

На правах рукописи

КОЛЫЧЕВА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
МЕТОДОМ АДАПТАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Мухин Игорь Витальевич

Официальные оппоненты: **Иванова Лариса Николаевна**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики
внутренней медицины ГОСУДАРСТВЕННОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ
ЛУКИ»

Гончарова Людмила Никитична,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии с курсами физио-
терапии, лечебной физкультуры Федерального
государственного бюджетного образователь-
ного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовс-
кий государственный университет имени
Н. П. Огарева»

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К. Гусака**, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «27» февраля 2020 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Налетов С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Количество больных сахарным диабетом (СД) в мире превысило 422 млн. человек, иными словами СД болеет каждый 11-й человек. В Российской Федерации СД страдают 4,5 млн. человек (около 2,8% населения страны), из которых более 90 % имеют СД 2 и 89 % избыточную массу тела / ожирение и / или метаболический синдром (Дедов И.И., 2017).

Артериальная гипертензия (АГ), коморбидная с заболеваниями внутренних органов, является наиболее частой терапевтической патологией (Беленков Ю.Н., 2007; Белялов Ф.И., 2012; Романова Е.Н., 2017). В современных условиях, АГ наиболее часто сочетается с СД 2-го типа, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (Кобалава Ж.Д., 2009; Аскеров М.М., 2013; Дедов И.И., 2015; Campbell-Scherer D., 2010).

Одновременное существование гипертензивно-диабетической синдропии имеет свои патогенетические и клинические особенности, но всегда характеризуется взаимным отягощением и усугублением каждой патологии по отдельности (Галяви Р.А., 2014). Как правило, пациенты с такой сочетанной патологией имеют алиментарно-конституциональное ожирение, гиперурикемию и дислипидемию, что рассматривается с позиции дополнительных факторов / механизмов, негативно влияющих на процессы и темпы поражения органов-мишеней (Маньковский Б.Н., 2009; Чазова И.Е., 2015; American Diabetes Association, 2017).

К особенностям течения АГ при СД 2-го типа относят более высокие цифры артериального давления (АД) по сравнению с недиабетическими пациентами, превалирование гипертонии в положении лежа, нарушение / извращение физиологической суточной вариабельности давления, более раннее и прогрессирующее поражение органов-мишеней, более высокую частоту атеросклероза и более высокий риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта (Клинические рекомендации «Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2017; Hamer M., 2010).

Основной мишенью при гипертензивно-диабетической коморбидности являются сосуды, поражение которых (атеросклероз, сосудистое ремоделирование, системный артериальный / артериолярный спазм, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), нарушение синтеза вазоактивных веществ сосудистым эндотелием, воспаление) и определяет во многом сроки формирования и тяжесть микро- и макроваскулярных осложнений (Дедов И.И., 2017).

Малоизученность патогенеза одновременного существования двух патологических процессов, особенности клинических проявлений, сложность курации, негативный прогноз, недостаточно разработанная патогенетическая и превентивная терапия, делает такую сочетанную патологию актуальной для продолжения дальнейших исследований (Аметов А.С., 2010).

Немедикаментозная коррекция некоторых патогенетических механизмов гипертензивно-диабетической коморбидности, особенно на ранних этапах

развития, при превалировании функциональных и еще потенциально обратимых расстройств над органическими, может довольно успешно осуществляться при помощи интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), обладающей комплексом патогенетически обоснованных корригирующих эффектов, способствующих снижению АД, системной артериальной вазодилатации, оптимизации органной макро- и микроциркуляции, улучшению диастолических характеристик левого желудочка сердца, эзкинезации системной гемодинамики (Шилова О.В., 2005; Макарова И.Н., 2010).

Степень разработанности темы

Сочетанная гипертензивно-диабетическая синдромия является наиболее часто встречающейся в современном мире патология с общностью патогенетических механизмов взаимного прогрессирования и усугубления, что и обуславливает чрезмерно высокую распространенность, инвалидность и смертность от кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений (Аскеров М.М., 2013; Дядык А.И., 2014; Дедов И.И., 2003-2017).

Среди многочисленных отечественных и зарубежных публикаций посвященных изучению сочетанного течения АГ и СД, в основном преобладают работы, посвященные роли глюкозотоксичности, перекисного окисления липидов, системного воспаления, метаболического синдрома, активации ангиотензин-альдостероновой системы, липидных и почечных механизмов прогрессирования такой коморбидности (Джон Кэмма, 2011; Бойцов С.А., 2012).

Вместе с тем, роль коагуляционно-агрегационных, микроциркуляторных, надпочечниковых, вязкостных, эндотелиальных механизмов в патогенетических построениях у гипертензивных больных СД 2-го типа остаются либо недостаточно, либо только косвенно изученными (Бобылева О.В., 2008; Коркушко О.В., 2009; Григоричева Е.А., 2013; Зверева, Т. Н., 2013; Higashi Y., 2009; Pfeffer М.А., 2015; Garber A.J., 2017). Недостаточно исследований проводится в отношении современных направлений медикаментозного и немедикаментозного лечения / коррекции этих патогенетических механизмов. Сложным и неоднозначным остается круг вопросов качества жизни и комплаентности (Ватутин Н.Т., 2006; Коркушко О.В., 2010; Журавлева Л.В., 2011; Самойлов О.В., 2014; Асанов Э.О., 2017). Все это свидетельствует о целесообразности поиска новых патогенетически обоснованных терапевтических и профилактических подходов с целью первичной / вторичной / третичной кардио-, церебро- и вазопротекции, оптимизации качества жизни, улучшения приверженности к лечению у гипертензивных больных СД 2-го типа (Inzucchi S.E., 2015; Woods D.R., 2017; Robbins L.G., 2017).

Цель исследования – изучить общность патогенетических механизмов в формировании синдромической гипертензивно-диабетической патологии, разработать, обосновать и оптимизировать эффективность, качество жизни и комплаентность лечебных мероприятий путем использования в комплексном лечении сеансов ИНБГТ.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническое течение коморбидной патологии у гипертензивных больных СД 2-го типа.

2. Проанализировать роль метаболических, коагуляционных, адгезивно-агрегационных, воспалительных, микроциркуляторных, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, вязкостных, эндотелиальных механизмов в патогенетических построениях у гипертензивных больных СД 2-го типа.

3. Проспективно оценить непосредственные и отдаленные результаты терапии гипертензивных больных СД 2-го типа при стандартном лечении и стандартном в сочетании с гипокситерапией.

4. Выяснить влияние двух терапевтических режимов (с гипокситерапией и без нее) на эффективность лечения гипертензивных пациентов СД 2-го типа.

5. Сравнить влияние двух режимов лечения на показатели качества жизни и комплаентности.

Объект исследования: патогенетические механизмы формирования гипертензивно-диабетической коморбидности и их коррекция, кардио-, церебро- и вазопroteкция, качество жизни и приверженность к лечению у гипертензивных больных СД 2-го типа.

Предмет исследования: клинические симптомы и синдромы, электрокардиографические, электрофизиологические, эхокардиографические, допплеровские, функциональные и лабораторные (метаболические, коагуляционно-агрегационные, воспалительные, микроциркуляторные, ангиотензин-альдостероновые, адреналовые, вязкостные, эндотелиальные) изменения, систолическая и диастолическая функция левого желудочка, лабораторные маркеры прогрессирования гипертензивного и диабетического синдромов, непосредственные и отдаленные результаты лечения, показатели качества жизни и приверженность к лечению у гипертензивных больных СД 2-го типа под влиянием медикаментозного и медикаментозного лечения с гипокситерапией.

Научная новизна исследования

Детализированы и систематизированы представления о характере клинических проявлений гипертензивного и диабетического синдромов при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (метаболических, коагуляционно-агрегационных, воспалительных, микроциркуляторных, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, вязкостных, эндотелиальных) в формировании и взаимном усугублении гипертензивно-диабетического синдрома. Впервые обоснована целесообразность и доказана эффективность ИНБГТ при сочетанной гипертензивно-диабетической патологии. Впервые оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения гипертензивных пациентов СД 2-го типа. Впервые проанализирована эффективность и безопасность комплексного лечения с включением сеансов гипокситерапии. Впервые оценена динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне двух режимов лечения. Впервые продемонстрировано благоприятное влияние медикаментозно-гипокситерапевтического лечения на эффективность лечения, годичную выживаемость, качество жизни и комплаентность.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования гипертензивного и диабетического синдромов, выявлены и систематизированы ранее малоизученные механизмы, установлена их общность в патогенетических построениях при формировании гипертензивно-диабетической коморбидности, оценена их динамика в процессе продолжительного периода лечения с использованием сеансов гипокситерапии, разработаны и проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий и их влияние на выживаемость, качество жизни и комплаентность.

Методология и методы исследования: клинические; биохимические (определение мочевой кислоты, оксида азота (NO), инсулина, С пептида, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови), коагуляционные (определение протромбинового индекса (ПТИ), времени ретракции плазмы (ВРП), толерантности плазмы к гепарину (ТПГ), тромбинового времени (ТВ), времени свертывания крови (ВСК), активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализационного отношения (МНО), фибриногена (Ф), ретракции кровяного сгустка (РКС), плазминогена (ПГ), продуктов деградации фибрина (ПДФ); вязкостные (вязкость крови); адгезивно-агрегационные (степень, время и скорость адгезии/агрегации тромбоцитов, суммарный индекс агрегации); ангиотензин-альдостероновые (ангиотензин-2 и альдостерон крови); адреналовые (адреналин и норадреналин мочи); иммуноферментное (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана А₂ (TxA₂), простангландина I₂ (PgI₂), циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6 и ИЛ-10), туморонекротического фактора альфа (TNF-альфа); инструментальные (ЭКГ покоя, тест с 6-ти минутной ходьбой, холтеровское кардиомониторирование, вариабельность сердечного ритма (ВСР), суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ); социологические, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение сочетанной кардио-эндокринной патологии характеризуется гипертензивным, кардиалгическим, вегетативным, аритмическим, гипертрофическим, систоло-диастолическим, дилатационным, спастическим, тревожно-мнительным, цефалгическим, симпато-адреналовым и обморочным синдромами с малосимптомным характером диабетического синдрома.

2. Изменения лабораторных показателей у гипертензивных больных СД 2-го типа характеризуются: умеренной гиперлипидемией и гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, признаками активности системного воспаления, гиперадгезией-агрегацией эритроцитов/тромбоцитов, явлениями макроцитоза и тромбоцитоза, повышением вязкости крови, активацией ангиотензиновой, альдостероновой и адреналовой систем, признаками эндотелиальной дисфункции и гиперурикемией.

3. Непосредственные результаты при использовании 20-ти дневного лечения ИНБГТ характеризуются по сравнению с только медикаментозным лечением: более интенсивным уменьшением проявлений цефалгического, кардиалгического, тревожно-мнительного синдрома, частоты неосложненных и осложненных гипертензивных кризов, левосторонней атриодилатации и размеров левого предсердия, более активным понижением показателей дневного и в меньшей степени ночных давления, ОПСС, жажды, ИЛ-6, вязкости крови, размеров эритроцитов и их распределения по ширине, степени и скорости адгезии тромбоцитов, уровня ангиотензина-2, адреналина и норадреналина мочи, увеличением частоты релаксационного типа диастолической дисфункции, Dipper и Non-dipper-типов суточной вариабельности АД, уровня оксида азота.

4. Отдаленные результаты лечения с использованием ИНБГТ характеризуются: уменьшением вегетативных, тревожно-мнительных, дизсомических, аритмических, ортостатических проявлений, частоты гипертензивных кризов, а также левосторонней атриодилатации, смешанной экстрасистолии, синусовой аритмии, гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, ОПСС, гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии, гиперфибриногенемии, гипервязкости крови, макроцитоза и тромбоцитоза, адгезивно-агрегационных параметров, активности симпатической, ангиотензиновой и альдостероновой систем, выраженности эндотелиальной дисфункции, жажды и полиурии, увеличения частоты достижения целевых значений АД.

5. Предложенное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение позволило снизить суточные дозы антигипертензивных средств, число компонентов лекарственной антигипертензивной программы, избрать наиболее оптимальные для данной клинической категории комбинации гипотензивных средств, уменьшить частоту вызовов скорой помощи и частоту экстренных госпитализаций в связи с острыми кардио- и цереброваскулярными событиями, время титрования дозы антигипертензивных средств и годичную кардиальную смертность, повысить эффективность лечебных мероприятий, качество жизни и комплаентность.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически проверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции с международным участием «Проблеми атеросклерозу як системної патології» (Харьков, 2014), 76 международном медицинском конгрессе

«Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецк, 2014), научно-практической конференции «Людина та ліки» (Киев, 2014), 79 конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2017), Международной конференции студентов и молодых ученых «Донецкие чтения 2017» (Донецк, 2017), российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (Санкт-Петербург, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы: 14 статей – 7 из которых, включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 8 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 1 работа написана без соавторов.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии) и учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (отделения кардиологии).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 196 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 213 ссылки (из них 78 латиницей), иллюстрирована 7 рисунками и 104 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование включены 92 гипертензивных пациента СД 2-го типа. Критериями включения явились: АГ 1-2 стадии и 1-2 степени, СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб- или компенсации без инсулина. После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в две группы наблюдения однотипные по полу, возрасту, длительности и тяжести гипертензивного и диабетического синдромов. Пациенты 1-ой группы (47 человек) после исходного обследования получали стандартную антигипертензивную и оральную противодиабетическую терапию, гиполипидемические средства и дезагреганты. 45 пациентам 2-ой группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, проводили ежедневные 20-ти дневные сеансы ИНБГТ по стандартной методике при помощи гипоксикаторов «ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия-США. Группы больных были статистически однородными по возрасту ($t=1,2$, $p=0,38$), полу ($\chi^2=1,7$, $p=0,17$), длительности гипертензивного и диабетического синдромов ($t=1,4$, $p=0,22$ и $t=0,5$, $p=0,70$ соответственно), стадии и

степени АГ ($\chi^2=0,8$, $p=0,11$ и $\chi^2=1,3$, $p=0,55$), стадии хронической сердечной недостаточности ($\chi^2=0,3$, $p=0,65$). Группы больных статистически не отличались от группы здоровых людей по возрасту ($\chi^2=0,8$, $p=0,56$) и полу ($\chi^2=2,1$, $p=0,11$).

После стационарного этапа лечения с подбором и титрацией оптимальной антигипертензивной и противодиабетической терапии, пациентов 1-ой группы наблюдения переводили на амбулаторный этап с продолжением индивидуально подобранного лечения. Представители 2-ой группы кроме аналогичной терапии в амбулаторных условиях получали поддерживающие сеансы гипокситерапии.

В процессе проведения инициирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: клинические; биохимические; тромбоагрегационные; спектрофотометрические; инструментальные (ЭКГ покоя, ЭхоКГ, допплерография, суточное мониторирование ЭКГ, ВСР и АД, тест с 6-ти минутной ходьбой, расчётные, социологические, статистические. Для диагностики СД пользовались критериями Американской диабетической ассоциации (2013 г.). Содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи набора Insulin Elisa KIT № 104-2935 (DRG, США). Исследование цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) проводили при помощи реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе RT-2100C (Китай). Концентрацию туморнекротического фактора альфа (TNF- α) определяли при помощи реагентов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия), гранулоцит-колонийстимулирующего фактора – при помощи набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01. Для оценки тяжести инсулинерезистентности использовали метод гомеостатической модели (homeostasis model assessment - НОМА). Типирование липидемии осуществляли согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Эндотелиальную функцию артерий оценивали по сывороточным уровням ЭТ1, ТхА2, PgI2, GMP и NO. Их сывороточные концентрации определяли имуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ-56» (Россия). С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови (МКр) в реакции с фосфорно-вольфрамовым реагентом. Наличие гиперурикемии считали при сывороточных уровнях МКр $>0,42$ ммоль/л для мужчин и $>0,36$ ммоль/л для женщин. Исследовали содержания ангиотензина-2 и альдостерона при помощи наборов “Peninsula Laboratories, LLC” (США) и “Diagnostics Biochem Inc.” (Канада). Содержание в моче адреналина и норадреналина определяли флуориметрическим триоксииндоловым методом. Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы “Meditech”, Венгрия). Параметры ВСР получали на основании кардиомониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия). Тест с 6-ти минутной ходьбой проводили согласно стандартной методике. Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. i Wolf M. в модификации Ryan M. (1975 р.). Сонографическое исследование сердца проводили

по стандартной методике из трансторакального доступа (эхокардиограф «Vivid-3», США). Сеансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике в режиме 5x5x5. Для оценки параметров качества жизни использовали русскоязычный опросник SF-36. Для оценивания комплаентности использовали метод Morisky D.E. и Green L.W. (1985 г.). Весь комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований проводили до начала рандомизации в группы наблюдения, через 20 дней и через год от начала наблюдений.

Результаты исследования и их обсуждение. При исходном обследовании доминирующими жалобами больных были: сердцебиение (у 50% больных), головная боль (более 30%), кардиальная боль в прекардиальной области (более 20%). Около 30% пациентов жаловались на перебои в работе сердца, нарушение сна, а более 42% предъявляли жалобы на страх/тревогу, а 30% - на нарушение сна. $\frac{1}{4}$ часть больных отмечала ортостатические обмороки/головокружения.

Частота неосложненных гипертензивных кризов на этапе включения в исследование была почти в 1,5 раза чаще, чем осложненных. Основным проявлением осложненных кризов были носовые кровотечения (у 12,8 и 11,1% соответственно).

По данным ЭКГ-исследования признаки гипертрофии левого предсердия встречались у 61,7 и 66,7% больных группах наблюдения соответственно. Наиболее часто визуализировалась блокада правой ножки и внутрижелудочковая блокада. Наджелудочковые нарушения ритма имели место у 35% больных, желудочковые встречались несколько реже. Синусовая тахикардия имела место у каждого второго пациента. Пароксизмы фибрилляции предсердий в группах наблюдения встречались у 8,5 и 6,7% больных соответственно. Их появление было почти всегда ассоциировано с гипертензивными кризами. У 20% был установлен 1 класс желудочковой экстрасистолии по Lown-Wolf в модификации Ryan M., у 16% - 2-ой, и у 10,5% - 3-й. Класс 4А встречался только у 2% больных.

Процессы миокардиального ремоделирования нашли свое отражение в дилатации левого предсердия (у 80,9 и 86,7% соответственно) и левого желудочка (у 10,7 и 13,3% соответственно). Концентрическая гипертрофия встречалась у 61,7 и 62,2% больных. Концентрическое ремоделирование было идентифицировано у 12,8 и 15,6% соответственно. Эксцентрическая гипертрофия имела место у 4,3 и 2,2% соответственно. Среди вариантов диастолической дисфункции в группах наблюдения существенно преобладал релаксационный вариант (у 61,5 и 60,5% соответственно). Второе место занял псевдонормальный вариант (у 28,2 и 26,3% соответственно) и третье – рестриктивный (у 10,3 и 13,2% соответственно).

Night-peaker вариант суточной вариабельности АД имел место у 45% пациентов и только 1/6 часть пациентов имела Dipper тип.

Исходная ОПСС более чем в 2 раза превосходила группу здоровых. У 3/4 больных выявлена изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и только у 9% систолодиастолическая.

Наиболее частым проявлением диабетического синдрома был гиперкератоз. Жажда, полиурия, никтурия, полифагия и инфекционные заболевания кожи встречались реже.

Исходная величина ОХ у больных статистически превосходила аналогичные результаты у здоровых. Наблюдалось существенное увеличение ТГ, а также, патологически высокие значения атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении уровня альфа-холестерина. При этом у больных преобладал IIb и III типы гиперлипидемии. При изучении состояния углеводного обмена выявлена гиперинсулинемия и практически двукратное превышение ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF- α . Установлено статистически значимое увеличение ПТИ, ВСК, Ф и АДФ. Результаты исследования параметров агрегации форменных элементов крови показали статистически значимое увеличение степени и скорости их агрегации у больных по сравнению со здоровыми, уменьшение времени агрегации тромбоцитов и увеличение суммарного индекса агрегации. У больных, в отличие от здоровых, отмечено статистически достоверное увеличение концентрации адреналина и норадреналина мочи. Концентрация ЭТ-1 и ТхА2 достоверно превосходила аналогичные показатели к группе здоровых, а уровень PgI2 и оксида азота, напротив, были статистически значимо ниже группы контроля. Имела место гиперурикемия на фоне статистически значимого снижения клиренса уратов.

Непосредственные результаты лечения через 20 дней показали, что во 2-ой группе в отличие от 1-ой частота неосложненных гипертензивных кризов была на 5,9% меньше. Частота осложненных кризов достоверно снизилась до и после лечения в 1-ой группе на 1,4, а во 2-ой – на 6,7%. Терапевтическая программа с гипокситерапией более эффективно снижала частоту желудочковой экстрасистолии – на 4,4% против 2,2% в группе сравнения. Лечение в 1-ой группе оказалось статистически более эффективным по влиянию на синусовую тахикардию - 12,8% против 6,7% в группе сравнения. Оба режима лечения практически идентично влияли на частоту синусовой аритмии, а снижение ее частоты составило в 1-ой группе 4,3%, а во 2-ой – 6,6% соответственно. Наиболее хорошо поддавались коррекции класс 1 желудочковой экстрасистолии с разницей до и после лечения 4,2 и 8,9% соответственно. У больных со 2-м классом желудочковых нарушений ритма различия до и после лечения в группах больных составили 2,1 и 6,7% соответственно. Для класса 4A, как в 1-ой, так и во 2-ой группе было характерно отсутствие динамики вообще. Следует отметить статистически значимое уменьшение размеров левого предсердия по данным ЭхоКГ-исследования во 2-ой группе и отсутствии аналогичной динамики в 1-ой группе. Во 1-ой группе в отличие от 2-ой отмечено статистически значимое уменьшение IVRT, E/A и DT по сравнению с исходными значениями. Снижение среднесуточного систолического АД наблюдалось в обеих группах. Так в 1-ой регресс до и после лечения составил 7,6 мм рт.ст, а во 2-ой – 8,8 мм рт.ст. Различия среднесуточного диастолического АД составили в группах 1,6 и 10,9 мм рт.ст. соответственно. Только во 2-ой группе установлены статистически достоверные различия, как до и после лечения, так и между группами наблюдения с различиями 6,4 мм рт.ст. При анализе влияния двух режимов терапии на типы

суточной вариабельности АД оказалось, что в 1-ой группе частота Dipper-типа оставалась не измененной, в то время, как частота Non-dipper возросла на 6,4% за счет перераспределения части больных и уменьшения на 4,2% Night-peaker и на 2,1% Over-dipper типов. Только для категории Non-dipper в 1-ой группе получены статистически достоверные различия между двумя этапами лечения. Во 2-ой группе количество больных с типом Dipper на фоне лечения с увеличилось на 4,5%, а с типом Non-dipper – на 11,1% по сравнению с исходными значениями. Традиционное медикаментозное лечение в 1-ой группе способствовало тенденции уменьшения частоты диабетических симптомов: полиурии (на 2,1%), никтурии (на 2,2%), полифагии (на 2,2%). У больных 2-ой группы на фоне лечения так же наблюдалась аналогичная тенденция к снижению частоты симптомов никтурии (на 2,2%), полифагии (на 2,2%), но в большей степени жажды (на 4,5%). На фоне лечения в обеих группах наблюдалась тенденция снижения ОХ. В 1-ой группе, в отличие от 2-ой, появилась тенденция снижения уровня инсулина, С-пептида, концентрации глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и индекса НОМА. Во 2-ой группе при комбинированном медикаментозно-гипокситерапевтическом лечении получены статистически значимые различия уровня ИЛ-6 между показателями до и после лечения, а также в сравнении с 1-ой группой. Напротив, во 2-ой группе были получены статистически значимые отличия между 1-м и 2-м этапами для показателя ВСК и Ф. Величина показателя вязкости крови на фоне стандартного медикаментозного лечения в 1-ой группе имела слабо выраженную тенденцию к уменьшению, тогда как на фоне гипокситерапии во 2-ой группе статистически значимые различия были получены не только до и после лечения, но и в сравнении с 1-ой группой. Включение в лечебную программу гипокситерапии позволило статистически значимо снизить содержание тромбоцитов в периферической крови. Параметры адгезии-агрегации тромбоцитов в 1-ой группе наблюдения не изменились в процессе лечения, а некоторые даже имели тенденцию к увеличению/усугублению (время и скорость адгезии). Напротив, во 2-ой группе между значениями до и после лечения было получено статистически достоверное снижение степени адгезии, скорости адгезии, степени агрегации и скорости агрегации тромбоцитов. Скорость адгезии во 2-ой группе на 2-м этапе исследования имела статистически достоверные отличия не только от исходного значения, но и от аналогичного значения в 1-ой группе по результатам лечения на данном этапе. Время адгезии во 2-ой группе увеличивалось, как по отношению к первоначальному значению, так и по отношению к величине показателя в 1-ой группе на 2-м этапе исследования. Суммарный индекс агрегации в 1-ой группе на фоне лечения имел тенденцию к снижению. Во 2-ой группе в ходе лечения статистически достоверно снизился на 0,8 как по отношению к исходной величине, так и на 0,6 – по отношению к аналогичному значению в 1-ой группе. Во 2-ой группе наблюдалось статистически достоверное уменьшение синтеза ангиотензина-2, причем как в сравнении с группой 1, так и с исходными значениями. Уровень альдостерона при использовании гипокситерапии снижался более активно, чем в группе сравнения. При использовании гипокситерапии было установлено снижение концентрации, как адреналина, так и норадреналина мочи, как до и после лечения, так в

сравнении с группой без гипокситерапии. В динамике на фоне гипокситерапии наблюдали снижение концентрации в крови ЭТ-1 и восстановление синтеза оксида азота. Во 2-ой группе появилась тенденция снижения концентрации ТхА2 на фоне повышения гуанилатмонофосфата.

В процессе годичного периода лечения наблюдалось изменение размеров левого предсердия. Так, если в 1-ой группе имела место слабая тенденция его уменьшения при сравнении результатов лечения на 1-м и 3-м этапах на 0,07, то во 2-ой группе процесс регрессии атриодилатации происходил гораздо более активно с разницей в 0,62. Имела место тенденция уменьшения размеров и правого предсердия, но также более выраженная во 2-ой группе. В 1-ой группе получены результаты, указывающие на увеличение частоты левосторонней атриодилатации относительно 1-го этапа на 11,4%. Во 2-ой группе частота, напротив, снижалась на 10,5% относительно исходного обследования. К концу годичного наблюдения 100% больных 1-ой группы имели диастолические нарушения, тогда как во 2-ой группе частота данного признака равнялась 73,8%. По причине частичного перераспределения пациентов с разными вариантами диастолической дисфункции, частота псевдонормального типа диастолической дисфункции снизилась между 1-м и 3-м этапами в 1-ой и 2-ой группах на 5,1 и 19,8% соответственно, а различия между группами оказались высоко достоверными и составили 16,6%. Только во 2-ой группе на 6,7% уменьшилась частота рестриктивного типа диастолической дисфункции, в то время как в 1-ой – осталась без изменений. Отмечено статистически значимое увеличение частоты концентрического ремоделирования во 2-й группе на 3,4% по отношению к исходным значениям и снижение концентрической гипертрофии на 12,2%. В 1-ой группе на 4,3% уменьшилась частота эксцентрической гипертрофии при неизменном значении во 2-ой группе. Если в 1-ой группе частота нормальной геометрии на 3-м этапе в сравнении с 1-м, исходным, снизилась наполовину, то во 2-ой группе за аналогичный промежуток времени, напротив, увеличилась на 8,6%. Как оказалось, в процессе годичного лечения среднесуточное sistолическое АД уменьшилось в группах наблюдения по отношению к исходным значениям (до лечения) на 36,6 и 44,7 мм рт.ст. соответственно (различия равнялись 10,7 мм рт.ст.). Среднесуточное диастолическое АД в группах больных понизилось по сравнению с инициальным измерением на 10 и 20,9 мм рт.ст. соответственно. Среднедневное sistолическое давление более активно, чем иные параметры АД отреагировало на лечение, а его регресс, в группах по сравнению со стартовыми значениями составил 16,9 и 36,9 мм рт.ст. соответственно (различия на 3-м этапе между группами составил 17,4 мм рт.ст.). Средненочное sistолическое АД в меньшей степени «реагировало» на лечение. Так, если в 1-ой группе регресс по сравнению со стартовыми цифрами составил 20,2, то во 2-ой – 31,9 мм рт.ст. (различия между группами на 3-м этапе составили 10,2 мм рт.ст.). Интенсивность роста численности Non-dipper пациентов была выше в группе гипокситерапии. Как оказалось, если в 1-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами равнялись 20,2%, то во 2-ой группе за годичный промежуток времени – 23,9%. Регресс частоты Night-peaker-типа в 1-ой и 2-ой группах наблюдения составило за весь период наблюдения 23,7 и 39,6% соответственно. Различия между группами по

частоте Night-peaker типа высоко достоверно и составляет 16,0%. Частота Over-dipper за год наблюдения редуцировалась до полного исчезновения в 1-ой группе и минимизировалась до 2,4% во 2-ой. Различия в каждой из групп между 1-м и 3-м этапами составили, по величине ОПСС – 10,1 и 68,3 соответственно, что свидетельствует о мощном эффекте периферической вазодилатации артериальный сосудов при использовании ИНБГТ как результата активации синтеза оксида азота. Изучение динамики липидных параметров сыворотки крови в течение года продемонстрировало статистически значимое снижение уровня ОХ в 1-ой группе больных между 1-м и 3-м этапами наблюдения (разница 1,0). Аналогичная тенденция имела место и во 2-ой группе с различием между аналогичными этапами 1,0. Вместе с тем, в обеих группах целевые значения ОХ достигнуты не были. Значения лишь приблизились к целевым во 2-ой группе на 3-м этапе исследования. Уровень ТГ редуцировал более интенсивно. Частота достижения оптимальных (целевых) значений липидограммы в группах больных составила 46,15 и 57,14% соответственно. Динамика показателей углеводного обмена продемонстрировала тенденцию снижения уровня инсулина, глюкозы, НвА1С и С-пептида в 1-ой группе. Величина индекса НОМА в группе гипокситерапии на 3-м этапе уже имела статистически достоверные отличия от ее стартовых значений. Во 2-ой группе наблюдения концентрация инсулина статистически достоверно снизилась как по отношению к исходным величинам, так и в сравнении с аналогичным значением в 1-ой группе на 3-м этапе исследования. Аналогичная тенденция проявлялась и для С-пептида, уровня глюкозы крови натощак, в меньшей степени – для индекса НОМА. Отмечена тенденция снижения концентрации Ф и ПДФ между 1-м и 3-м этапами обследования в 1-ой группе и статистически значимое - во 2-ой. Вязкостные параметры в 1-ой группе на фоне традиционного лечения имели статистически достоверные различия между 2-м и 3-м этапами обследования. Во 2-ой группе данный показатель так же уменьшился, как по сравнению с исходным уровнем до лечения, так и 2-м этапом исследования. Интенсивность его снижения во 2-ой группе была более выраженной и на финальном этапе исследования, а статистически достоверные различия между группами составили 2,3 ед. вязкости. Изучение морфологических изменений эритроцитов в динамике годичного наблюдения показало тенденцию к уменьшению размеров клеток в 1-ой группе и снижение распределение их по ширине. Во 2-ой группе установлено статистически значимое отличие в сторону уменьшения, как размеров эритроцитов, так и их распределения по ширине. В 1-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами исследования для показателя степени адгезии тромбоцитов составили 2,1%, а во 2-ой группе - 5,6%. По результатам лечения различия данного показателя между группами составили 4,8% в сторону значимого уменьшения у представителей 2-ой группы. Скорость адгезии тромбоцитов в 1-ой группе больных имела тенденцию к увеличению, однако, без статистической разницы между этапами исследования. Только во 2-ой группе различия между 1-м и 2-м, между 2-м и 3-м, а также между 1-м и 3-м этапами лечения оказались статистически достоверными. Время агрегации тромбоцитов в 1-ой группе увеличилось за год на 0,2, тогда как во 2-ой группе – на 1,0 минуту, что демонстрирует наличие значимых различий по

результатам лечения. Несмотря на то, что скорость агрегации тромбоцитов в группах наблюдения снижалась на 0,006 и 0,01 соответственно, статистической разницы на 3-м этапе между группами наблюдения установлено не было. Во 2-ой группе различия между 1-м и 3-м этапами лечения, напротив, получены были. Оценка показателей активности ангиотензиновой и альдостероновой систем показала, что оба способа лечения приводят к уменьшению концентрации как ангиотензина-2, так и альдостерона, причем различия в группах наблюдения между 1-м и 3-м этапом исследования составили 5,6 и 14,5 пмоль/л соответственно. У представителей 2-ой группы различия сывороточных уровней адреналина и норадреналина в моче между 1-м и 3-м этапом лечения составили 3,7 и 3,4 мкг/сутки соответственно. При анализе динамики концентрации в крови вазоактивных веществ оказалось, что у представителей 1-ой группы наблюдалась тенденция снижения уровня ЭТ-1 на 0,9 мг/мл, в то время как во 2-ой группе – на 1,4. Разница на 3-м этапе между группами составила 0,6 пг/мл. Концентрация ТхА2 снижалась медленней в 1-ой группе (на 1,1 нг/мл), чем во 2-ой группой (на 3,0). Концентрация оксида азота во 2-ой группе на фоне годичной терапии увеличилась довольно существенно на 1,3 мкмоль/л, что достоверно превосходило аналогичную величину в 1-ой группе с традиционным лечением и исходные значения NO при старте исследования. Сывороточный уровень гуанилатмонофосфата имел тенденцию к росту в 1-ой группе на 0,3 пмоль/л за год, а во 2-ой группе – на 0,6 пмоль/л за год. При этом при сравнении, только во 2-ой группе он статистически отличался от исходного значения. Статистически достоверного отличия по результатам лечения между группами установлено не было. Частота симптома жажды в 1-ой группе снизилась за год на 2,2%, тогда как во 2-ой группе такой симптом на 3-м этапе к концу исследования вообще отсутствовал. Полиурия уменьшилась в 1-ой группе на 6,4%, а во 2-ой – на 6,7%. При этом на завершающем этапе осмотра больных через год ни один пациент не акцентировал внимание на такой жалобе. Никтурия на 3-м этапе имела место у 2,1% представителей 1-ой и у 2,2% - представителей 2-ой групп. Причем частота данного симптома не претерпела существенных изменений, а уменьшение на 2,2% в 1-ой группе наблюдалось только на 2-м этапе лечения.

Среднее количество одновременно принимаемых лекарственных средств в течение года в 1-ой группе имело статистически достоверные различия, главным образом за счет увеличения суточных дозировок антигипертензивных препаратов и/или за счет увеличения числа компонентов комбинированного лечения. На финальном этапе исследования, количество одновременно принимаемых таблеток в 1-ой группе выросло на 2, а во 2-ой не изменилось.

Оценка эффективности лечения согласно разработанных критериев показала, что критерий «ухудшение» встречался на 5,7%, а критерий «без перемен» - на 13,0% чаще в 1-ой группе наблюдения в отличие от 2-ой. Критерий «улучшение» - был на 9,8%, а критерий «значительное улучшение» был на 8,7% чаще у представителей 2-ой группы. При сравнении величин всех критериев между группами больных получены статистически достоверные различия ($\chi^2=5,6$, $p=0,03$). Частота неосложненных гипертензивных кризов без обращения в лечебные учреждения (оказание само- и / или взаимопомощи) во 2-ой группе

была на 15,4% меньше, чем в 1-ой. Частота вызовов скорой помощи при неосложненных кризах оказалась во 2-ой группе на 13,2% меньше, чем в группе сравнения. Частота госпитализаций по поводу кровотечения была меньше во 2-ой группе на 8,0%. В этой же группе на протяжении года было на 4,3% меньше случаев инфаркта миокарда и на 6,3% – ишемических инсультов. В группе с гипокситерапией меньше было госпитализаций на протяжении года из расчета на одного пациента (разница с 1-ой группой 0,7). Разница продолжительности подбора/титрования дозировок антигипертензивных препаратов между группами составила 5,7 дня в пользу 2-ой группы. В 1-ой группе частота достижения оптимального/целевого АД равнялась 82,9 %, а во 2-ой – 91,1 %, а статистически значимые различия между группами составили 8,2%. Расхождение кривых годичной выживаемости фиксируется приблизительно с 3,5 месячного периода. Выживаемость больных во 2-ой группе не только была выше, но и смертельные исходы в ней стали появляться позже, чем в 1-ой группе. Причинами смерти больных были либо кардио-, либо цереброваскулярные причины. Различия между группами по частоте этого показателя были статистически значимыми и составили 10,3% в пользу 2-ой группы. Лечение с использованием гипокситерапии более благоприятно сказалось на большинстве физических и социальных показателей качества жизни.

Основными причинами нарушения комплаентности были: нарушения кратности приема препаратов и нарушения временного интервала между приемом. Гипокситерапия способствовала уменьшению численности таблетированных препаратов за счет самостоятельного вазодилатирующего эффекта, основанного на способности активировать эндогенный синтез оксида азота, способствовала сокращению числа гипертензивных средств и их дозировок.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение коморбидной кардио-диабетической патологии характеризовалось отсутствием специфической клинической картины и проявлялось сочетанием кардиалгического, аритмического, цефалгического синдромов, превалированием Night-peaker типа суточной вариабельности артериального давления, релаксационной диастолической дисфункции, симпатической гиперактивации, периферического сосудистого спазма и малосимптомными диабетическими проявлениями.

2. У больных коморбидной гипертензивно-диабетической патологией по сравнению со здоровыми установлен комплекс метаболических нарушений (гипертриглицеридемия, гиперинсулинемия, гиперурикемия), признаки активности системного воспаления, гиперфибриногенемия, гиперадгезия-гиперагрегация эритроцитов и тромбоцитов, повышение вязкости крови, активация симпатоадреналовой и ангиотензин-альдостероновой системы, признаки эндотелиальной дисфункции (р для всех пар сравниваемых показателей $< 0,05$).

3. Непосредственные результаты с использованием в качестве компонента лечения сеансов ИНБГТ по сравнению с традиционным лечением через 20 дней терапии характеризовались: более интенсивным уменьшением цефалгии (на 8,0%,

$p<0,05$), кардиалгии (на 3,5%, $p<0,05$), неосложненных (на 8,1%, $p<0,05$) и осложненных (на 6,7%, $p<0,05$) гипертензивных кризов, более активным понижением показателей дневного и в меньшей степени ночного АД, ОПСС (на 34,4%, $p<0,05$), жажды (на 2,1%, $p=0,05$), ИЛ-6 (на 0,17 пг/мл, $p<0,05$), вязкости крови (на 1,8 ед. вяз., $p<0,05$), размеров эритроцитов (на 1,9 fL, $p<0,05$) и их распределения по ширине (на 2,8 %, $p=0,05$), степени и скорости адгезии тромбоцитов (на 4,6% и 0,013 %/мин соответственно, $p<0,05$), уровня ангиотензина-2 (на 9,0 мкмоль/л, $p<0,05$), адреналина и норадреналина мочи, увеличения релаксационного типа диастолической дисфункции (на 6,9%, $p<0,05$), Dipper и Non-dipper-типов АД (на 7,2% и 4,1% соответственно, $p<0,05$), оксида азота (на 0,6 мкмоль/л, $p<0,05$).

4. Отдаленные результаты во группе больных, получавших сеансы гипокситерапии по сравнению с больными с традиционным лечением через год наблюдения характеризовались: уменьшением цефалгии (на 8,4%, $p<0,05$), сердцебиения (на 9,5%, $p<0,05$), тревоги/страха (на 11,5%, $p<0,05$), неосложненных (на 10,7%, $p<0,01$) и осложненных (на 8,0%, $p<0,05$) гипертензивных кризов, наджелудочковой (на 13,7%, $p<0,01$) и желудочковой (на 9,6%, $p<0,05$) экстрасистолии, синусовой аритмии (на 3,6%, $p=0,05$), частоты дилатации (на 16,1%, $p<0,05$) и размеров левого предсердия, гипертрофии ЛЖ (на 17,3%, $p<0,05$), диастолической дисфункции (на 26,2%, $p<0,01$), дневных иочных показателей АД до оптимальных значений, Night-peaker типа суточной вариабельности АД (на 16,0%, $p<0,01$), ОПСС (на 50,9, $p<0,01$), триглицеридемии (на 1,5 ммоль/л, $p<0,05$), инсулинемии (на 1,57 мкЕд/мл, $p<0,05$), индекса НОМА (на 0,17, $p<0,05$), фибриногена (на 0,8 г/л, $p=0,05$), вязкости (на 2,3 ед.вяз., $p<0,05$), объема и распределения эритроцитов по ширине (на 3,0 fL и 2,4% соответственно), тромбоцитов (на 4,5 г/л, $p<0,05$), адгезивно-агрегационных параметров, активности симпатической, ангиотензиновой и альдостероновой систем, выраженности эндотелиальной дисфункции, МКр (на 56,8 мкмоль/л, $p<0,05$), жажды и полиурии, увеличения Dipper типа вариабельности АД (на 10,4%, $p<0,01$), частоты достижения оптимальных параметров липидограммы (на 10,9%, $p<0,05$).

5. Включение гипокситерапии как компонента лечебной программы позволило оптимизировать количество, суточные дозы, сроки титрования (на 5,7 суток, $p<0,05$) антигипертензивных средств, на 13,2% ($p<0,05$) снизить частоту вызовов скорой помощи и частоту экстренных госпитализаций в связи с кровотечениями (на 8,0%, $p<0,05$), острыми кардио- и цереброваскулярными событиями (отек легких на 4,2%, $p<0,05$; ишемический инсульт – на 6,3%, $p<0,05$), что позволило повысить частоту достижения целевых цифр АД (на 8,2%, $p<0,05$), а также суммарную эффективность лечебных мероприятий ($\chi^2=5,6$, $p=0,03$).

6. Лечение с включением ИНБГТ оказалось более эффективным, поскольку оказывало позитивное влияние на физические, настроенные и социальные факторы качества жизни. Такое лечение повышало комплаентность как за счет сокращения количества и кратности, так и суточных дозировок антигипертензивных лекарственных средств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение базисного, а в последующем поддерживающих сеансов гипокситерапии предполагает комплексное воздействие, включающее клинических проявлений гипертензивного и диабетического синдромов, оптимизацию величины и суточной вариабельности АД, уменьшения ЧСС, нарушений сердечного ритма, улучшение микроциркуляторных, метаболических, адгезивно-агрегационных, воспалительных параметров, лежащих в основе длительной комплексной кардио- и вазопротекции, улучшения комплаентности и качества жизни.

2. Перед началом сеанса ИНБГТ необходимо провести пробу Штанге для определения продолжительности компонентов гипоксического цикла: времени вдохания гипоксической смеси, времени нормоксического дыхания атмосферным воздухом, а также количества таких компонентов на протяжении одного лечебного сеанса. Для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии каждому пациенту обязательно следует провести острый гипоксический тест (тест на переносимость гипоксии), который включает масочное вдохание на протяжении 5-ти минут газовой смеси с 16 об% О₂ на первой ступени, затем с 14 об% О₂ на второй, а при удовлетворительной переносимости (при сатурации кислорода крови более 86%) – с 12 об% О₂ на третьей ступени. Нормоксический интервал (т.е. дыхание атмосферным воздухом без маски) между ступенями должен составить не менее 10 минут. В случае если при вдохании газовой смеси на первых двух ступенях сатурация кислорода была менее 86% - то последующая ступень не проводится. В случае появления гипергидроза в первые 60-90 секунд вдохания гипоксической смеси, головокружения, «мушек» перед глазами, тахикардия более 100 в минуту, затруднения вдоха/выдоха, снижения/повышения давления более 30 мм рт.ст. от исходного, предобморока, состояние следует расценивать как непереносимость гипоксии, что делает невозможным проведение последующего курса ИНБГТ при более низких концентрациях кислорода во вдыхаемом воздухе. Больным, у которых при пробном сеансе возникли несущественные нарушения – слабость, умеренная тахикардия без гипотонии, головокружение, в последующем проводили лечебные сеансы ИНБГТ, но при этом необходимо использовать «облегченный» режим при 12-13% насыщении кислородом газовой смеси.

3. Продолжительность гипоксической экспозиции (в маске) не должна превышать 5 минут, с паузой нормоксической респирации (т.е. атмосферным воздухом без маски) 5 минут с количеством повторных серий в одном сеансе 5. В зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости процедуры, продолжительность компонентов гипоксического цикла может индивидуально изменяться. Общая продолжительность базового или поддерживающего курса лечения составляет 20 сеансов по 50-60 минут каждый при 11-12% насыщении кислородом гипоксической смеси. При «облегченных» вариантах ИНБГТ количество, продолжительность респирации и паузы сокращали. Тахикардиальный синдром, развивающийся в первые дни лечения и продолжающийся в течении первых 5-9 дней является транзиторным и не требует проведения дополнительной коррекции, поскольку самопроизвольно исчезает по истечению 10 дней. После окончания базисного лечения, поддерживающие сеансы

гипокситерапии рекомендуются к проведению 4 раза в год по стандартной методике.

ПЕЧАТНЫХ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Ігнатенко Г.А. Антиоксидантний ефект інтервальної нормобаричної гіпокситерапії у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу / Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін, О. В. Количева // Збірник наукових робіт «Питання експериментальної та клінічної медицини». – Донецьк, 2014. – Вип. 18, Т. 1. – С. 72-80.
2. Ігнатенко Г. А. Вплив інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на показники добової варіабельності тиску крові у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу / Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін, О. В. Количева // Вісник невідкладної та відновної хірургії. – 2014. – Т.15, №2. – С. 211-214.
3. Клинические особенности и динамика течения сочетанной патологии в условиях высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, О. В. Колычева, Е. Н. Чеботарева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т.22, №2. – С. 85-88.
4. Миокардиальное ремоделирование в условиях очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, С. А. Коваль, А. С. Дзюбан, О. В. Колычева, Е. Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №4. – С. 337-345.
5. Метаболическая терапия в лечении автономной диабетической кардиопатии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, К. С. Щербаков, А. С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, О. В. Колычева, Т. В. Цыганок, Г. С. Рыбалко, С.В. Туманова, И. А. Мильнер, Е. Н. Чеботарева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, №1. – С. 8-11.
6. Роль гиперволемии и периферического сосудистого спазма в патогенетических построениях у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К. С. Щербаков, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, О.В. Колычева, Р.А. Джоджуа, Н.Ю. Паниева, С.В. Туманова, Е.Н. Чеботарева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, №2. – С. 111-115.
7. Влияние разных терапевтических режимов на клинические и электрокардиографические показатели у больных безболевой ишемией миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа / Т.С. Игнатенко, А.С. Дзюбан, Г.С. Рыбалко, С.В. Туманова, О.В. Колычева, Р.А. Джоджуа, А.А. Федорченко, Ю.В. Алагос // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т.28, № 3. – С. 210-218.

Публикации в других изданиях

8. Варианты гипертензивного синдрома и их коррекция гипертензивных у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В.

Мухин, О. В. Колычева, Е. Н. Чеботарева, С. А. Коваль // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – Том 2, № 2-3. – С. 247-251.

9. Гипертрофия левого желудочка как частное отражение процессов глобального ремоделирования миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, А. С. Дзюбан, О. В. Колычева, И. А. Мильнер // Университетская клиника. – 2017. – №3 (24), Том 1. – С. 86-92.

10. Сравнительная эффективность и безопасность длительного лечения больных высокого кардиоваскулярного риска в условиях коморбидности / И. В. Мухин, О. В. Колычева, В. Г. Гавриляк, Е. Н. Чеботарева, С. А. Коваль // Университетская клиника. – 2017. – №4(25), Том 1. – С. 148-152.

11. Прессорные механизмы гипертензивного синдрома и их коррекция у больных высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Колычева, В. Г. Гавриляк, Е. Н. Чеботарева, М. В. Грушина, Е. А. Субботина, А. Н. Гончаров, Е. Н. Кошелева / Университетская клиника. – 2017. – № 4 (25), Том 2. – С. 47-52.

12. Миокардиальное ремоделирование у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Мухин, О. В. Колычева, А. С. Дзюбан, Е. А. Контовский, А. Н. Гончаров // Сборник научных трудов памяти профессора Е.М. Витебского «Проблемные вопросы педагогики и медицины». – Донецк, 2017. – Выпуск XI. – С. 353-357.

13. Вариабельность артериального давления и ее коррекция у гипертензивных больных высокого кардиоваскулярного риска / И. В. Мухин, О. В. Колычева, С. А. Коваль, Е. Н. Чеботарева, Е. А. Контовский // Сборник научных трудов памяти проф. Е.М. Витебского. –Донецк, 2017. – Выпуск XII. – С. 99-104.

14. Клинические и терапевтические особенности кардио-метаболической коморбидности / И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, И. А. Мильнер, А. С. Дзюбан, О. В. Колычева // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики». – Донецк, 2017. – Том III, Выпуск 1 (4). – С. 60-66.

Публікации апробаціонного характера

15. Количева О. В. Вплив інтервальної нормобаричної гіпоксітерапії на ліпідні показники у гіпертензивних хворих з цукровим діабетом 2-го типу / О.В. Количева // Мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології». – Харків, 2014. – С. 74.

16. Количева О. В. Вплив окремих чинників на ефективність лікування гіпертензивних хворих з цукровим діабетом 2- го типу / О.В. Количева, М.К. Поля // Мат. 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецьк, 2014. – С. 98-99.

17. Ігнатенко Г.А. Ендотеліальна дисфункція у хворих на артеріальну гіпертензію з комор бідним цукровим діабетом 2-го типу / Г.А. Ігнатенко, I.В. Мухін, О.В. Количева // Мат. науково-практичної конференції «Людина та ліки». – Київ, 2014. – С. 38.

18. Мухин И. В. Комплаентность в лечении больных сахарным диабетом высокого риска с сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Мухин, О. В. Колычева, А. С. Дзюбан // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 2017. – С. 16-19.
19. Результаты продолжительного лечения больных очень высокого кардиоваскулярного риска в условиях кардио-метаболической коморбидности / И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, О.В. Колычева, Е.Н. Чеботарева, С.А. Коваль // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии: на стыке специальностей». – Донецк, 2017. – С.106-112.
20. Колычева О. В. Лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / О. В. Колычева // Материалы 79 конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины». – Донецк, 2017. - С. 368-369.
21. Колычева О.В. Ремоделирование миокарда у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа / О.В. Колычева, И.В.Мухин // Материалы Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Донецкие чтения 2017». – Донецк, 2017. – Том 2. Химико-биологические науки. – С. 218-219.
22. Мухин И. В. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на частоту гипертонических кризов к больных с коморбидным сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Мухин, О. В. Колычева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, науки и инновации». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 188.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|----------|---|
| АД | – артериальное давление |
| АГ | – артериальная гипертензия |
| ВСР | – вариабельность сердечного ритма |
| ИНБГТ | – интервальная нормобарическая гипокситерапия |
| ЛЖ | – левое предсердие |
| ОПСС | – общее периферическое сосудистое сопротивление |
| СД | – сахарный диабет |
| ЭКГ | – электрокардиография |
| ЭхоКГ | – эхокардиография |
| p | – критерий достоверности |
| χ^2 | – критерий хи-квадрат |

Подписано в печать 26.12.2019. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 238. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua