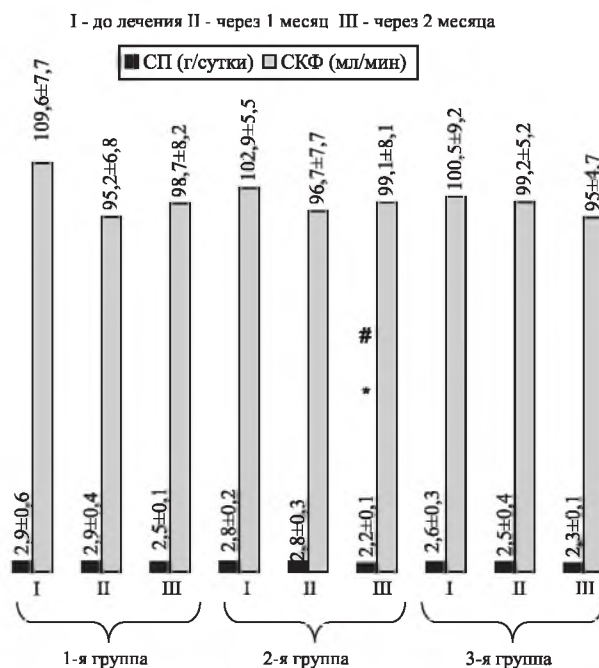


Рис. 2. Динамика СП и СКФ на этапах лечения. Примечание: * – статистически достоверные различия показателей между I и II этапами лечения; # – статистически достоверные различия показателей между II и III этапами лечения.

**Частота типов вариабельности АД
на этапах лечения**

Типы вариабельности АД	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
Dipper	I	-	-	-
	II	1(9,1%)	2(22,2%)	-
	III	1(9,1%)	3(33,3%)	-
Non dipper	I	2(18,2%)	3(33,3%)	1(16,7%)
	II	4(36,4%)	4(44,4%)	2(33,3%)
	III	4(36,4%)	5(55,5%)	2(33,3%)
Over-dipper	I	-	-	-
	II	-	1(11,1%)	-
	III	-	-	-
Night-piker	I	9(81,8%)	6(66,7%)	5(83,3%)
	II	6(54,5%)	2(22,2%)	4(66,7%)
	III	6(54,5%)	1(11,1%)	4(66,7%)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 2-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,06$, $p=0,7$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 3-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,3$, $p=0,5$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 2-й и 3-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,04$, $p=0,9$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 2-й группами на II этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,3$, $p=0,3$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 3-й группами на II этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,6$, $p=0,7$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 2-й и 3-й группами на II этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=3,9$, $p=0,2$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 2-й группами на III этапе лечения статистически достоверны ($\chi^2=4,8$, $p=0,04$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 3-й группами на III этапе лечения статистически достоверны ($\chi^2=0,6$, $p=0,7$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 2-й и 3-й группами на III этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=5,7$, $p=0,04$)

Табл. 4 содержит информацию о частоте нежелательных эффектов лечения и случаях его прекращения (выбытия из исследования). Так, в 1-й группе наиболее частым нежелательным эффектом была тахикардия, которая в сочетании с продолжительной гипотензией и стала причиной выбытия из исследования одного пациента. Во 2-й группе исследование было досрочно прекращено также для одного пациента ввиду возникновения побочного эффекта ИАПФ – кашля. Другим не-

желательным феноменом ПНБГТ явилось транзиторное головокружение, вероятно, обусловленное мощным вазомоторным эффектом гипокситерапии. Эти изменения зарегистрированы у 18,2% больных 1-й и 11,1% – 2-й групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПНБГТ представляет собой индивидуально регулируемую систему чередования гипоксии с нормоксией, что позволяет посредством изменений парциального давления кислорода, активировать NO-зависимую сосудистую дилатацию («сосудистая тренировка») [1, 4–6]. Поэтому данный метод нашел свое применение в лечении состояния «гибернации» миокарда, стабильной стенокардии и синдроме X – состояния, в основе которого лежит спазм мелких ветвей коронарных артерий, по-видимому обусловленный эндотелиальной дисфункцией и нарушением метаболизма NO [4, 7].

Считается, что при хронической почечной патологии развивается тканевая ишемия. При ХГН формирование ишемии почечной ткани обусловлено следующими факторами: эндотелиальная дисфункция, спазм артерий мелкого калибра, воспалительная реакция сосудистого эндотелия, фиксация иммунных комплексов, повреждение эндотелия атерогенными фракциями липидов, микротромбообразование. ПНБГТ рассматривается в качестве одного из вариантов цитопротекции при тканевой ишемии. Применение этого метода направлено в первую очередь на оптимизацию системной и периферической гемодинамики за счет перераспределения тонуса и сосудистого сопротивления в сторону его понижения, интенсификации микроциркуляции, торможения процессов микротромбоагрегации [8, 9].

Таблица 4

Частота нежелательных эффектов и причины выбытия из исследования

Этапы лечения	Нежелательные эффекты / причины выбытия из исследования	Группы больных		
		1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
II	Транзиторная тахикардия	7(63,6%) / 1(9,1%)	5(55,6%) / -	- / -
III		1(9,1%) / -	1(11,1%) / -	- / -
II	Транзиторное головокружение	2 (18,2%) / -	1(11,1%) / -	- / -
III		- / -	- / -	- / -
II	Снижение СК < 85%	1(9,1%) / -	- / -	- / -
III		- / -	- / -	- / -
II	Артериальная гипотензия	1(9,1%) / 1(9,1%)	1(8,3%) / -	-
III		- / -	- / -	-
II	Кашель	- / -	1(11,1%) / 1(11,1%)	- / -
III		- / -	- / -	- / -

Примечание: на этапе I лечебные мероприятия не проводились. Различия частоты нежелательных эффектов между 1-й и 2-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=2,2$, $p=0,6$). Различия частоты отмены лечения между 1-й и 2-й группами на I этапе статистически недостоверны ($\chi^2=3,1$, $p=0,15$). Расчет критерия χ^2 различий частоты нежелательных эффектов и отмены лечения между 1-й и 2-й группами на III этапе невозможен.

Состояние клубочковой гиперфилтрации развивается под влиянием ангиотензина-2 через угнетение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов. В этой связи гипотетически ПНБГТ может рассматриваться как средство регуляции не только системного АД, но и почечного кровообращения [10, 11]. У 30-50% больных ХГН гиперфилтрация является одним из ве-

дущих патогенетических механизмов прогрессии заболевания. Активация синтеза оксида азота под влиянием ПНБГТ гипотетически может изменять тонус артериол клубочка. Вместе с тем, сделать однозначный вывод о существовании такого феномена не представляется возможным, поскольку мы не получили этому подтверждения, т.к. СКФ, являющаяся маркером изменения интрагломерулярного давления, не претерпела статистически значимых изменений в ходе 2-месячного исследования. В то же время при сочетанном лечении (ПНБГТ+ИАПФ) отмечено уменьшение СП. Очевидно, что для окончательной оценки влияния ПНБГТ на интрагломерулярную гемодинамику требуется проведение более длительного исследования с участием большего числа пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ПНБГТ обладает самостоятельным гипотензивным эффектом, потенцируемым сочетанием с ИАПФ.

2. ПНБГТ в сочетании с ИАПФ способствует статистически значимому уменьшению суточной потери белка, но не оказывает достоверного влияния на величину СКФ.

3. ПНБГТ в сочетании с ИАПФ чаще, чем применение каждого из методов по отдельности, способствуют трансформации прогностически неблагоприятного night-piker типа вариабельности АД в dipper или non dipper.

4. Наиболее частыми нежелательными реакциями ПНБГТ являются: транзиторная тахикардия, головокружение и артериальная гипотензия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горанчук ВВ, Сапова НИ, Иванов АО. *Гипокситерапия*. ЭЛБИ-СПб, СПб, 2003; 536
2. Колчинская АЗ, Цыганова ТН, Остапенко ЛА. *Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте*. Медицина, М., 2003; 408
3. Закощиков КФ, Катин СО. *Гипокситерапия – «Горный воздух»*. Бумажная Галерея, М., 2002; 64
4. Колчинская АЗ. Механизмы действия интервальной гипоксической тренировки. *Нур Medical J* 1993; (1): 5-8
5. Колчинская АЗ, Ткачук ЕН, Закусило МП. Изменения дыхания, кровообращения и кислородных режимов организма во время сеанса интервальной гипоксической тренировки. *Нур Medical J* 1993; (2): 7-12
6. Сазотова ТГ, Жукова АГ, Зенина ТА и др. Адаптация к периодическому действию гипоксии и гипероксии. *Нур Medical J* 2003; (1-2): 2-9
7. Сазонтова ТГ. Закономерности модуляции антиоксидантного статуса клетки в ответ на активацию свободно-радикального окисления. *Нур Medical J* 2002; (1-2): 2-10
8. Схорук ВС. О роли наследственной предрасположенности в формировании тканевой гипоксии. *Нур Medical J* 2003; (1-2): 22-29
9. Ohman T, Parish G, Jackson KM. Hypoxic modulation of manganese superoxide dismutase promoter activity and gene expression in lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Molecular Biology* 1999; 1: 119-120
10. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в гинекологии, акушерстве и педиатрии. Методические рекомендации. ПАИМС, М., 1999; 14
11. Стрелков РБ. *Нормобарическая гипокситерапия*. изд. Минздрава РФ, М., 1993; 18

Поступила в редакцию 07.11.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.