

ФГБОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. И. М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Загайная Елена Эдуардовна

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА БИОУПРАВЛЯЕМЫХ
ИНТЕРВАЛЬНЫХГИПОКСИЧЕСКИХ-ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ
ТРЕНИРОВОК В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА,
ПОЛУЧАЮЩИХ ОПТИМАЛЬНУЮ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Сыркин А. Л.

Москва, 2016 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
Введение	10
1. Методы адаптивной медицины в контексте сердечно-сосудистых заболеваний	11
<i>1.1. Открытие эффекта прекондиционирования как метода кардиопротекции</i>	11
<i>1.2. Механизмы формирования кардиопротекторного эффекта прекондиционирования</i>	12
<i>1.3. Способы реализации феномена ишемического прекондиционирования с целью применения в клинической практике</i>	14
2. Применение интервальных гипоксических тренировок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	15
<i>2.1. Методология гипоксического воздействия</i>	15
<i>2.2. Физиологические эффекты интервальных гипоксических тренировок</i>	18
<i>2.3. Клиническая эффективность интервальных гипоксических тренировок</i>	20
3. Преимущества интервальных гипоксических-гипероксических тренировок	24
<i>3.1. Сигнальная роль активных форм кислорода в формировании защитных реакций организма в ответ на адаптацию к интервальным гипоксическим-гипероксическим тренировкам</i>	26
<i>3.2. Баланс между прооксидантной системой и антиоксидантной системой. Безопасность метода интервальных гипоксических-гипероксических тренировок</i>	29
Заключение	32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
1. Материалы исследования	33
<i>1.1. План исследования</i>	33
<i>1.2. Критерии включения</i>	34
<i>1.3. Критерии исключения</i>	35

1.4. Общая характеристика исследуемой выборки	35
2. Методы исследования	37
2.1. Методика проведения биоуправляемых интервальных гипоксических-гипероксических тренировок	37
2.2. Методика проведения плацебо-тренировок	38
2.3. Методы обследования	38
2.4. Статистический анализ данных	45
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	46
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	67
ВЫВОДЫ	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
ПРИЛОЖЕНИЕ	99

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Заболеваемость стенокардией напряжения в Российской Федерации составляет 2625,6 случаев на 100 тысяч населения из 6301,6 случаев на 100 тысяч, страдающих ИБС, на 2012 год по данным статистики Минздрава РФ. Таким образом, на заболеваемость стенокардией напряжения приходится 41,6 %, что составляет основную часть относительно других форм ИБС. Больные стенокардией напряжения относятся к категории наиболее высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Смертность больных стабильной стенокардией напряжения составляет около 2% в год, у 2-3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда[1].

Несмотря на лидирующие позиции ССЗ в структуре общей смертности, все же в течение последних трех десятилетий в странах с развитой экономикой смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сокращалась на 2,5–3% в год. За указанный период сердечно-сосудистая смертность в этих странах сократилась на 50–60%. Это стало возможным благодаря комплексному применению среди населения программ первичной и вторичной профилактики, реабилитационных программ[4], а также активному развитию новых немедикаментозных методов лечения. В Национальные клинические рекомендации ВНОК включены такие немедикаментозные технологии лечения стабильной стенокардии напряжения как экстракорпоральная ударно-волновая терапия, усиленная наружная контрпульсация, трансмиокардиальная лазерная терапия[1].

Применение нелекарственных методов лечения особенно актуально среди пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которым по ряду причин не представляется возможным проведение реваскуляризации миокарда и (или) оптимизировать антиангинальную терапию [20]. К немедикаментозной

терапии стабильной ИБС можно отнести интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ), которые используются в качестве дополнительного метода лечения [11]. На протяжении многих лет данный метод активно изучается и применяется в практической медицине в качестве дополнительного метода лечения ССЗ с целью повышения устойчивости организма к хронической ишемии [11,14,16,26,32,45,59,60]. В экспериментально-прикладных исследованиях продемонстрирована возможность повышения эффективности ИНГТ путем последовательной перемены гипоксических и гипероксических воздействий [10,36,37]. Гипоксическая составляющая тренировок сопровождается развитием специфических приспособительных изменений в организме человека (повышением неспецифической резистентности, переносимости тканевой гипоксии, улучшением регуляции системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции, оптимизацией состояния нейроэндокринной системы, газотранспортной функции крови) [12,17,25,40,50,60,63]. В период реоксигенации (гипероксический компонент тренировки) происходит повышение уровня кислорода, приводящее к индукции активных форм кислорода (АФК). С одной стороны, повышение содержания АФК и инициация реакций свободно-радикального окисления воспринимается организмом как потенциально опасный процесс, который требует ограничения. С другой стороны, увеличение содержания АФК служит как бы сигналом для формирования защитных механизмов организма и, главным образом, к активации системы антиоксидантной защиты организма. Этот процесс получил название редокс-сигналикации [34,36,37,41,104]. По мере достижения адекватного ответа защитных систем организма на повышение АФК, происходит торможение этих процессов. В связи с этим, для того чтобы вновь активировать образование протекторных систем организма, необходимо повторное поступление АФК-сигнала. На повторном чередовании данных процессов основан принцип периодических

адаптационных воздействий. Таким образом, в основе защитного действия интервальных гипоксических-гипероксических тренировок (ИГГТ) лежит стимуляция протекторных систем клетки и организма в целом в момент перехода от гипоксии к гипероксии [37,42].

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать безопасность и эффективность метода интервальных гипоксических-гипероксических тренировок в комплексной терапии больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, получающих оптимальную медикаментозную терапию.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить безопасность применения метода гипоксических-гипероксических тренировок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.
2. Оценить влияние метода ИГГТ у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на характер и продолжительность приступов стенокардии, изменение количества принимаемых нитратосодержащих препаратов сразу после ИГГТ и через месяц.
3. Оценить влияние ИГГТ на толерантность к физическим нагрузкам у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК непосредственно после курса процедур ИГГТ и через месяц.
4. Оценить влияние ИГГТ на изменение состояния микроциркуляторного русла у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК после курса ИГГТ и через месяц.

5. Оценить влияние ИГГТ на динамику качества жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК непосредственно после курса процедур ИГГТ и через месяц.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведена в динамике комплексная оценка безопасности и эффективности метода биоуправляемых интервальных гипоксических-гипероксических тренировок у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, получающих оптимальную медикаментозную терапию.

1. Впервые в динамике проведена оценка влияния метода ИГГТ на физическую работоспособность с помощью эргоспирометрии.
2. Впервые в динамике проведено углубленное комплексное обследование с применением таких диагностических методик как ЭХО-кардиография с использованием тканевого доплера, спекл-трекинг-ЭХО-КГ, лазерной доплеровской флоуметрии с проведением окклюзионной пробы, спироэргометрии, а так же использование оценочных шкал качества жизни (SAQ, SF-36, HADS), для оценки влияний ИГГТ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Интервальные гипоксические–гипероксические тренировки могут использоваться для повышения уровня физической работоспособности и качества жизни пациентов как дополнительный метод лечения сердечно-сосудистых осложнений больных со стабильной стенокардией напряжения, получающих оптимальную медикаментозную терапию. Особенно этот метод актуален для категории пациентов, у которых по ряду причин не удастся оптимизировать медикаментозную терапию, либо не представляется возможным проведение операции реваскуляризации.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Метод ИГГТ безопасен и может применяться в качестве дополнительного метода лечения больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, получающих оптимальную медикаментозную терапию.
2. Проведение интервальных гипоксических-гипероксических тренировок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, получающих оптимальную медикаментозную терапию, эффективно и позволяет:
 - а) Снизить количество и интенсивность ангинозных приступов, а также снизить кратность приема нитратосодержащих препаратов короткого действия
 - б) Повысить толерантность к физическим нагрузкам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК
 - с) Улучшить качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК
3. Положительные влияния ИГГТ (уменьшение количества ангинозных приступов, кратности приема нитратосодержащих препаратов короткого действия, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК) носят стойкий характер и сохраняются, как минимум, в течение месяца.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 представленные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Основные результаты работы представлены на Международной научно-практической конференции «Реабилитация и профилактика – 2013», на

Российском национальном конгрессе кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России», г. Москва (2015 г.), на Научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015», на 3-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца», г. Москва (2015 г.), на Научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая кардиология 2016», г. Москва (2016 г.).

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Диссертация обсуждена и апробирована на заседании кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО ГБОУ ВПО Первый ПМГМУ им. И. М. Сеченова 6 июля 2016 года (протокол № 12). Практические рекомендации, разработанные в диссертации, применяются в Клинике кардиологии УКБ №1 ГБОУ ВПО Первый ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ГП №87 ВАО г. Москвы при лечении больных со стабильной ИБС.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Материалы диссертации изложены на 114 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и 4 приложения. Библиографический указатель содержит 135 источников литературы (43 отечественных и 79 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Существующие на сегодняшний день методы профилактики и лечения стабильной ИБС - оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ), хирургическое лечение ИБС (ЧКВ, КШ) позволяют снизить уровень неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), однако, имеют ряд недостатков, тем самым не дают полной возможности предупредить развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий [20]. В ряде случаев, в процессе медикаментозного лечения ИБС, не всегда удается оптимизировать лекарственную терапию по причине развития выраженных побочных эффектов к той или иной группе препаратов, не позволяющих продолжить их дальнейший прием, а также по причине развития толерантности к действию препаратов (например, к препаратам нитрогруппы) [19]. Несомненно, с появлением и усовершенствованием хирургических методов лечения стало возможным снизить уровень летальности, развития ССО, улучшить качество жизни больных ИБС [2,89]. Тем не менее, ряд РКИ (COURAGE, BARI 2D) продемонстрировали отсутствие существенного преимущества хирургических методов лечения перед ОМТ в лечении стабильной стенокардии напряжения [57,78]. Исходя из результатов РКИ, методы хирургического лечения также не решают проблему лечения стабильной ИБС в целом. К тому же, зачастую проведение оперативных вмешательств не всегда представляется возможным, по ряду причин: неблагоприятные морфологические характеристики стеноза, многососудистое поражение коронарного русла, высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде, отказ пациента от операции, а также при наличии у пациента микрососудистой стенокардии[20]. В этой связи, наряду с основными методами лечения ведется активное развитие вспомогательных немедикаментозных методов терапии (экстракорпоральная ударно-волновая

терапия, усиленная наружная контрпульсация, трансмиокардиальная лазерная терапия). Одним из таких методов являются интервальные гипоксические-гипероксические тренировки. Метод основан на развитии у больных стабильной ИБС адаптивных реакций организма [5,10].

1. МЕТОДЫ АДАПТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В КОНТЕКСТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

1.1. Открытие эффекта прекондиционирования как метода кардиопротекции.

Основополагающий принцип адаптивной медицины заключается в стимуляции адаптационного потенциала пациентов за счет регулярного воздействия повреждающего стимула, близкого к пороговому, но не вызывающего повреждения. Приспособительные адаптивные реакции проявляются на клеточно-тканевом уровне и заключаются в формировании определенной степени устойчивости или толерантности к изменениям интенсивности действия какого-либо патогенного фактора внешней среды (холод, колебания атмосферного давления, гипертермия, гипоксия, стресс и др.), что позволяет сохранить нормальную активность организма при умеренных колебаниях интенсивности данного фактора. При проведении активной адаптации происходит увеличение нагрузки на функциональную систему, ведущую к усилению синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках органов и тканей. В результате в них формируется структурный след адаптации. В клетках активизируются процессы, выполняющие базисные функции: энергетический обмен, трансмембранный транспорт, сигнализацию. Именно этот структурный след является основой долговременной фенотипической адаптации [39,90].

Наибольший интерес исследователей адаптивных процессов привлекает воздействие гипоксии, то есть пониженного содержания кислорода в тканях.

Показано, что гипоксическое воздействие вызывает умеренную стрессорную активацию организма, что при регулярном воздействии приводит к повышению адаптивных возможностей органов и систем[90]. В кардиологической практике примером такой реакции является феномен прекондиционирования при ишемической болезни сердца, когда миокард адаптирован к регулярному ишемическому повреждению, и более выраженное нарушение кровотока (например, при тромботической окклюзии коронарного сосуда) приводит к меньшему повреждению ткани[20,25,44,93]. Впервые представление о возможности защиты миокарда с помощью кратковременных преходящих эпизодов ишемии сформировалось с открытием в 1986 г.С. Murry с соавт. феномена ишемического прекондиционирования [117], который на биохимическом уровне описали Lange с соавторами в 1984 г. [98]. В экспериментах на собаках ученые выявили значительное уменьшение инфаркт-зависимой области миокарда после проведения четырех эпизодов пятиминутной ишемии и пятиминутной реперфузии, по сравнению с группой контроля. С этого момента было проведено большое количество научных исследований, посвященные раскрытию биохимических механизмов, критериям оценки и способам воспроизведения эффекта прекондиционирования.

1.2.Механизмы формирования кардиопротекторного эффекта прекондиционирования.

За это время сформировался определенный взгляд на пути формирования кардиопротекторного механизма прекондиционирования. Весь процесс включает три последовательных этапа – **триггерный** (восприятие стимула), **медиаторный** (передача стимула ферментами-медиаторами) и **эффекторный** (защитные эффекты прекондиционирования)[38,44]. В ответ на преходящие короткие эпизоды ишемии/реперфузии происходит накопление веществ-триггеров, которые подразделяют на две группы: рецептор-зависимые и

рецептор-независимые. К рецептор-зависимым относят опиоиды, норадреналин, аденозин, серотонин, ацетилхолин, брадикинин и др., к другой группе – АФК, ионы кальция, оксид азота (NO), цитокины (интерлейкин-1В, интерлейкин-2), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ядерный фактор κB (NF- κB), гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 α , HIF-2 α) и др. Посредством медиаторов ферментативной природы (протеинкиназа С, тирозинкиназа, киназа, митоген-активирующая протеинкиназа и др.) осуществляется активация белков эффекторов: митохондриальных и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, NO-синтазы (эффекторная стадия) [44,77,85,121,130]. Результатом такой активации являются открытие K_{ATP} –каналов сарколеммы и митохондрий, клеток миокарда, стабилизация мембран кардиомиоцитов, ослабление внутриклеточной кальциевой перегрузки, оптимизация синтеза АТФ, снижение сократимости миокарда и потребности в энергии, образование необходимого количества АФК и уменьшение выраженности оксидативного стресса, изменение метаболизма жирных кислот [128]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали, что защитные механизмы preconditionирования возникают сразу после проведения коротких эпизодов ишемии/реперфузии и сохраняются в течение 60-90 минут (ранний характер preconditionирования) и через 24 часа длительностью до 3-х суток (поздний характер preconditionирования) [20,114,134]. Следовательно, наличие поздней фазы позволяет говорить об отсроченном, стойком характере защитных, кардиопротективных эффектах ишемического preconditionирования и дает возможность предполагать вероятность его применения в клинической практике, у больных хронической ИБС. Таким образом, экспериментально было доказано, что проведение кратковременных эпизодов ишемии запускает ряд биохимических процессов в кардиомиоцитах, улучшающие их резистентность к последующей длительной ишемии, и считается одним из наиболее эффективных механизмов длительно действующей эндогенной кардиопротекции [20,43,58].

1.3. Способы реализации феномена ишемического preconditionирования с целью применения в клинической практике.

Поиск новых способов реализации и применение в клинической практике феномена ишемического preconditionирования является патогенетически обоснованным и актуальным в настоящее время.

Проводимые в течение многих лет в данном направлении исследования позволили определить, что эффект preconditionирования может развиваться при умеренном воздействии целого ряда факторов: гипероксия, гипоксия, гипертермия, перегрузка давлением, физические нагрузки, действие некоторых групп фармакологических препаратов, preconditionирование сформированное при хронических метаболических заболеваниях (сахарный диабет, щитовидная железа) [20]. Выделяют несколько вариантов preconditionирования: *ишемическое, дистантное и гипоксическое.* **Ишемическим preconditionированием** принято считать кратковременное воздействие ишемии (2-15 минут) и реперфузии (5-10 минут) на орган-мишень (головной мозг, сердце), перед моделированием длительной ишемии. Этот метод обладает рядом недостатков, основными из которых являются: 1) возникновение устойчивости к ишемии только preconditionируемого органа и 2) проведение ишемического preconditionирования сердца может само по себе вызвать жизнеугрожающие нарушения ритма. Этими недостатками не обладают дистантное и гипоксическое preconditionирование. **Дистантным preconditionированием** называют кратковременное воздействие ишемии (5 минут) и реперфузии (5 минут) на один орган (как правило на скелетные мышцы конечностей) для повышения резистентности к ишемии другого органа, например, сердца. **Гипоксическое preconditionирование** - это проведение одного или нескольких сеансов кратковременного гипоксического воздействия (2-10 минут), посредством дыхания газовых

смесей со сниженным содержанием кислорода, и реоксигенации (2-10 минут). На сегодняшний день одним из перспективных немедикаментозных способов повышения устойчивости к хронической ишемии миокарда является применение повторных многократных эпизодов гипоксического preconditionирования – *интервальные гипоксические тренировки* [25,44,122]. Исходно, гипоксические тренировки успешно использовались в спортивной и военной медицине, то есть для повышения выносливости «здоровых» лиц [51,52,55,64,65,68,75,76,88,96,99,100,111,113,115,116,125]. В настоящее время активно изучается их эффективность у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [49].

2. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.

2.1. Методология гипоксического воздействия.

В настоящее время, согласно классификации Международной рабочей группы специалистов в области гипоксии 1992 г, существует три варианта создания гипоксического воздействия:

- естественная гипоксия за счет нахождения пациента выше уровня моря (эффект горного воздуха),
- искусственная гипоксия при повышенном атмосферном давлении в условиях барокамеры,
- искусственная гипоксия при нормальном атмосферном давлении с использованием гипоксикаторов, ребризеров или баллонов с гипоксическими газовыми смесями [40,90].

Также существует три режима гипоксических тренировок:

- ❖ непрерывный (например, при лечении в горном климате),
- ❖ прерывистый (ежедневные процедуры по 30-60 минут),

- ❖ интервальный (смена гипоксических воздействий и дыхания атмосферным воздухом циклами по 5-10 минут) [12,104].

Режим непрерывного воздействия естественной гипоксией мало используется в клинической практике, однако широко распространен при тренировках спортсменов [124,129]. Продemonстрировано значительное повышение аэробной производительности при тренировках в условиях естественного среднегорья (2500-4000 м над уровнем моря) за счет гематологических (повышение уровня эритропоэтина) и негематологических механизмов, включающих в себя ангиогенез, повышение эффективности митохондриальной дыхательной цепи, снижение реактивности симпатoadреналовой системы и многие другие [52,55,64,67,68,69,73,75,76,100,101,107,111,125].

Режим прерывистых гипоксических тренировок также используется в спортивной медицине. Показано повышение кислородной емкости крови в отсутствие увеличения концентрации эритропоэтина [126] в крови, а также активация негематологических механизмов адаптации к гипоксии при прерывистых тренировках у профессиональных спортсменов [40,52,59,63,66,70,79,88,96,106,112,115,120].

Этот режим продемонстрировал свою эффективность и в клинической практике, преимущественно у пациентов с ожирением и метаболическими расстройствами. Так показано большее снижение массы тела при тренировках по 90 минут 3 раза в неделю в течение 8 недель в условиях гипоксии по сравнению с нормоксией [13,87]. Также продемонстрировано снижение уровня липидов крови и показателей инсулинорезистентности при прерывистых гипоксических тренировках у здоровых лиц [29,94,99,103,123-127]. Однако, проведение таких тренировок требует относительно хорошего общего здоровья и более подходит для первичной профилактики.

Режим интервальных гипоксических тренировок лишен этого недостатка, так как пациент подвергается гипоксическому воздействию в условиях покоя. Методика предусматривает чередование вдыхания гипоксической смеси в течение 5-7 минут и дыхания нормальным атмосферным воздухом в течение 3-5 минут. За один сеанс циклы повторяются 4-7 раз. При этом общая длительность интервальной гипоксической терапии составляет 14-30 процедур [17,27,45,60,63].

В отличие от двух предыдущих способов, интервальные гипоксические тренировки практически не используются при подготовке спортсменов, так как они не дают такого гематологического ответа и их эффект на скелетную мускулатуру менее стабилен по сравнению с другими методиками [66,79,119]. С другой стороны, именно этот способ активно изучается в клинической практике в Российской Федерации, Украине, странах Европейского союза и Австралии из-за простоты использования и безопасности для пациентов с сердечно-сосудистой патологией [15,31,45,46,60,61,62]. Необходимо отметить, что вдыхание нормального (нормоксического) воздуха после периода гипоксии воспринимается организмом как гипероксическое воздействие (содержание кислорода оказывается относительно повышенным) и, вероятно, также обладает терапевтическим действием. Резкое повышение содержания кислорода в тканях приводит к высвобождению активных форм кислорода. Таким образом, чередование периодов гипоксии и нормоксии, в конечном счете, приводит к повышению резистентности клеток, в том числе и к активации антиоксидантной системы защиты организма, вызванной повышенным содержанием АФК [50,104].

2.2. Физиологические эффекты интервальных гипоксических тренировок.

Основные физиологические эффекты гипоксических тренировок представлены в таблице № 1. Регулярные интервальные гипоксические

тренировки улучшают эффективность регуляции сердечно-сосудистой системы. Острая гипоксия активирует симпатическую нервную систему, что повышает ЧСС, артериальное давление и приводит к централизации кровотока [48]. Однако, за счет гипоксических тренировок достигается обратный эффект за счет снижения симпатической активности и превалирования парасимпатических стимулов, что приводит к снижению ЧСС в покое и меньшему приросту ЧСС при нагрузке [6]. Снижение базовой симпатической активности, в свою очередь, повышает чувствительность барорецепторов и способствует стабилизации артериального давления.

Таблица №1. Физиологические эффекты интервальных гипоксических тренировок и их механизмы.

Эффекты	Механизмы
Уменьшение напряжения механизмов транспорта кислорода, повышение толерантности тканей к гипоксии	Увеличение объемной скорости регионарного кровотока и микроциркуляции [15,65,123]
Уменьшения числа и объема ишемических и реперфузионных повреждений сердца в условиях острого гипоксического воздействия	Данный механизм основан на эффекте <i>прекондиционирования</i> - феномене метаболической адаптации миокарда к транзиторной ишемии через некоторое время после эпизодов прерывистой ишемии Механизмы, управляемые фактором HIF -1α и АФК, определенными ионными каналами и протеинкиназами [35,44,98,105,108,109,110,117,134]
Повышение активности основных антиоксидантных ферментов и связанное с этим снижение выраженности системного оксидативного стресса Снижение уровня первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов	Повышение активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы [110,121,131,132]
Снижение уровня холестерина	Активация окисления холестерина в первичные желчные кислоты монооксигеназной системой цитохрома P-450 гепатоцитов [94,95,103,133]
Повышение чувствительности тканей к инсулину Снижение уровня глюкозы	Стимуляция утилизации глюкозы Повышение активности гликолиза, увеличение количества митохондрий и переносчика глюкозы GLUT4 [99,123]

Эффекты	Механизмы
Нормализация функции эндотелия	Увеличение аккумуляции NO в стенках сосудов Увеличения экспрессии центральных рецепторов к ET-1 и симпатического ответа на ET-1 Нормализация уровня NO Улучшение показателей антиагрегационной активности стенки сосудов[13,15,102,123]
Улучшение микроциркуляции	Выравнивание калибра сосудов микроциркуляторного русла Увеличение артериоло-венулярного соотношения Увеличение плотности капиллярной сети[15,65,123]
Снижение артериального давления	Нормализация уровня NO[13,27,71,102]
Противовоспалительный и иммунокоррирующий эффект	Активация системы комплимента, увеличение числа циркулирующих тромбоцитов, улучшение фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, снижение уровня циркулирующего TNF- α и IL-4 [42,131]
Улучшение показателей функции внешнего дыхания	Улучшение бронхиальной проходимости: повышение FEV 1, MEF 25/50/75 [47,74] Улучшение вентиляционной функции легких: повышение FVC, ERV, MVV[28,47]
Снижение массы тела	Увеличение уровня серотонина и снижение уровня лептина вызывают снижение аппетита [9,87]

Складывается впечатление о большем эффекте интервальных гипоксических тренировок у пациентов со сниженной переносимостью нагрузок, при этом эффект тем больше, чем ниже исходный уровень. Показана большая эффективность интервальных гипоксических тренировок у пожилых, а также пациентов с ИБС, ХОБЛ, ЦВБ по сравнению со здоровыми [7,22,46,53,54,56,60,61,72,86,91,92,97].

Продemonстрирован эффект интервальных гипоксических тренировок и на метаболические нарушения: снижение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови, а также уменьшение инсулинорезистентности [94,95,99,103,123,133].

Патогенетические механизмы влияния ИГТ.



Рисунок №1.

На рисунке №1 схематично представлены основные патогенетические процессы и эффекты, возникающие в результате влияния ИГТ. Данная схема демонстрирует один из важнейших механизмов адаптации – перекрестный или кросс адаптацию. Т. е., развивая устойчивость к одному повреждающему фактору (ишемия миокарда), повышается резистентность к сопутствующим (повышению АД, повреждению и дисфункции эндотелия, снижению толерантности к глюкозе, дислипидемии, прогрессированию атеросклероза).

Таким образом, интервальные гипоксические тренировки обладают значительным потенциалом в качестве вспомогательного немедикаментозного метода лечения ССЗ[37,39].

2.3. Клиническая эффективность интервальных гипоксических тренировок.

Гипоксические интервальные тренировки являются относительно новым нелекарственным методом лечения. Опубликованные к настоящему времени работы немногочисленны и выполнены на небольших группах

пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы (Таблица 2). Однако, даже на таких небольших выборках продемонстрирована достаточная эффективность и безопасность методики в клинической практике. Основным результатом гипоксических тренировок, продемонстрированный в большинстве работ - увеличение переносимости физических нагрузок [46,60,61,62]. Также показано снижение артериального давления и нормализация его профиля даже у пациентов без постоянного приема гипотензивных препаратов [13,14,15,31,66,91]. Кроме того, продемонстрировано уменьшение числа желудочковых экстрасистол при холтеровском мониторинге ЭКГ после завершения тренировок, а также улучшение сна у пациентов с ИБС [90,91]. Подтверждены гиполипидемический и гипогликемический эффекты гипоксических тренировок [94,95,99,103,123,133].

Таблица 2. Основные клинические исследования интервальных гипоксических тренировок.

Автор	Количество пациентов	Диагноз	Эффекты
Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Булгак А.Г.(2011), [32]	60	ХСН II-IV ст с ФВ ЛЖ <35% перед АКШ	↑ времени задержки дыхания в пробе Штанге ↓ средней ЧСС ↓ уровня гомоцистеина, эндотелина-1, ФНО-α ↓ желудочковой экстрасистолии, ↓ частоты возникновения периперационного ИМ
Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ищук В.А., (2010), [22]	65	Стабильная стенокардия напряжения 1-2 ф.к.	↓ кол-ва приступов стенокардии ↓ суточной дозы нитроглицерина ↓ уровня холестерина ↑ мощности пороговой нагрузки ↓ продолжительности ишемии миокарда Улучшение метаболизма NO
Мухин И.В. и соавт., (2007),[118]	26	Ренопривная АГ	Максимальный эффект достигнут при сочетании с ИАПФ: ↓САД и ДАД Трансформация night-piker в dipper или non dipper
Махова Г.Е.	32	ПИКС	↓ степени и скорости агрегации

Автор	Количество пациентов	Диагноз	Эффекты
исоавт., (2005),[26]			тромбоцитов ↑толерантности к физической нагрузке
Жеребкер Е.М.и соавт.,(2005),[16]	20	ГБ	Улучшение сократительной функции сердца Улучшение метаболизма NO
BurcherM. etal, (2004), [60]	16	ХСН 1-2 ФК	Оптимизация микроциркуляции ↑Интенсивности кровоснабжения тканей ↓САД, ЧСС ↑Устойчивости к субмаксимальной нагрузке
Ельчанинова С.А. и соавт., (2009),[15]	60	АГ без терапии	↓САД, ДАД улучшение микроциркуляции ↑активности СОД, КАТ, ГП ↑ толерантности к физической нагрузке (на 1 и 14 сутки после окончания курса)
Глазачев О.С. и соавт., (2010),[9]	24	Метаболический синдром	↓САД, ДАД ↓холестерина, триглицеридов, глюкозы ↑толерантности к физической нагрузке
IshchukV. etal, (2007) , [91]	60	ИБС	↓АД ↓уровня холестерина улучшение микроциркуляции ↑устойчивостик физической нагрузке ↓эндотелиальной дисфункции
IshchukV. et al,(2007), [92]	45	ИБС	↑Устойчивости к максимальной и суб- максимальной нагрузке ↑Суммарной продолжительности физической нагрузки Улучшение микроциркуляции
Калачев Ю.А. с соавт.,(2004), [18]	50	ИБС	↓кол-ва приступов стенокардии ↓кол-ва наджелудочковых и желудочковых экстрасистол ↑Устойчивости к максимальной и суб- максимальной нагрузке ↑Суммарной продолжительности физической нагрузки ↑активности СОД, КАТ и ГП
Кудаев М.Т. и соавт., (2008), [24]	100	ХСН I-III ФК	↑Суммарной продолжительности физической нагрузки ↑ устойчивостик физической нагрузке

Автор	Количество пациентов	Диагноз	Эффекты
Lyamina N.P. et al, (2011), [102]	33	АГ	↑ кардиоваскулярной реактивности ↑ синтез NO ↓ АД (эффект сохранялся в течении 3-х месяцев у 28 из 33 пациентов)
Эренбург И.В., Горбаченков А.А., (1993) [45]	47	ИБС, стенокардия покоя 1-2 ф.кл. (без применения антиангинальных препаратов) 3-4 ф.кл. (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция)	↓ кол-ва ангинозных приступов (на 43 % после 10 сеанса, 52 % после 15 сеанса, 56% после 25 сеанса) ↑ пороговой мощности улучшение функционального класса стенокардии

В исследованиях продемонстрирована высокая безопасность интервальных гипоксических тренировок. Побочные эффекты (головная боль, тахикардия, одышка, головокружение) были редкими, и прекращались при увеличении концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (Таблица № 3). При этом гипоксические тренировки не провоцировали ангинозных приступов у пациентов с ИБС.

Таблица № 3. Побочные явления.

Автор	Побочные эффекты	Количество: относительное (абсолютное)	Причина исчезновения
Lyamina N.P. et al, (2011), [102]	Диспноэ, тахикардия, временное повышение АД	Нет данных	Симптомы исчезли ко 2-3 процедуре
Ishchuk V. et al (2007) , [91]	Головные боли, перикардиальные боли без ЭКГ признаков	4.3%	Самостоятельное разрешение
Ishchuk V. et al (2007) [92]	Головные боли, перикардиальные боли без ЭКГ признаков, общая слабость	Нет данных	-
Мухин И.В. и соавт., (2007), [118]	Транзиторная тахикардия, транзиторное головокружение, снижение сатурации (<85%), артериальная	63.6% (7) 18.2% (2) 9.1% (1) 9.1% (1)	Самостоятельное разрешение

	гипотония		
КоркушкоО.В., ШатилоВ.Б. ИщукВ.А., (2010), [22]	Затрудненное дыхание, дискомфорт, слабость, звон в ушах, боли в грудной клетке без ЭКГ признаков или головокружение, подъем АД более чем на 30%	11,4% (4) 2,9% (1)	Самостоятельное разрешение

В результате проведенного анализа научных исследований с уверенностью можно сказать, что нормобарические ИГТ являются перспективным доступным и безопасным методом немедикаментозного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Применение данной методики способно повысить толерантность к физическим нагрузкам, а также способно модифицировать факторы риска ССЗ [60,91,92].

3. ПРЕИМУЩЕСТВА ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ-ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК.

Оказалось, что важным моментом в случае применения режимов интервальной нормобарической гипоксической тренировки в циклическом варианте является чередование периодов дозированной гипоксии (когда наблюдается активация всех механизмов транспорта и утилизации O_2) и реоксигенации (когда происходит восстановление исходного уровня кислородного снабжения организма на фоне повышенной активности механизмов, его транспорта и утилизации). При этом уровень кислорода при периодах нормоксии является относительно повышенным для организма, только что перенесшего влияние гипоксии [10,37,51]. Как известно, в момент реоксигенации в клетке происходит индукция активных форм кислорода,

которая способна оказать повреждающее действие и/или запустить каскад редокс-сигнального пути в клетке, что приводит к формированию адапционного ответа и повышению резистентности [41,131]. Периоды реоксигенации индуцируют продукцию АФК, которые запускают сигнальные каскады синтеза защитных внутриклеточных факторов, в том числе с антиоксидантной функцией[50,131]. С целью усиления АФК-сигнала для повышения эффективности адаптации был разработан новый метод интервальной нормобарической тренировки, сочетающий периоды гипоксии и гипероксии. Метод был разработан в лаборатории адаптационной медицины ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова в 2006 году[5]. Для изучения влияний данного метода был проведен ряд экспериментальных исследований на животных, в которых была доказана эффективность и безопасность применения ИГГТ[42,84,130,131]. Метод позволяет сократить длительность курса тренировок для достижения стадии устойчивой адаптации, избежать углубления гипоксической составляющей при более быстром формировании защитного эффекта от АФК-индуцированных повреждений, тем самым повышая безопасность метода ИГГТ. Параллельно с нашим исследованием - на базе Московского областного кардиоцентра г. Жуковский (Поздняков Ю. М. и соавт., 2014) впервые был применен метод ИГГТ у больных с ИБС, и наряду с нашим считается пилотным [11]. В исследовании приняло участие 40 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК. Курс ИГГТ получили 30 пациентов, в группу контроля вошло 10 пациентов. Для оценки эффективности ИГГТ все пациенты прошли обследование до и после тренировок. Обследование включало: клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ-покоя, нагрузочный ЭКГ-тест на тредмиле. В результате исследования были получены достоверные данные о повышении толерантности к физическим нагрузкам (прирост времени выполнения нагрузки, увеличение ME), значимое снижение количества ангинальных приступов в качестве прекращения нагрузки, снижением уровня холестерина,

триглицеридов плазмы крови, снижение исходно повышенного уровня АД, ЧСС. Кроме того, была отмечена хорошая переносимость пациентами ИГГТ и отсутствие побочных эффектов. В нашем исследовании мы пошли дальше и провели более углубленное обследование пациентов: нагрузочный ЭКГ-тест с газовым анализом, ЭХО-КГ, ЛДФ с окклюзионной пробой, оценочные шкалы Сизтловского опросника стенокардии, опросника SF-36, госпитального опросника тревоги и депрессии. Обследование было проведено исходно и после курса тренировок, для оценки динамики переносимости физических нагрузок, сократимости левого желудочка, состояния микроциркуляторного русла, изменения качества жизни и функционального класса стенокардии. Для оценки устойчивости эффектов ИГГТ, в группе тренировок было проведено повторное обследование через месяц.

3.1. Сигнальная роль активных форм кислорода в формировании защитных реакций организма в ответ на адаптацию к интервальным гипоксическим-гипероксическим тренировкам.

Помимо известной роли избыточного уровня АФК в развитии патологических состояний, образование АФК и инициация свободнорадикальных процессов являются физиологическими процессами, постоянно протекающими в организме [34]. Главными физиологическими функциями АФК являются: а) окисление различных поврежденных молекул с целью их дальнейшей утилизации, б) синтез молекул мессенджерного типа, например, эйкозаноидов при свободнорадикальном окислении полиненасыщенных жирных кислоты жирных кислотфосфолипидов и в) участие в редокс-сигналикации и внутриклеточной системе передачи внешнего сигнала к клеточному ядру с последующим синтезом белков [34,131].

Важнейшим следствием инициации редокс-сигналикации является активация факторов транскрипции: транскрипционного фактора NF-κB

(nuclearfactor κ -light-chain-enhancerofactivatedBcells), транскрипционного фактора AP-1 (activatorprotein 1) и гипоксия-индуцибельных факторов (hypoxia-induciblefactor — HIF)HIF-1a и HIF-3a, индуцирующих защитные белки, среди которых - ферменты антиоксидантной защиты, белки семейства HSP (heatshockproteins— белки теплового шока), Fe-регулирующие белки, ферменты репарации, пероксиредоксины, белки-эффекторы – NOсинтазы, K_{ATP}-каналов и K/Ca-каналов митохондрий и сарколеммы кардиомиоцитов [34,130,131,132,135]. Этапы этого процесса представлены на рисунке №2.

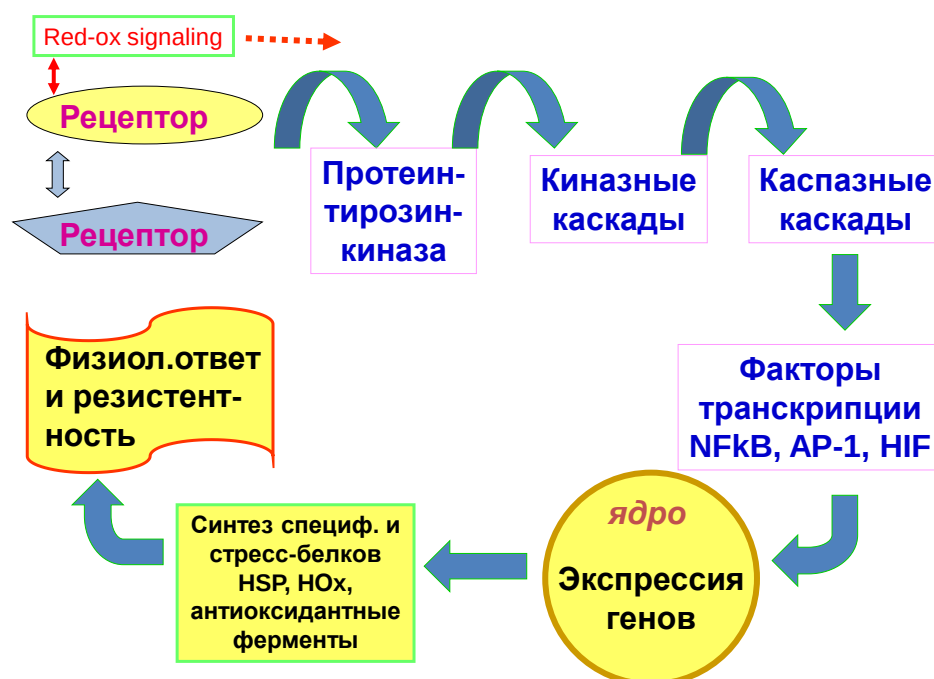


Рисунок №2.

Таким образом, в результате запуска редокс-сигналикации и происходит АФК- индуцированная активация ядерных факторов транскрипции, которые, как правило находятся в неактивном состоянии. Наиболее значимыми считаются NFkB, AP-1, HIF.

NFkB(ядерный фактор kB) - носит важную роль в защите клеток от патологических факторов различной природы. Этот фактор, активируясь, запускает экспрессию большого числа генов, осуществляющих резистентность клеток к стрессорным воздействиям и контроль процессов

клеточного иммунитета[132]. Фактор транскрипции AP-1 играет основную роль в регуляции активности значительного количества генов, которые участвуют в воспалении и иммунном ответе. HIF (гипоксия-индуцибельный фактор) считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Комплекс HIFпредставляет собой димер, состоящий из одной альфа-субъединицы и одной бета-субъединицы. HIF- α существует в виде множества изоформ: HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α .HIF-1 α иHIF-2 α вызывают синтез одних и тех же белков. На сегодня известно более 90 белков, индуцируемых HIF-1 α , участвующих в регуляции энергетического обмена, обмена железа и гемм-содержащих белков, поддержания антиоксидантной системы (КАТ, СОД, ГП, белки теплового шока), ангиогенеза (VEGF), ингибировании апоптоза (ингибиторы Bcl-2, активатор Bax)[34,108,121131,132].

Кроме того, результатом поступления АФК-сигнала является активация ряда неспецифических молекул: ферментов антиоксидантной защиты, железосвязывающих белков, белков срочного ответа (белки теплового шока) семейства HSP. Белки теплового шока известны своей способностью связываться с денатурированными белками и пептидами, а также с вновь синтезированными белками и придавать им функциональную конформацию. Этот процесс происходит постоянно в клетках живых систем, как в нормальных условиях, так и при стрессе и адаптации. Полагается, что такое свойство белков теплового шока способствует формированию адаптационного следа и повышению резистентности клеток[42,112].

Также описана роль гемоксигеназы (НОх) в осуществлении защитной реакции клетки на воздействие повреждающих агентов. Основной задачей НОх является поддержание физиологического уровня гемма в клетке. Существует три изоформы белка – НОх-1, НОх-2, НОх-3. Непосредственно сама гемоксигеназа, а также ее продукты обладают вазодилатирующим,

антиоксидантным свойством. Кроме того, известна опосредованная роль НОх в ингибировании воспалительного процесса[42,135].

В результате, клетки насыщаются протекторными молекулами, причем защита, сформированная эндогенно, эффективней внешней при экзогенных добавках [131].

Одним из важнейших механизмов адаптации является перекрестная адаптация. То есть, адаптируя организм к одному виду сигнала (ИГГТ), можно индуцировать синтез многих защитных белков, характерных для другого вида сигнала (ишемия, физическая нагрузка, стресс и др.) Это связано с тем, что компенсация прямого или опосредованного АФК-сигнала идет по одним и тем же путям внутриклеточной сигнализации[131].

Описанные экспериментально полученные факты, во многом, объясняют позитивные клинические эффекты адаптации пациентов к интервальной гипоксии/гипероксии.

3.2. Баланс между прооксидантной системой и антиоксидантной системы.

Важным вопросом, на который необходимо ответить -насколько усиление АФК-сигнала, в процессе адаптации к ИГГТ, безопасно. Любой внешний или внутренний повреждающий фактор, вызывающий повышенную продукцию АФК, сопровождается ответом антиоксидантной системы. Основными компонентами антиоксидантной защиты являются:

- Ферменты антиоксидантной защиты (СОД, ГП)
- Эндогенные низкомолекулярные антиоксиданты (фенольные антиоксиданты, каротиноиды, липоевая кислота, N-ацетилцистеин, мелатонин, витамины А, С, Е, серосодержащие соединения)

- Экзогенные антиоксиданты (витамины С, Е, А, Р и их предшественники, аскорбиновая кислота, α -токоферол, β -каротин, флавоноиды, рутин, а также ионы, входящие в состав антиоксидантных ферментов, например, селен) [8]

Ферменты антиоксидантной защиты, эндогенные низкомолекулярные соединения предназначены нейтрализовать избыточное образование свободных радикалов. СОД катализирует дисмутацию супероксидного анион-радикала $O_2^\bullet$ в кислород и пероксид водорода, каталаза принимает участие в нейтрализации перекиси водорода, глутатионпероксидазы осуществляют удаление органических перекисей. Эндогенные низкомолекулярные компоненты антиоксидантной защиты помимо способности нейтрализовать свободные радикалы, стабилизируют активность СОД, ГП при избыточной продукции АФК, способной нарушить работу СОД, ГП. Слаженная работа этих компонентов контролирует уровень образования свободных радикалов. В этом случае говорят о равновесном уровне соотношения прооксидантов и антиоксидантов [8,42,131]. Таким образом, наличие баланса между прооксидантами и антиоксидантами, препятствует повреждающему действию АФК. Ответ клетки на АФК-сигнал реализуется несколькими путями и зависит от исходного состояния организма и интенсивности поступившего сигнала. В любом случае наблюдается синтез защитных белков, но в итоге может быть достигнута компенсация, т.е. возврат к исходному состоянию равновесия, либо декомпенсация, когда уровня синтезируемых защитных белков недостаточно для компенсации АФК-сигнала (рисунок №3) [42].

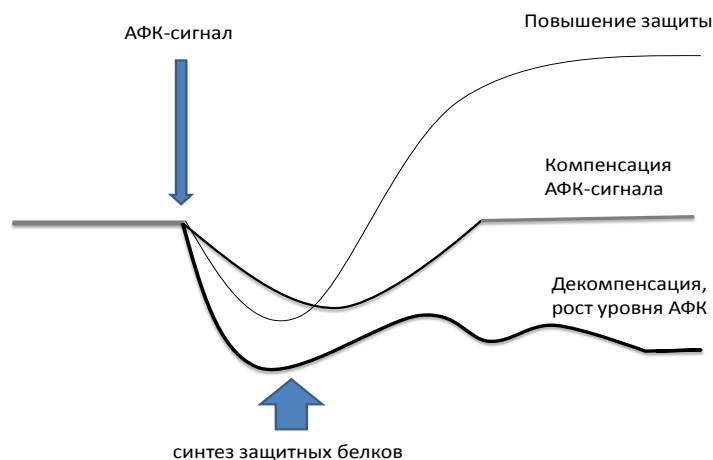


Рисунок №3.

Если же синтез защитных систем будет своевременно достаточно увеличен (при помощи повышения интенсивности АФК-сигнала), то возможно формирование устойчивости, повышение защиты клетки, к повреждающему воздействию. При проведении длительной адаптации может наблюдаться прекращение синтеза защитных белков и возврат их к исходному уровню. То есть, на начальной стадии происходит активация синтеза защитных белков с целью компенсации АФК-сигнала, на более поздней стадии адаптации наблюдается изменение направления функционирования клетки – синтез новых изоформ структурных и функциональных белков, устойчивых к воздействию внешнего фактора (стадия устойчивой адаптации) [42,131]. Считается, что чем более полно происходит нормализация уровня защитных систем, тем выше устойчивость клеточных структур к повреждающим факторам. Важно отметить, что для реализации защитного эффекта необходима дозированность окислительного стресса, во избежание истощения резерва защитных систем и срыва адаптации. Таким образом, интервальность, дозированность и длительность воздействия ИГГТ, позволяют вызвать адекватную активацию защитных систем, и достичь стадии устойчивой адаптации. Умеренное повышение кислорода (30-35%) в период гипероксии ИГГТ, по сравнению с реоксигенацией (21-24%) при

интервальных гипоксических-нормоксических тренировках, успешно применяющийся в практической медицине на протяжении многих лет, позволит усилить интенсивность АФК-сигнала, для достижения компенсации и формирования резистентности клеток к действию АФК-опосредованных повреждающих факторов[10,42,131].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, интервальные гипоксические-гипероксические тренировки являются перспективным, доступным и безопасным методом немедикаментозного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Применение данной методики способно повысить толерантность к физическим нагрузкам у пациентов кардиологического профиля, а также модифицировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний[80,81,82,83].

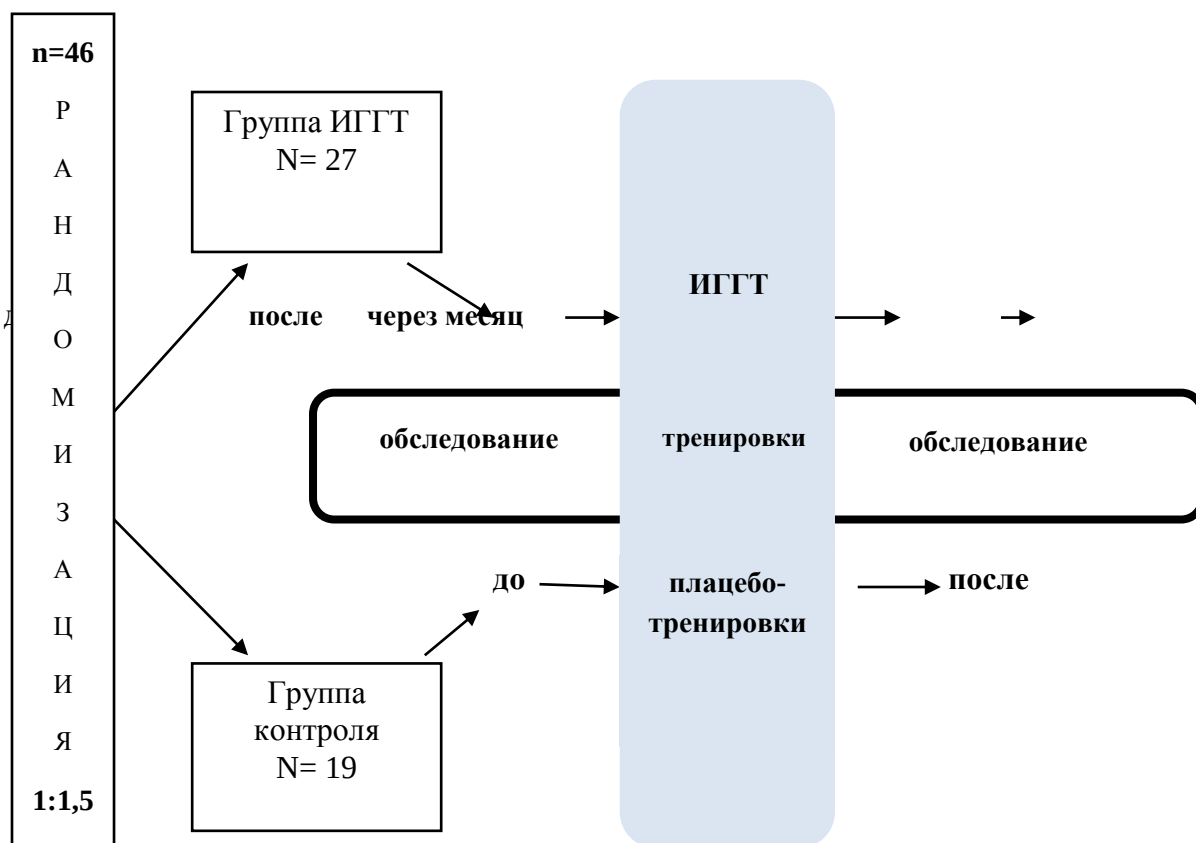
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 46 пациентов с диагнозом стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, среди которых 18 мужчин и 28 женщин в возрасте от 43 до 83 лет, получающие оптимальную медикаментозную терапию. Набор пациентов осуществлялся на базе ГП №87 г. Москва в период с декабря 2011г. по июнь 2014 г. Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1,5. В группу ИГГТ было включено 27 пациентов. Амбулаторное обследование было проведено до, после и через месяц после тренировок. Группу плацебо-тренировок составили 19 пациентов, амбулаторное обследование которых было проведено до и после плацебо-тренировок, имитирующих ИГГТ. Обследование пациентов осуществлялось на базе Клиники кардиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (директор д.м.н., проф. Сыркин А.Л.). Дизайн исследования представлен на рисунке № 4. Все пациенты, включенные в исследование, изучали и подписывали добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено межвузовским комитетом по этике (протокол № 10-11).

Рисунок № 4. Дизайн исследования.



1.2. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

1. Мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом стабильной стенокардии напряжения II-III ФК, получающие оптимальную медикаментозную терапию.
2. Подписанное информированное согласие.

1.3. КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

1. Острые нарушения мозгового кровообращения (в течение 6 мес.)
2. Острые формы ИБС (в течение 6 мес.)
3. Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца
4. Сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA)

5. Некомпенсированная артериальная гипертензия
6. АД на момент процедуры: САД более 160 мм рт. ст., ДАД более 110 мм рт. ст.
7. ХОБЛ, бронхиальная астма с выраженной дыхательной недостаточностью
8. Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность
9. Онкологические и системные заболевания
10. Тяжелые психические заболевания
11. Индивидуальная непереносимость кислородной недостаточности

1.4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ВЫБОРКИ

В исследовании приняли участие больные, находящиеся на диспансерном наблюдении в ГП №87 с диагнозом ИБС: Стабильная стенокардия напряжения II-IIIФК. Пациенты были разделены на две группы в соотношении 1:1,5 случайным образом. ИГГТ проводились 27 пациентам, 19 пациентам были проведены плацебо-процедуры, имитирующие ИГГТ. Девять (33%) мужчин в возрасте от 52 до 77 лет (в среднем 64 года) и 18 женщин, средний возраст которых 64 года (54-77 лет), составили группу ИГГТ. Группу плацебо-тренировок составили 9 мужчин в возрасте от 43 до 83 лет (63 года в среднем) и 10 женщин в возрасте от 60 до 83 лет (67 лет в среднем). Диагноз стабильная стенокардия напряжения и функциональный класс устанавливались в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК 2009, согласно действующей на сегодняшний день классификации Канадской ассоциации кардиологов. В том числе, для верификации диагноза использовались данные ЭХО-КГ, нагрузочного ЭКГ теста, КАГ. Таким образом, в группе ИГГТ участвовали 20 (74,1%) пациентов со II ФК стенокардии напряжения и 7 (25,9%) пациентов с IIIФК стенокардии напряжения. В группе тренировок 8 (29,6%) пациентов в прошлом перенесли

инфаркт миокарда, у пятерых больных (18,5%) диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП). Восемь (29,6%) пациентов в группе ИГГТ страдали сахарным диабетом (СД) 2 типа. В контрольной группе со II ФК стенокардии напряжения было 17 пациентов (89,5%), с III ФК – 2 пациента (10,5%). В анамнезе у восьми пациентов (42,1%) группы контроля перенесенный инфаркт миокарда и у двоих (10,5%) больных пароксизмальная форма ФП. СД 2 типа диагностирован у 3 (15,8%) пациентов в группе контроля. В группе ИГГТ и группе контроля четверо пациентов имеют в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких или бронхиальную астму, без дыхательной недостаточности. Данные по общей характеристике пациентов приведены в таблице № 6. Поскольку выборку пациентов представляли пациенты со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, был проведен анализ с целью определения причин, по которым пациентам не была проведена КАГ и последующая реваскуляризация миокарда. Ранее КАГ была проведена 18 пациентам (39%) (таблица № 4). Из них 7 пациентам (15%) были проведены операции по реваскуляризации миокарда. Проведение реваскуляризирующей операции у 11 (24%) больных не состоялось: 1) по причине отказа пациентов - 5 (11%), 2) ввиду отказа кардиохирургов, из-за наличия высокого риска возникновения послеоперационных осложнений или диффузного поражения коронарного русла – 6 (13%). Остальным 28 пациентам (61%) КАГ не была выполнена: 19 (41%) больным в связи с отказом пациентов от возможного последующего оперативного лечения (ЧКВ, АКШ) после проведения исследования и 9 пациентам (20%) по причине отсутствия прямых показаний к проведению исследования, так как проводимая медикаментозная терапия позволяет контролировать частоту возникновения приступов стенокардии (не более 1-2 раз в неделю).

Таблица №4. Выполнение операции реваскуляризации у пациентов в группе ИГГТ и группе контроля.

Показатель	Число больных (n=46)	
	Абс.	%
Выполнена КАГ	18	39
– ЧКВ (БАП, стентирование)	6	13
– АКШ	1	2
– Отказ кардиохирургов	6	13
– Отказ пациентов	5	11
Невыполнена КАГ	28	61
– Отказ пациентов	19	41
– Отсутствие показаний	9	20

Набор пациентов осуществлялся с условием наличия у пациентов постоянной оптимально подобранной медикаментозной терапии, соответствующей национальным и европейским рекомендациям (Таблица №7).

2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ БИОУПРАВЛЯЕМЫХ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ-ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК.

Пациентам в опытной группе проводились процедуры ИГГТ в течение 3-х недель по 5 дней с перерывами на 2 дня (15 тренировок) по одной процедуре в день. В исследовании использовалась нормобарическая установка для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе обратной связи ReOxyCardio (AimediqS.A., Luxembourg) [23]. Подача газовой гипоксической и гипероксической смесей происходило путем работы газового анализатора, который плавно понижал содержание кислорода до 11% посредством принципа обратной связи: гипоксический период автоматически сменялся гипероксическим периодом, с повышением уровня кислорода в газовой смеси до 35% в момент, когда мониторируемые значения SaO_2 снижались до индивидуально установленного минимума.

Длительность одной процедуры составляла 45-50 минут. Время каждого гипоксического периода составляло в среднем - 4-6 минут, гипероксического периода - около 1-2 минут, в зависимости от скорости достижения нормального уровня кислорода в крови пациента.

2.2. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЦЕБО-ТРЕНИРОВОК.

Пациентам в контрольной группе проводились плацебо-процедуры в течение 3-х недель по 5 дней с перерывами на 2 дня (15 тренировок) по одной процедуре в день. Как и в группе ИГГТ использовалась установка нормобарическая ReOxyCardio (AimediqS.A., Luxembourg) [23]. Для достижения плацебо-эффекта пациенты дышали через индивидуальный контур, который был отсоединен от установки вне предела видимости пациента, что позволило полностью имитировать ИГГТ. Таким образом, пациенты получали атмосферный воздух, содержащийся в помещении. Длительность одной процедуры составляла 40 минут.

2.3. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

Обследование включало:

- ❖ Опрос, анкетирование пациента, заполнение опросников и информированного согласия
- ❖ Физикальное обследование пациента
- ❖ Регистрация ЭКГ
- ❖ Трансторакальная эхокардиография
- ❖ Нагрузочный ЭКГ тест с газовым анализом
- ❖ Оклюзионная проба

Методика проведения контроля состояния здоровья пациентов, в течение всего курса тренировок и через месяц.

После каждой тренировки (ИГГТ либо плацебо тренировки) вносилась отметка в дневник наблюдения, где указывалась дата проведения процедуры,

оценка пациентом переносимости процедуры, все возможные изменения состояния во время тренировки и в период между ними. До и после тренировки измерялись АД, ЧСС. После курса процедур, в течение месяца пациенты вели дневник самоконтроля, в котором указывали наличие или отсутствие загрудинных, головных болей, оценку общего самочувствия по шкале 1-5 баллов, прием препаратов, измерение АД, ЧСС утром и вечером.

Для субъективной оценки изменения переносимости физических нагрузок, качества и количества приступов стенокардии, качества жизни все пациенты заполняли опросники: Сизтловский опросник стенокардии, опросник качества жизни, опросник тревоги и депрессии.

Сизтловский опросник стенокардии (SAQ)[Приложение №1]

использовался для оценки динамики тяжести течения стенокардии напряжения. Опросник был разработан J. Spertus и соавт. и считается самым чувствительным и удобным в использовании. Опросник SeattleAnginaQuestionnaire (SAQ) состоит из 19 вопросов относительно состояния испытуемого, которые разделяются на 5 шкал, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС:

- ✓ шкала ограничений физических нагрузок PL (Physical limitation),
- ✓ шкала стабильности приступов AS (Angina stability),
- ✓ шкала частоты приступов AF (Angina frequency),
- ✓ шкала удовлетворенности лечением TS (Treatment satisfaction),
- ✓ шкала отношения к болезни DP (Disease perception).

Шкале ограничений физических нагрузок соответствуют первые 9 вопросов опросника. Шкале стабильности приступов соответствует один 10 вопрос опросника. Шкале частоты приступов соответствуют 11 и 12 вопрос опросника. Шкале удовлетворенности лечением соответствуют 13-16 вопросы опросника. Наконец, шкале отношения к болезни соответствуют 17-19 вопросы опросника. Опросник заполняется самостоятельно пациентом, который отмечает соответствующие его состоянию ответы напротив каждого

вопроса в таблице. Каждая шкала включает диапазон от 0 до 100 баллов, наиболее высокие оценки свидетельствуют о лучшем функциональном состоянии.

Для оценки качества жизни (КЖ) использовались опросники качества SF-36 и госпитальный опросник тревоги и депрессии HADS.

Опросник SF-36 [Приложение № 2] относится к неспецифическим опросникам для оценки КЖ и широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. Инструкция по обработке данных полученных с помощью опросника SF-36 подготовлена компанией Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал:

- ✓ Физическое функционирование
- ✓ Ролевая деятельность
- ✓ Телесная боль
- ✓ Общее здоровье
- ✓ Жизнеспособность
- ✓ Социальное функционирование
- ✓ Эмоциональное состояние
- ✓ Психическое здоровье

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

Физический компонент здоровья (РН) составляют шкалы:

- Физическое функционирование
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

- Интенсивность боли
- Общее состояние здоровья

Психологический компонент здоровья (МН) составляют шкалы

- Психическое здоровье
- Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Социальное функционирование
- Жизненная активность

Для обработки полученных результатов использовался статистический пакет StatSoftStatisticav.6.0.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [Приложение №3], разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaith в 1983 году, используется для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Отличается простотой применения и обработки. Шкала составлена из 14 утверждений и двух подшкал: подшкала А – «тревога», включающая нечетные пункты утверждений; подшкала D – «депрессия», включающая четные пункты утверждений. Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений: 0-7 баллов – норма, 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Трансторакальная эхокардиография проведена на УЗ-аппарате Vivid 7 (GeneralElectric, США) в М-режиме и В-режиме. Диастолическая функция левого желудочка определялась по скоростным и временным показателям трансмитрального потока, а также с использованием спектрального тканевого доплера. Принципы тканевой доплерографии основаны на

выявлении и вычислении скорости движения определенного участка стенки миокарда. Результаты данного метода имеют более высокую диагностическую ценность в отношении диастолической дисфункции миокарда. ***Speckletracking*** (англ. speckletracking – отслеживание пятен) ***эхокардиография*** - принципиально новый подход к оценке структурно-функционального состояния сердца. Это - современная неинвазивная ультразвуковая методика, которая позволяет объективно и количественно оценить глобальную и регионарную сократимость миокарда ЛЖ. Метод основан на анализе смещения (трекинг) спеклов (которые определяются в виде точек в серошкальном изображении генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда) при обычной двухмерной сонографии. Области миокарда с уникальным набором этих маркеров могут быть прослежены кадр за кадром на всем протяжении сердечного цикла, что позволяет оценить ротационные движения левого желудочка, часто представляющее собой скручивание (torsion) или искривление (twist) в трех проекциях: продольной, радиальной, циркулярной. Напряжение (strain) представляет собой измерение, которое оценивает степень деформации анализируемого сегмента по отношению к его начальному размеру. Оно выражается в процентах. Методика позволяет более объемно и подробно анализировать сердечную динамику [3].

В приложении № 4 приведены исследуемые показатели и их нормативные значения.

Нагрузочный ЭКГ тест с газовым анализом (спироэргометрия).

Оценка толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) была проведена с помощью эргоспирометрического теста (нагрузочный сердечно-легочный тест). Нагрузочное тестирование с газовым анализом проведено с использованием комплекса CARDIOVITCS-200 Ergo-Spiro (SCHILLER, Швейцария), система с использованием беговой дорожки. Выбор протокола нагрузочного тестирования осуществлялся в соответствии с тяжестью

патологии сердечно-сосудистой системы, толерантностью к физической нагрузке, наличием сопутствующей патологии, задачей исследования, возрастом пациента. Протокол BRUCE с быстрым темпом прироста скорости движения дорожки и угла наклона. Этот протокол может использоваться у здоровых лиц и пациентов в возрасте до 75 лет при отсутствии сопутствующей патологии и каких-либо противопоказаний к нагрузочному тестированию[33]. Эргоспирометрия позволяет объективно оценить уровень физической работоспособности, определить патогенетические механизмы, приведшие к ее снижению, вклад различных систем, участвующих в формировании ответа организма на нагрузку (дыхания и кровообращения, кроветворения, психической и нейрогенной регуляции, метаболизма и скелетных мышц) [30]. В таблице № 5 приведены нормативы основных показателей эргоспирометрии.

Таблица №5.

Показатель	Норма
% от должного пикового потребления кислорода	$\geq 84\%$ от VO_{2max}
Потребление кислорода на уровне АП	≥ 14 мл/кг/мин, 40% от VO_{2max}
Пиковая вентиляция (VE)	$\geq 84\%$ от VE_{max}
Вентиляционный эквивалент по CO_2 (VE/ CO_2)	< 34

Методика проведения лазерной доплеровской флоуметрии с использованием окклюзионной пробы.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является современным неинвазивным методом оценки системы микроциркуляции. При ЛДФ

исследовании тканевого кровотока, помимо оценки среднестатистических параметров, применяют функциональные пробы (окклюзионная проба). Проведение функциональных проб позволяет выявить адаптационные резервы системы микроциркуляции, оценить механизмы регуляции тканевого кровотока, а также общее функциональное состояние микроциркуляторного русла. Исследование проводилось на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-01 производства НИ 111 «Лазма». На первом этапе стандартного анализа ЛДФ-граммы определяются статистические средние значения величины перфузии тканей кровью: M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (ПМ). Этот параметр характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке в интервале времени регистрации. Показатель ПМ, равно как и его среднее значение M , измеряется в относительных, или перфузионных, единицах (пф. ед.). σ – среднее квадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (M). Параметр σ , или СКО, также измеряется в перфузионных единицах (пф.ед.). Он характеризует величину временной изменчивости микроциркуляции, именуемую в микрососудистой семантике как флукс («flux»). Следует отметить, что в силу известных анатомо-физиологических особенностей кровотока в различных областях тела средние значения показателя микроциркуляции могут существенно различаться.

Окклюзионная проба (ОП) проводится следующим образом: на область предплечья со внутренней стороны по средней линии, соединяющей основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей устанавливается лазерный датчик. Перед пробой ведется запись ЛДФ-граммы для регистрации исходного уровня периферического кровотока. Далее в манжету, наложенную на верхнюю треть предплечья, нагнетается воздух до 250 мм рт.ст. Затем запись возобновляется. По истечении минуты

осуществляется декомпрессия с регистрацией реактивной постокклюзионной гиперемии. Общее время проведения пробы 3-5 минут. Наиболее значимые показатели в интерпритации ОП являются уровень «биологического нуля» (M_{min}) и показатели, характеризующие реактивную постокклюзионную гиперемию: резерв капиллярного кровотока (РКК), время достижения максимального значения показателя микроциркуляции (T_4-T_5), время полувосстановления кровотока ($T_{1/2}$ или T_5-T_6) [21].

2.4. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Для описания качественных показателей использовались следующие показатели: число наблюдений и доля пациентов (в процентах) с наличием соответствующего показателя от общего числа обследованных больных. Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, использовали данные описательной статистики: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm s$). Для оценки достоверности внутри- и межгрупповых различий показателей в динамике использовали критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Общая клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице №6.

Таблица № 6. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Характеристика пациентов	Количество и доля пациентов в группе тренировок n=27	Количество и доля пациентов контрольной группы n=19	P
Пол, мужчины – n (%)	9 (33%)	9 (47%)	НД
Возраст, годы	63,9 (52; 77)	63,2 (43; 83)	НД
Курение	5 (18,5%)	4 (18,5%)	НД
ГБ	22 (81,5%)	17 (89,5%)	НД
СД 2 типа	8 (29,6%)	3 (15,8%)	P=0,04
Стенокардия напряжения II ФК	20 (74,1%)	17 (89,5%)	НД
Стенокардия напряжения III ФК	7 (25,9%)	2 (10,5%)	P=0,04
Постинфарктный кардиосклероз	8 (29,6%)	8 (42,1%)	НД
Пароксизмальная форма ФП	5 (18,5%)	2 (10,5%)	НД
ХОБЛ/БА без дыхательной недостаточности	2 (7,4%)	2 (10,5%)	НД
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин	14,25	15,01	НД

Примечание: НД – нет достоверности ($p \geq 0,05$)

Из таблицы №6 видно, что достоверные различия по клинико-демографическим признакам наблюдались постенокардии напряжения III ФК и по сахарному диабету II типа. В группе контроля пациентов со стенокардией напряжения III ФК и с сахарным диабетом II типа было больше ($p=0,04$).

Все пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии.

В таблице №7 представлена сравнительная характеристика медикаментозной терапии в группе ИГГТ и группе плацебо-процедур.

Таблица №7. Сравнение медикаментозной терапии пациентов выделенных групп.

Группа препаратов	Группа ИГГТ, n=27		Группа контроля, n=19		p
	Кол-во больных получавших препарат	Средняя доза	Кол-во больных получавших препарат	Средняя доза	
Бета-адреноблокаторы, % от максимальной суточной дозы*	27	52%	19	49%	0,9
Блокаторы кальциевых каналов, % от максимальной суточной дозы**	10	68%	6	75	0,9
Ингибиторы АПФ	15	12,6±11,3	14	12,9±10,1	0,5
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	10	84±35,65	4	50	0,2
Антитромботические препараты:					
- аспирин, М±m	26	86,5±12,7	19	88,2±12,8	0,5
- клопидогрель, М±m	1	75	-	-	-
Статины	27	25,2±11,2	19	26,8±10,5	0,2
Пролонгированные нитраты	17	40,6±13,9	8	30±10,7	0,5
Молсидомин	10	4,6±0,9	11	4,2±0,6	0,1

* Максимальные суточные дозы бета-адреноблокаторов: метопролол – 400 мг, бисопролол – 10 мг, небивалол 10 мг; ** максимальные суточные дозы блокаторов кальциевых каналов: амлодипин – 10 мг, нифедипин - 40 мг [Основные лекарственные препараты для лечения стабильной стенокардии напряжения. Национальные клинические рекомендации. 2009 г.]

Достоверных различий по принимаемой медикаментозной терапии среди пациентов группы ИГГТ и группы контроля не наблюдалось. На фоне проводимого медикаментозного лечения ЧСС покоя составляла 63 ± 7 уд/мин, САД в покое составляло $125,83 \pm 20,21$ мм рт.ст., ДАД $72,25 \pm 14,69$ мм рт.ст. в группе ИГГТ. В группе контроля ЧСС покоя составляла 62 ± 10 уд/мин, САД – $125,80 \pm 21,19$ мм рт.ст., ДАД – $76,40 \pm 8,65$ мм рт.ст. Показатели ЧСС и АД приведены из протоколов гипоксических тестов.

За время проведения гипоксических-гипероксических и плацебо-тренировок наблюдались побочные эффекты, не требующие прекращения процедур. Умеренное чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение либо легкое головокружение наблюдались у 5 (19%) больных в группе ИГГТ. Два пациента (11%) в группе плацебо-процедур испытывали дискомфорт от присутствия маски на лице. Все побочные явления проходили к 4-5 процедуре ИГГТ (таблица №8).

Таблица №8. Сравнительная характеристика числа пациентов, отметивших побочные явления во время тренировок в группе ИГГТ и группе контроля.

Побочные эффекты	Группа ИГГТ (n=27)	Контрольная группа(n=19)
Головокружение	3 (11,1%)	0
Учащенное сердцебиение	1 (3,7%)	0
Чувство нехватки воздуха	5 (18,5%)	0
Дискомфорт от маски	0	2 (10,5%)
Всего пациентов	5 (19%)	2 (11%)

Число пациентов, отметивших побочные явления, в группах сравнения достоверно не различалось ($p \geq 0,05$) (Рис.5).

**Оценка безопасности метода ИГГТ по сравнению с
плацебо-процедурами**

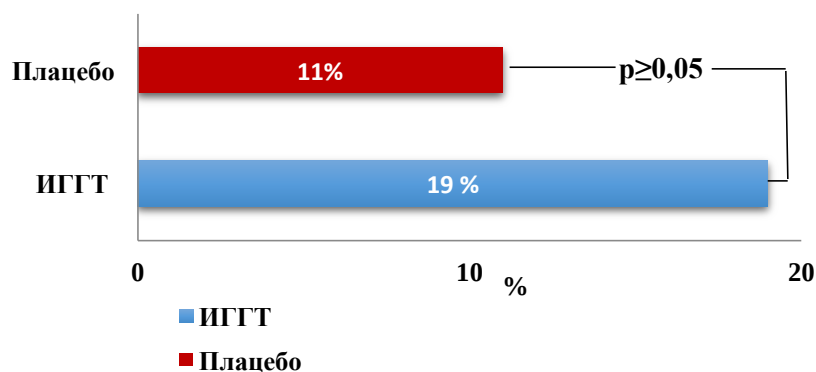


Рисунок №5.

Клиническое состояние пациентов оценивалось при визитах пациентов для проведения процедур и включало опрос пациента, ведение дневников самоконтроля. При опросе пациента учитывались следующие клинические проявления: ЧСС, АД, частота ангинозных приступов, необходимость приема коротких нитратов, побочные явления в ходе процедур.

Таблица №9. Динамика клинической картины пациентов в группе ИГГТ.

Показатель	До ИГГТ, Количество пациентов N = %	После ИГГТ N = %	Р исходно/ после ИГГТ	Через месяц после ИГГТ, Количество пациентов N = %	Р После ИГГТ/через месяц после ИГГТ
Приступ стенокардии 1-3 раза в день, %	33,3	0	0,002	0	0,001
Приступ стенокардии чаще 3-х раз в неделю, %	37	44,4	НД	18,5	НД
Приступ стенокардии 1-2 раза в неделю, %	29,6	25,9	НД	44,4	НД
Приступ стенокардии реже, чем 1 раз в неделю, %	0	29,6	0,006	37	0,0005
Необходимость приема нитратов короткого действия 1-3 раза в день , %	25,9	0	0,006	0	0,005

Необходимость приема нитратов короткого действия более 3-х раз в неделю, %	37	7,4	0,003	14,8	НД
Необходимость приема нитратов короткого действия 1-2 раза в неделю, %	33,3	25,9	НД	11,1	НД
Необходимость приема нитратов короткого действия реже, чем 1 раз в неделю, %	3,7	66,7	0,0001	74,1	0,0001

НД – нет достоверности ($p \geq 0,05$)

После проведенного курса ИГГТ пациенты отмечали снижение количества, а также интенсивности ангинозных приступов. Из таблицы №9 можно сделать вывод, что частота приступов и необходимость приема нитратов короткого действия сократилась, что свидетельствует об антиангинальном действии ИГГТ.

В группе контроля достоверных изменений по количеству приступов и необходимости приема нитратов короткого действия не отмечалось (Таб. №10).

Таблица № 10. Динамика клинической картины пациентов в группе плацебо процедур.

Показатель	До плацебо-процедур, N = %	После плацебо-процедур, N = %	p
Приступ стенокардии 1-3 раза в день, %	26,3	26,3	НД
Приступ стенокардии чаще 3-х раз в неделю, %	21	26,3	НД
Приступ стенокардии 1-2 раза в неделю, %	47,3	47,4	НД
Приступ стенокардии реже, чем 1 раз в неделю, %	0	0	НД
Необходимость приема нитратов короткого действия 1-3 раза в день, %	5,3	10,5	НД
Необходимость приема нитратов короткого действия более 3-х раз в неделю, %	10,5	15,8	НД
Необходимость приема нитратов короткого действия 1-2 раза в неделю, %	26,3	31,6	НД
Необходимость приема нитратов короткого действия реже, чем 1 раз в неделю, %	57,9	42,1	НД

НД – нет достоверности ($p \geq 0,05$)

Для оценки толерантности к физической нагрузке был проведен нагрузочный ЭКГ тест с газовым анализом (спироэргометрия, сердечно-легочный тест) (Таблицы № 11 и № 12).

Таблица № 11. Сравнительная характеристика показателей тредмил-теста по протоколу **M-BRUCE у пациентов в опытной и контрольной группе.**

Показатель	Группа пациентов до проведения курса тренировок		Группа пациентов после проведения курса тренировок		Группа пациентов через месяц после проведения курса ИГГТ (n=12) M±δ 5
	Опытная группа (n=12) M±δ 1	Контрольная группа (n=5) M±δ 2	Опытная группа (n=12) M±δ 3	Контрольная группа (n=5) M±δ 4	
Время работы	354,67 ± 194,15	280,00 ± 92,48	373,25 ± 141,74	323,00 ± 64,83	375,50 ± 130,66
Время восстановления	249,67 ± 66,47	230,00 ± 55,89	244,67 ± 50,45	281,00 ± 97,30	268,58 ± 47,27
ЧСС исходная	69,92 ± 11,26	74,40 ± 8,14	71,00 ± 12,17	71,80 ± 6,72	69,17 ± 11,13
ЧСС максимальная	107,92 ± 8,03	110,60 ± 5,77	119,25 ± 14,31	107,80 ± 7,46	111,42 ± 16,18** P₃₋₅=0,04
% от ЧСС макс.	72,19 ± 6,11	72,96 ± 4,48	78,47 ± 10,18	60,08 ± 30,31	73,49 ± 10,98
ЧСС в восстановительный период	73,6667±13,43	76,80 ± 10,26	73,58 ± 11,90	73,80 ± 6,94	74,42 ± 15,37
САД исходное	125,83 ± 20,21	128,00 ± 25,15	121,75 ± 19,21	125,80 ± 21,19	125,00 ± 18,86
ДАД-исходное	72,25 ± 14,69	74,00 ± 8,94	68,58 ± 11,11	76,40 ± 8,65	73,67 ± 11,87** P₃₋₅=0,028
САД максимальное	173,75 ± 22,51	163,00 ± 23,35	164,42 ± 24,30	161,20 ± 23,12	166,75 ± 20,92
ДАД максимальное	79,33 ± 13,27	86,00 ± 11,40	68,00 ± 15,80	87,00 ± 10,15	82,75 ± 14,55** P₃₋₅=0,01
САД в восстановительный период	132,08 ± 19,40	130,40 ± 14,60	128,67 ± 9,86	130,80 ± 15,04	141,17 ± 12,54** P₃₋₅=0,03
ДАД в восстановительный период	75,33 ± 11,35	74,60 ± 9,91	70,00 ± 10,25	77,40 ± 6,19	78,58 ± 7,93** P₃₋₅=0,015
ЧСС остановки теста	95,25 ± 10,04	100,80 ± 8,67	100,83 ± 12,8	98,40 ± 7,16	99,17 ± 8,73
Метаболические единицы (MET)	3,17 ± 1,15	3,76 ± 0,27	3,55 ± 1,04	3,90 ± 0,49	3,69 ± 0,74* P₁₋₅=0,03
% от должных значений MET	47,99 ± 15,10	57,24 ± 5,18	54,38 ± 15,10	60,50 ± 12,10	56,33 ± 9,56* P₁₋₅=0,03

* - достоверность различий между исходным состоянием и через месяц после курса процедур

** - достоверность различий между состоянием после курса процедур и через месяц после окончания курса процедур

Таблица №12. Сравнительная характеристика показателей тредмил-теста по протоколу **BRUCE у пациентов в опытной и контрольной группе.**

Показатель	Группа пациентов до проведения курсатренировок		Группа пациентов после проведения курса тренировок		Группа пациентов через месяц после проведения курса ИГГТ (n=14) M±δ 5
	Опытная группа (n=14) M±δ 1	Контрольная группа (n=14) M±δ 2	Опытная группа (n=14) M±δ 3	Контрольная группа (n=14) M±δ 4	
Время работы	280,07 ± 126,65	335,36 ± 121,93	295,71 ± 79,20	355,64 ± 96,26	332,57 ± 113,41** P₁₋₅=0,011
Время восстановления	271,07 ± 62,15	264,50 ± 55,94	262,43 ± 53,28	257,64 ± 45,99	252,07 ± 67,99
ЧСС исходная	77,14 ± 14,47	66,93 ± 10,59	67,14 ± 8,55* P₁₋₃=0,008	65,86 ± 12,28	68,07 ± 9,97** P₁₋₅=0,005
ЧСС максимальная	134,86 ± 17,57	129,21 ± 11,51	124,07 ± 16,24* P₁₋₃=0,002	120,36 ± 14,81	122,57 ± 14,09** P₁₋₅=0,0028
% от ЧСС макс.	83,84 ± 10,24	80,94 ± 7,55	77,72 ± 9,96* P₁₋₃=0,003	79,07 ± 17,47	77,08 ± 7,82** P₁₋₅=0,006
ЧСС в восстановительный период	82,71 ± 16,73	75,07 ± 11,13	71,57 ± 13,54* P₁₋₃=0,018	73,07 ± 12,73	73,36 ± 13,22** P₁₋₅=0,008
САД исходное	145,00 ± 15,54	135,00 ± 19,24	132,57 ± 16,10* P₁₋₃=0,003	129,36 ± 14,56	132,29 ± 12,47** P₁₋₅=0,008
ДАД-исходное	88,07 ± 9,97	82,36 ± 10,27	80,36 ± 9,59* P₁₋₃=0,027	79,43 ± 10,34	75,93 ± 8,85** P₁₋₅=0,003
САД максимальное	192,21 ± 26,75	184,71 ± 17,18	185,93 ± 17,85	179,50 ± 18,18	178,57 ± 19,17** P₁₋₅=0,021
ДАД максимальное	88,64 ± 15,93	93,57 ± 14,64	91,14 ± 10,68	85,79 ± 11,65	86,71 ± 14,89
САД в восстановительный период	145,57 ± 17,14	139,57 ± 18,01	142,57 ± 11,90	134,36 ± 16,90	140,36 ± 16,50
ДАД в восстановительный период	85,93 ± 6,97	79,93 ± 10,84	81,64 ± 7,56	76,29 ± 11,27	81,00 ± 6,96** P₁₋₅=0,006
ЧСС остановки теста	118,79 ± 22,26	118,86 ± 7,73	118,57 ± 17,42	109,57 ± 14,01* P₂₋₄=0,44	114,64 ± 12,37
Метаболические единицы (MET)	4,71 ± 0,99	5,29 ± 1,02	5,11 ± 1,03* P₁₋₃=0,034	5,48 ± 1,40	5,18 ± 1,05
% от должных значений MET	69,92 ± 12,34	74,20 ± 14,49	74,07 ± 13,05	76,69 ± 17,98	74,79 ± 10,82

*- достоверность различий между исходным состоянием и сразу после курса процедур

** - достоверность различий между исходным состоянием и через месяц после окончания курса процедур

После проведения курса ИГГТ у пациентов отмечается прирост времени выполнения физической нагрузки, достоверное увеличение значения метаболических единиц с 4,71 МЕТ до 5,11 МЕТ, что свидетельствует о повышении ТФН. Кроме того, отмечается снижение частоты ангинозных приступов во время проведения нагрузочного теста с 44,4% до 22,2% ($p<0,05$) сразу после процедур ИГГТ и до 11,1% ($p<0,05$) через месяц после проведения ИГГТ. В группе контроля достоверных изменений по данным показателям не произошло. Кроме того, нами был проведен анализ по приросту метаболических единиц и выявлен эффект «низкой базы» в группе ИГГТ. Т.е. были выделены пациенты с низкой ТФН ($\text{МЕТ} \leq 3,9$) и средней ТФН ($\text{МЕТ} \geq 4,0$): среди пациентов с низкой ТФН прирост METs был достоверно выше как сразу после ИГГТ, так и через месяц после ИГГТ на 0,6 ($p<0,05$) и на 0,7 ($p=0,002$) соответственно (рисунок № 6).

Сравнительная характеристика прироста METs после и через месяц после курса ИГГТ у пациентов с исходно низким и средним уровнем ТФН

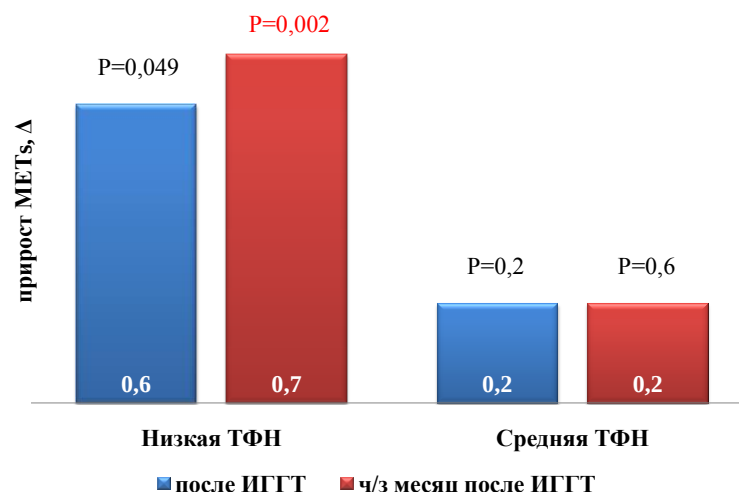


Рисунок №6.

Таблица №13. Сравнительная характеристика показателей спироэргометрии (сердечно-легочный тест) у пациентов в опытной и контрольной группе.

Показатель	Группа пациентов до проведения курсатренировок		Группа пациентов после проведения курса тренировок		Группа пациентов через месяц после проведения курса ИГТ (n=27) M±δ 5
	Опытная группа (n=27) M±δ 1	Контрольная группа (n=19) M±δ 2	Опытная группа (n=27) M±δ 3	Контрольная группа (n=19) M±δ 4	
Пиковое потребление кислорода (VO ₂ /кг)	14,25±2,9	15,01 ± 3,86	14,54±4,13* P₁₋₃=0,03	15,5 ± 3,65	14,84±2,43** P₁₋₅=0,036
% от должного пикового потребления кислорода	73,02±12,6	73,2± 16,9	79,25±13,6* P₁₋₃=0,0086	75,2 ± 18,3	76,34±10,7** P₁₋₅=0,023
Потребление кислорода на уровне АП (VO ₂ /кг)	12,5±2,4	12,8 ± 2,8	13,4±2,67* P₁₋₃=0,002	13,1 ± 2,9	13,6±2,81** P₁₋₅=0,001
Пиковая вентиляция (VE)	32,96±8,0	38,77 ± 8,58	37,19±10,5* P₁₋₃=0,0006	42,02± 11,44	35,21±8,87** P₁₋₅=0,01
% от должных значений VE	59,14±11,2	65,34± 17,68	66,17±11,76* P₁₋₃=0,000054	69,75± 17,16	64,88±12,79** P₁₋₅=0,007
Продукция углекислого газа (VCO ₂)	1,09±0,33	1,31 ± 0,29	1,17±0,39* P₁₋₃=0,047	1,31 ± 0,41	1,09±0,28
% от должных значений (VCO ₂)	64,27±14,0	66,72± 14,09	65,93±14,85* P₁₋₃=0,048	69,82± 18,27	62,62±12,02
Вентиляционный эквивалент по CO ₂ (VE/CO ₂)	31,33±3,01	27,79 ± 4,73	32,93±4,19* P₁₋₃=0,01	31,03± 5,47* P₂₋₄=0,0005	33,05±3,79** P₁₋₅=0,019

*- достоверность различий между исходным состоянием и сразу после курса процедур

** - достоверность различий между исходным состоянием и через месяц после окончания курса процедур

Показатели газообмена во время физической нагрузки дают более объективную оценку переносимости физических нагрузок у пациентов с ИБС (Таб. №13). Итак, до проведения тренировок пиковое потребление кислорода составляло 14,25 мл/кг/мин в группе тренировок и 15,01 мл/кг/мин в группе контроля соответственно. После проведения курса тренировок пиковое потребление составило 14,54 мл/кг/мин и 15,5 мл/кг/мин соответственно (p=0,03 и p=0,069). Отмечался достоверный прирост пикового потребления кислорода в группе тренировок на 0,29 мл/кг/мин (p = 0,03). В группе ИГТ

тренировок через месяц после завершения курса пиковое потребление кислорода составило 14,84 мл/кг/мин. На рисунке №7 приведена гистограмма динамики пикового потребления кислорода в группе ИГГТ и группе контроля.

Динамика пикового потребления кислорода у пациентов в группе ИГГТ и группе контроля

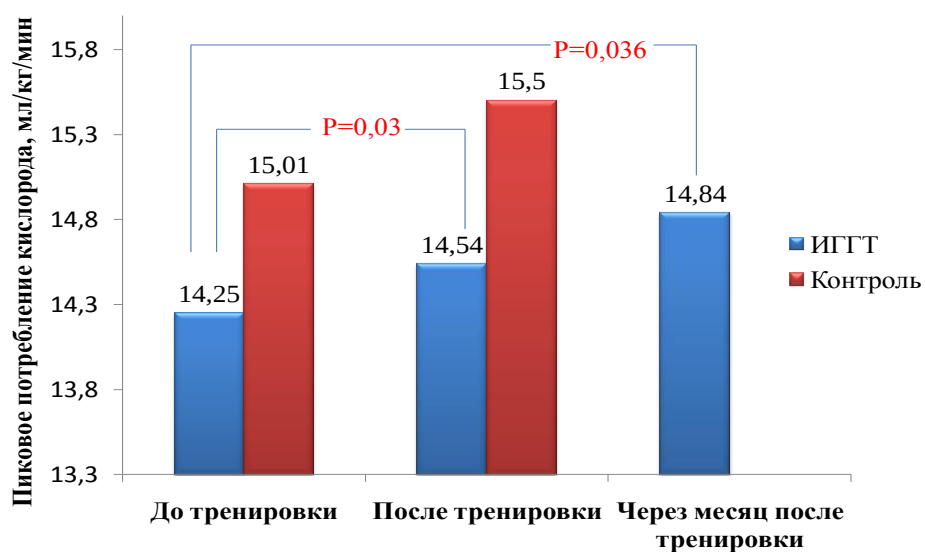


Рисунок №7.

Таким образом, в группе ИГГТ наблюдалось достоверное увеличение переносимости физических нагрузок, которое сохранялось и через месяц после проведения курса ИГГТ.

Проведено также сравнение групп по значениям показателя % от максимального потребления кислорода. Значения показателя до начала тренировок составили 73,0% [67,2-80,7] в группе тренировок и 73,2% [70-77] в группе плацебо-процедур. К окончанию курса процедур и через месяц выявлено достоверное увеличение % максимального потребления кислорода в группе интервальных гипоксических-гипероксических тренировок - до

79,3% [72,9-91], $p=0,0086$ и 76,3 [70,2-89,1], $p=0,023$ соответственно (Рис.8). В группе плацебо-процедур достоверной динамики значений показателя не было.

Динамика % от максимального потребления кислорода у пациентов в группе ИГГТ и группе контроля

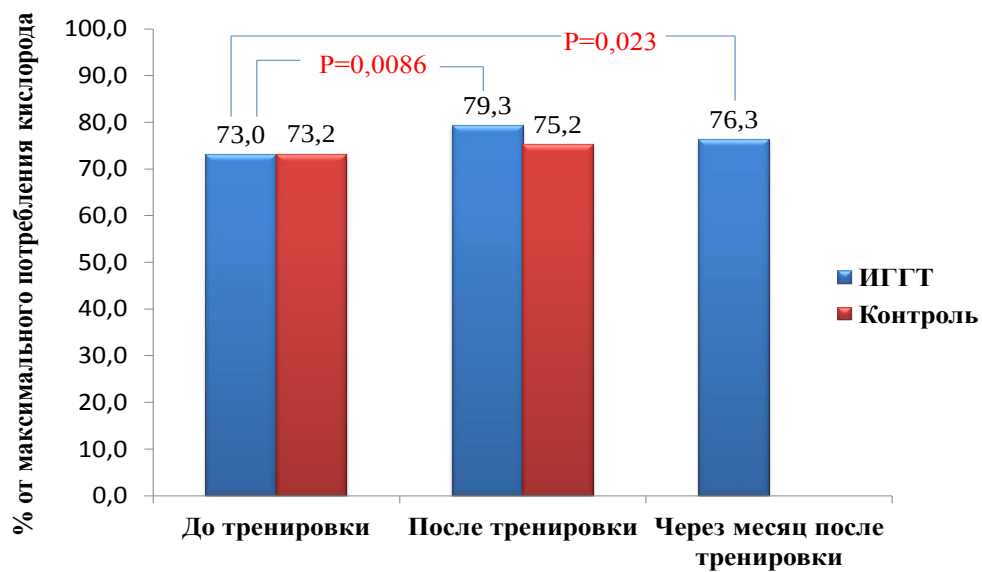


Рисунок №8.

Динамика потребления кислорода на уровне анаэробного порога (АП) – показатель, позволяющий оценить степень тренированности пациента. Прирост его значений позволяет судить об улучшении транспорта и утилизации кислорода и, как следствие, повышении физической работоспособности. До проведения тренировок значения АП составляли 12,5 мл/кг/мин в группе ИГГТ и 12,8 в группе контроля. После проведения курса ИГГТ и через месяц после курса тренировок отмечался достоверный прирост показателя и составил 13,4 ($p=0,002$) и 13,6 ($p=0,001$) соответственно (Рис.9). В группе контроля достоверных изменений показателя не наблюдалось.

Динамика потребления кислорода на уровне АП у пациентов в группе ИГГТ и группе тренировок

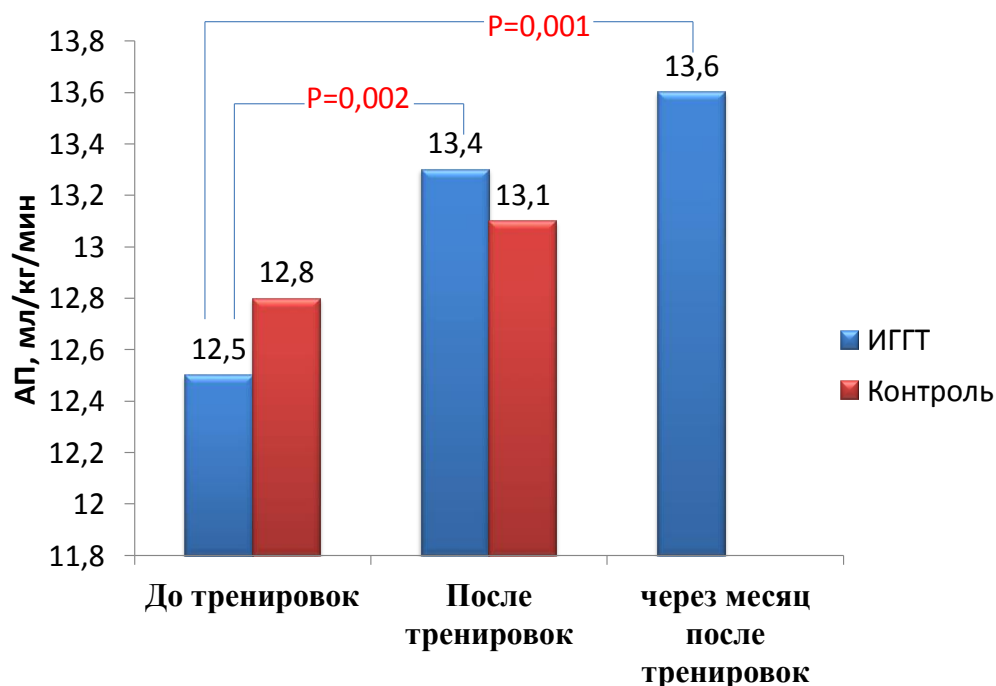


Рисунок №9.

Повышение уровня тренированности пациентов после курса гипоксически-гипероксических тренировок иллюстрируется также динамикой показателя прироста потребления кислорода на уровне АП: в группе ИГГТ отмечался достоверный прирост значений потребления кислорода на уровне АП на 0,87 мл/кг/мин ($P=0,002$). В группе контроля прирост АП на 0,33 мл/кг/мин ($p=0,44$) являлся не достоверным.

При эхо-кардиографическом обследовании показатели сократимости миокарда левого желудочка были в норме и не изменялись после проведения курса ИГГТ. Состояние диастолической функции существенно не менялось как в группе ИГГТ, так и в группе контроля (таблица №14).

Таблица №14. Сравнительная характеристика показателей ЭХО-кардиографии, тканевого доплера и спекл-трекинг ЭХО-КГ у пациентов в опытной и контрольной группе.

Показатель	Группа пациентов до проведения курса тренировок		Группа пациентов после проведения курса тренировок		Группа пациентов через месяц после проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ5
	Опытная группа (n=27) M±δ1	Контрольная группа (n=19) M±δ2	Опытная группа (n=27) M±δ3	Контрольная группа (n=19) M±δ4	
Аорта	3,30 ± 0,35	3,32 ± 0,19	3,30 ± 0,35	3,32 ± 0,19	3,29 ± 0,35
Левое предсердие	3,82 ± 0,35	3,86 ± 0,46	3,86 ± 0,53	3,87 ± 0,46	3,91 ± 0,52
Объем левого предсердия	63,59 ± 12,96	65,10 ± 5,66	63,81 ± 12,53	65,58 ± 5,21	64,00 ± 12,81
Конечный диастолический размер	4,99 ± 0,42	4,96 ± 0,41	4,97 ± 0,44	5,01 ± 0,41	4,97 ± 0,43
Конечный диастолический объем	80,52 ± 20,01	94,63 ± 24,47	86,56 ± 22,86	87,32 ± 19,03	85,37 ± 24,87
Конечный систолический объем	33,59 ± 11,86	36,58 ± 13,16	33,96 ± 12,66	35,53 ± 11,77	33,19 ± 12,52
Фракция выброса	58,04 ± 6,19	62,26 ± 7,20	61,59 ± 5,75* P ₁₋₃ =0,008	60,32 ± 6,02* P ₂₋₄ =0,044	61,52 ± 6,37** P ₁₋₅ =0,016
Межжелудочковая перегородка	1,15 ± 0,15	1,16 ± 0,13	1,15 ± 0,14	1,16 ± 0,13	1,14 ± 0,15
Задняя стенка левого желудочка	1,12 ± 0,13	1,14 ± 0,11	1,13 ± 0,12	1,14 ± 0,11	1,12 ± 0,12
Интеграл линейной скорости (VTI) в ВТЛЖ	20,21 ± 3,86	21,87 ± 4,29	20,95 ± 4,23	21,53 ± 4,08	20,79 ± 4,76
Пиковая скорость волны E на МК (VE)	73,56 ± 19,12	73,26 ± 15,11	74,41 ± 17,09	73,74 ± 16,23	73,22 ± 18,74
Пиковая скорость волны A на МК (VA)	81,37 ± 19,19	76,11 ± 13,28	83,67 ± 20,82	75,37 ± 20,28	82,59 ± 20,22
Отношение E/A	0,93 ± 0,23	0,95 ± 0,19	0,92 ± 0,25	1,02 ± 0,32	0,91 ± 0,27
Время замедления волны E (DT)	231,41±64,69	229,21±43,38	228,59±68,30	198,22±51,54	229,48 ± 56,93
Систолический пик волны Sm	6,67 ± 1,22	6,92 ± 1,39	6,81 ± 1,69	6,76 ± 1,28	6,87 ± 1,22
Диастолический пик волны Em	7,33 ± 1,37	8,34 ± 1,79	7,89 ± 2,26	8,26 ± 1,73	7,41 ± 1,59
Диастолический	9,67 ± 2,35	10,89 ± 1,21	9,11 ± 2,22	10,79 ± 1,67	9,44 ± 2,15

пик волны Am					
E/Em	10,15 ± 3,51	9,21 ± 2,84	9,88 ± 2,92	9,19 ± 2,60	10,16 ± 3,31
Средний стрейн в пятикамерной проекции (LAX)	17,70 ± 3,84	17,58 ± 3,66	18,35 ± 3,04	17,61 ± 3,65	18,49 ± 3,03
Средний стрейн в 4-х камерной проекции (A4)	17,04 ± 2,09	19,00 ± 3,33	18,06 ± 2,49	17,55 ± 3,02* P ₂₋₄ =0,0032	18,25 ± 2,73** P ₁₋₅ =0,018
Средний стрейн в 2-х камерной проекции (A2)	18,15 ± 2,49	19,27 ± 3,14	18,98 ± 3,07	18,80 ± 2,92	19,11 ± 3,34
Глобальный стрейн (Avg)	17,63 ± 2,22	18,61 ± 2,98	18,54 ± 2,52* P ₁₋₃ =0,006	17,99 ± 2,76* P ₂₋₄ =0,04	18,60 ± 2,46** P ₁₋₅ =0,0134

*- достоверность различий между исходным состоянием и сразу после курса процедур

** - достоверность различий между исходным состоянием и через месяц после окончания курса процедур

При анализе основных показателей ЛДФ-граммы и окклюзионной пробы в группе пациентов ИГГТ отмечены тенденции к улучшению состояния микроциркуляторного русла (улучшение перфузии тканей кровью, увеличение резерва капиллярного кровотока), однако, не имеют достоверности (таблица №15).

Таблица № 15. Сравнительная характеристика основных параметров микроциркуляции и окклюзионной пробы в группе ИГГТ.

Показатель	Группа пациентов до проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ	Группа пациентов после проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ	p	Группа пациентов через месяц после проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ	p
М, перф. ед.	3,28±0,55	3,35±0,55	НД	3,38±0,64	НД
Б, перф. ед.	0,50±0,05	0,62±0,09	НД	0,57±0,07	НД
НТ, перф. ед.	2,86±0,45	10,13±2,47	НД	2,36±0,22	НД
МТ, перф. ед.	3,62±0,53	8,03±2,15	НД	3,44±0,54	НД
ПШ, перф. ед.	1,38±0,19	8,31±1,86	НД	1,68±0,41	НД
Оккл-РКК	281,81±50,24	365,04±62,28	НД	287,13±61,31	НД

НД – нет достоверности (p≥0,05)

При анализе показателей ЛДФ-граммы и окклюзионной пробы в группе пациентов-плацебо тренировок достоверных изменений не отмечалось, тенденций к улучшению состояния микроциркуляторного русла не наблюдалось (таблица №16).

Таблица № 16. Сравнительная характеристика основных параметров микроциркуляции и окклюзионной пробы в группе контроля до и после плацебо-тренировок.

Показатель	Группа пациентов до проведения плацебо процедур (n=19) M±δ	Группа пациентов после проведения курса плацебо процедур (n=19) M±δ	p
М, перф. ед.	3,32±1,76	2,89±2,02	НД
О, перф.ед.	0,56±0,26	0,51±0,49	НД
НТ, перф.ед.	3,25±0,93	2,3±1,14	НД
МТ, перф.ед.	3,99±1,59	2,67±1,65	НД
ПШ, перф.ед.	1,27±0,58	1,14±0,32	НД
Оккл-РКК	261,59±101,45	208,89±68,07	НД

НД – нет достоверности ($p \geq 0,05$)

Для анализа качества жизни использовались следующие оценочные шкалы: сиэтловский опросник по стенокардии (SAQ), опросник качества жизни (SF-36), госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS).

При анализе данных опросника SAQ было отмечено достоверное улучшение по всем шкалам и сохранялось в течение месяца после проведения курса ИГГТ.

Таблица №17. Динамика показателей шкал Сиэтловского опросника по стенокардии (SAQ) пациентов основной группы в исходном состоянии, после курса ИГГТ и через месяц после окончания курса процедур.

Показатель	Группа пациентов до проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ	Группа пациентов после проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ	Группа пациентов через месяц после проведения курса ИГГТ (n=27) M±δ
Шкала ограничения физических нагрузок (PL)	43,27 ± 17,69	51,57 ± 13,11* $p=0,0006$	53,75 ± 17,78** $p=0,0008$
Шкала стабильности приступов (AS)	56,48 ± 27,38	78,33 ± 23,33* $p=0,001$	79,63 ± 22,74** $p=0,0003$

Шкала частоты приступов (AF)	59,63 ± 27,66	81,11 ± 17,99* p=0,00004	80,93 ± 18,24** p=0,00006
Шкала удовлетворенности лечением (TS)	60,69 ± 16,19	77,37 ± 16,77* p=0,00008	80,49 ± 17,67** p=0,0001
Шкала отношения к болезни (DP)	47,19 ± 18,92	60,78 ± 17,86* p=0,0005	63,37 ± 17,38** p=0,0002

*- достоверность различий между исходным состоянием и сразу после курса процедур(ИГГТ)

** - достоверность различий между исходным состоянием и через месяц после окончания курса процедур(ИГГТ)

Из таблицы №17 видно, что по шкале ограничения физических нагрузок отмечалось улучшение с $43,27 \pm 17,69\%$ до $51,57 \pm 13,11\%$ ($p=0,0006$) и достоверно сохранялось в течение месяца $53,75 \pm 17,78$ ($p=0,0008$), по шкале стабильности приступов отмечалось достоверное улучшение с $56,48 \pm 27,38\%$ до $78,33 \pm 23,33\%$ ($p=0,001$) и сохранялось по истечению месяца $79,63 \pm 22,74$ ($p=0,0003$), по шкале частоты приступов увеличение показателя с $59,63 \pm 27,66\%$ до $81,11 \pm 17,99$ ($p=0,00004$) и через месяц после ИГГТ $80,93 \pm 18,24\%$ ($p=0,00006$), по шкале удовлетворенности лечением улучшение значений с $60,69 \pm 16,19\%$ до $77,37 \pm 16,77\%$ ($p=0,00008$), и сохранялось в группе тренировок $80,49 \pm 17,67\%$ ($p=0,0001$), по шкале отношения к болезни отмечалось улучшалось с $47,19 \pm 18,92\%$ до $60,78 \pm 17,86\%$ ($p=0,0005$) и оставалось достоверно выше после ИГГТ $63,37 \pm 17,38\%$ ($p=0,0002$).

В группе пациентов, которым проводились плацебо процедуры достоверных изменений не наблюдалось (таблица №18).

Таблица № 18. Динамика показателей шкал Сизтловского опросника по стенокардии (SAQ) пациентов контрольной группы в исходном состоянии и после плацебо-процедур.

Показатель	Контрольная группа до (n=19) M±δ	Контрольная группа после (n=19) M±δ	p
Шкала ограничения физических нагрузок (PL)	51,62 ± 17,83	49,41 ± 18,63	НД
Шкала стабильности приступов (AS)	69,74 ± 27,10	72,37 ± 20,23	НД

Шкала частоты приступов (AF)	69,47 ± 32,69	75,26 ± 26,95	НД
Шкала удовлетворенности лечением (TS)	77,69 ± 19,58	78,62 ± 19,78	НД
Шкала отношения к болезни (DP)	50,85 ± 24,18	56,11 ± 24,49	НД

НД – нет достоверности, $p \geq 0,05$

Достоверное улучшение в группе тренировок получено при анализе данных опросника SF-36 (Рис.10). По шкале физическое равновесие (PF) увеличение значений с $49,52 \pm 4,6$ до $60,48 \pm 4,6$ ($p=0,03$) и через месяц $58,81 \pm 4,6$ ($p=0,007$), по шкале ролевая деятельность (RP) – с $22,62 \pm 8,3$ до $48,81 \pm 9,4$ ($p=0,02$) и нарастала через месяц – до $57,14 \pm 7,7$ ($p=0,06$), что говорит о повышении качества жизни в подгруппе физического компонента здоровья. В шкалах, отражающих психологический компонент здоровья, отмечалось улучшение по шкале жизнеспособность (VT) после курса ИГГТ и через месяц с $51,67 \pm 3,8$ до $58,33 \pm 3,0$ ($p=0,03$) и до $60,95 \pm 3,0$ ($p=0,003$) соответственно и по шкале психическое здоровье (MH) достоверно улучшилось качество жизни через месяц после тренировок с $59,23 \pm 4,08$ до $67,23 \pm 3,0$ ($p=0,02$).

Динамика показателей оценочных шкал SF-36 в группе ИГГТ.

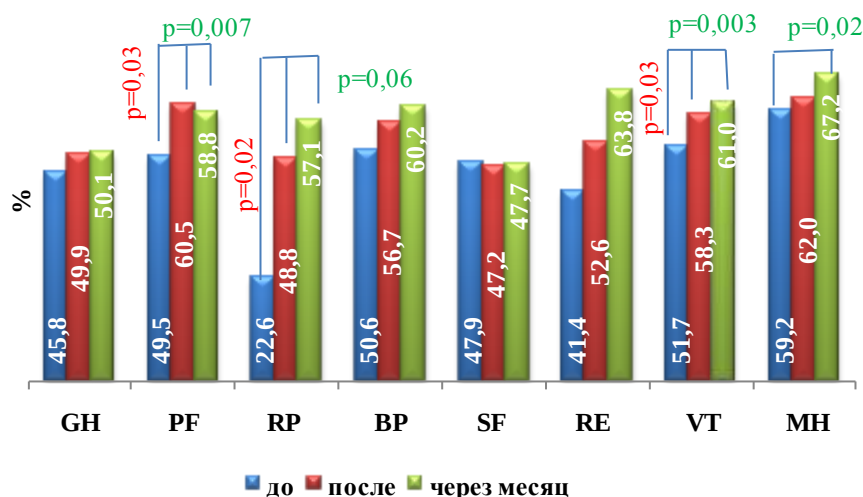


Рисунок № 10.

В группе контроля достоверных результатов по улучшению качества жизни не получено (Рис.11).

Динамика показателей оценочных шкал SF-36 в группе контроля

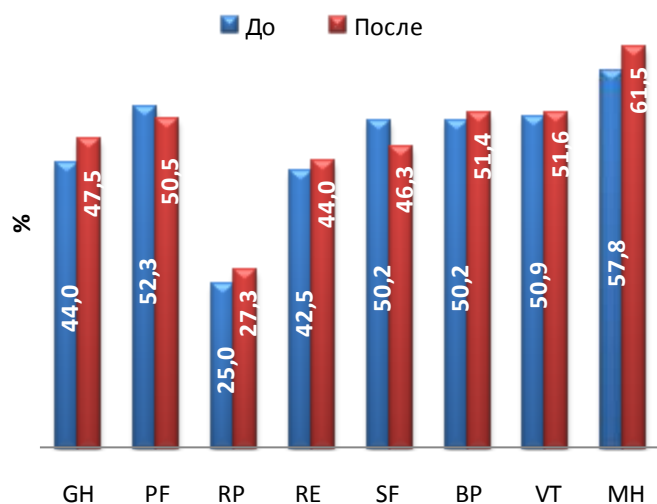


Рисунок №11.

Динамика оценочных шкал HADS в группе ИГГТ и плацебо процедур

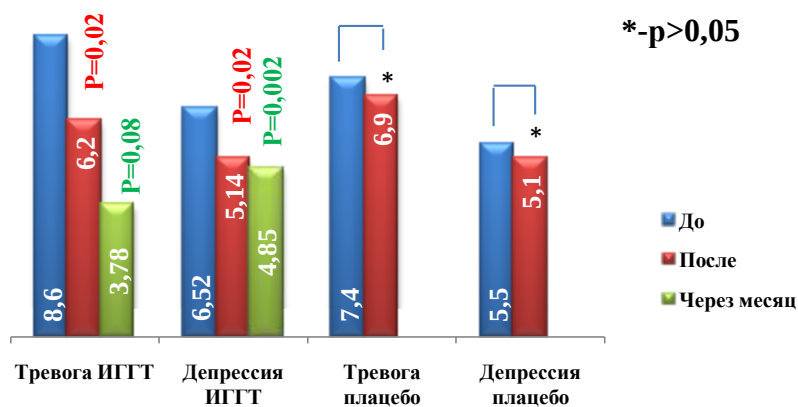


Рисунок №12

При анализе опросника HADS в группе ИГГТ отмечалось достоверное снижение показателей по шкале депрессия после тренировок с $6,52 \pm 2,86$ до $5,14 \pm 2,76$ ($p=0,02$) и через месяц до $4,85 \pm 2,53$ ($p=0,002$). По шкале тревога в

группе ИГГТ отмечалось достоверное снижение с $8,6 \pm 2,3$ до $6,2 \pm 3,14$ ($p=0,02$) после тренировок и до $3,78 \pm 2,14$ ($p=0,08$) через месяц. В группе контроля достоверных изменений по оценочным шкалам опросника HADS не наблюдалось (Рис.12).

Таким образом, из полученных результатов следует, что пациенты, получившие курс ИГГТ, отмечали достоверное уменьшение ангинозных приступов за неделю, сокращение кратности приема коротких нитратов, повышение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни. Кроме того, достигнутые улучшения состояния пациентов отмечались через месяц после ИГГТ.

Данные выводы позволили пересмотреть и провести анализ функционального класса стенокардии напряжения пациентов в группе ИГГТ. На рис. №13 представлено изменение удельного веса больных с различными функциональными классами стабильной стенокардией напряжения в группе ИГГТ до, после и через месяц после тренировок. На круговых диаграммах мы наблюдаем сокращение пациентов с III ФК с 26% до 7%, и такая динамика сохранялась через месяц после курса ИГГТ. После проведения тренировок отмечается образование группы пациентов с I ФК 30%, которая уменьшилась вдвое через месяц после курса ИГГТ. Пациентов со II ФК 74% стало меньше после курса ИГГТ 63%, а через месяц после тренировок количество данных пациентов возросло до 78%. Таким образом, мы наблюдаем сокращение доли пациентов с III ФК и формирование группы пациентов с I ФК, что в целом, свидетельствует об улучшении функционального состояния больных, прошедших курс ИГГТ.

Динамика ФК стенокардии в группе ИГГТ

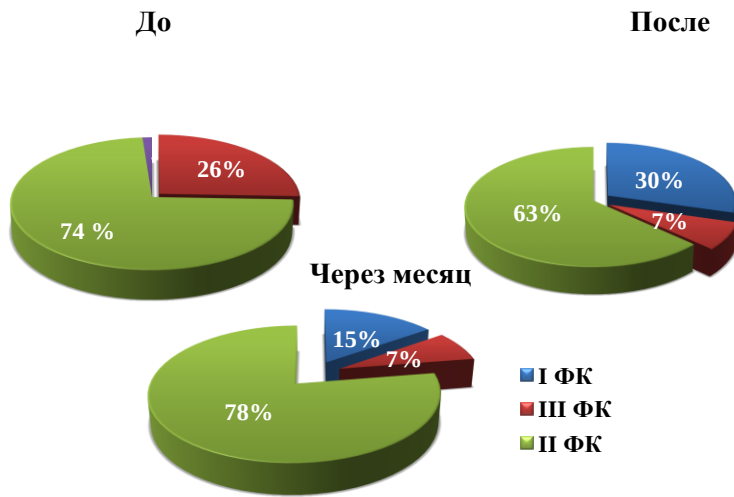


Рисунок №13.

Динамика ФК стенокардии в группе плацебо процедур

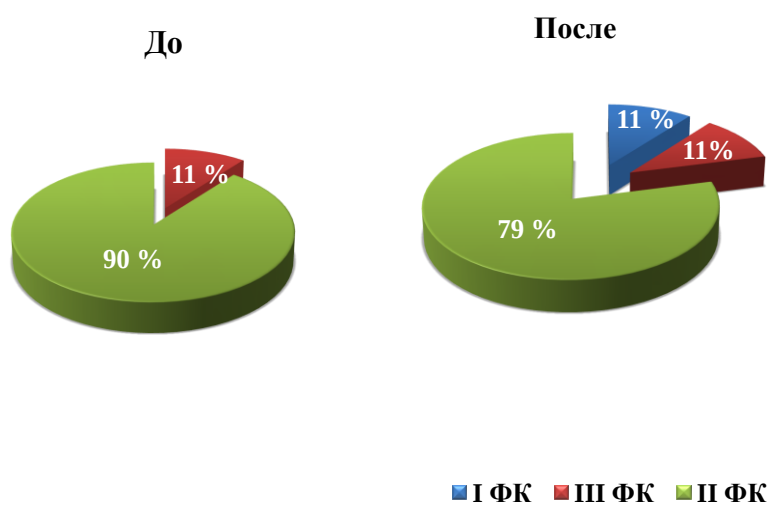


Рисунок №14.

В группе плацебо-процедур также отмечалось формирование группы пациентов с I ФК стенокардии плацебо-тренировок (11%), вероятно, за счет развития у больных большей приверженности к лечению в процессе исследования (Рис.14). Количество пациентов с IIIФК оставалось неизменным (11%).

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из насущных задач современной кардиологии является поиск новых немедикаментозных методик лечения, как вспомогательных методов лечения стабильной ИБС. Среди таких методов, как усиленная наружная контрпульсация, ударно-волновая терапия, успешно внедренных в кардиологическую практику, перспективным является применение интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) [11]. Длительное время ИГТ с успехом применяются в реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией. В настоящее время ведется поиск повышения эффективности ИГТ. Рядом специалистов предложено внедрить комбинированное применение гипоксических периодов с периодами гипероксии [5].

К настоящему времени проведено несколько исследований, направленных на изучение влияний интервальной гипоксии, для улучшения переносимости физических нагрузок у больных стабильной ИБС. В исследовании Эренбурга И. В. с соавторами [46], под наблюдением находилось 47 мужчин с ИБС. Пациенты со стабильной стенокардией напряжения I и II ФК не принимали антиангинальные препараты, больные со стенокардией III и IV ФК находились на постоянной медикаментозной терапии. Курс интервальной гипоксической терапии (20-25 ежедневных тренировок) получили 32 пациента. Остальные пациенты составили контрольную группу. В результате исследования количество приступов стенокардии в опытной группе сократилось на $56,2 \pm 5,1\%$ среди больных стабильной стенокардией напряжения I и II ФК и на $50,7 \pm 6,1\%$ среди пациентов со стенокардией напряжения III и IV ФК. Позже, в работе М.Бурчера с соавт. [60] для оценки толерантности к физической нагрузке использовался ЭКГ тест с физической нагрузкой. Исследование показало, что трехнедельный курс пассивной интервальной гипоксической тренировки

увеличивал аэробную мощность и физическую выносливость пожилых мужчин с ИБС.

Таким образом, проведенные на настоящее время работы показывают, что интервальные гипоксические тренировки достаточно эффективны, а добавление к ним гипероксической составляющей может улучшить клинический результат по данным ряда экспериментально-прикладных исследований [5,9,11,42].

Принципиальным отличием нашего исследования является применение режима интервальной нормобарической гипоксической тренировки в циклическом варианте с чередованием периодов дозированной гипоксии и гипероксии. В период реоксигенации в клетке происходит интенсивная индукция АФК, позволяющая запустить каскад редокс-сигнального пути, направленного на формирование адаптационного ответа, снижение повреждающего действия перекисного окисления, повышение резистентности.

В 2014 году на базе Московского областного кардиоцентра, г. Жуковский Поздняков Ю. М. с соавторами[11] провели пилотное исследование для оценки эффективности и безопасности нового метода интервальных гипоксических-гипероксических тренировок (ИГГТ) в реабилитации пациентов с хронической ишемической болезнью (ХИБС). В исследовании приняли участие 40 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II ФК и III ФК, средний возраст пациентов $61,7 \pm 7,7$ лет. Из них 30 пациентов прошли курс ИГГТ (20 процедур), 10 пациентов получили 20 плацебо процедур. До и после курса все пациенты прошли обследование: клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ покоя, субмаксимальное нагрузочное тестирование на тредмиле. По результатам обследования после курса ИГГТ было отмечено повышение переносимости физических нагрузок – прирост времени выполнения нагрузки на 34,1% (в контроле – 2,7%), увеличение МЕ на 15,8% (5,4% - в контроле), снижение ангинозных приступов в качестве

причины прекращения нагрузки на 50%. Также, достоверно было достигнуто снижение показателей общего холестерина, триглицеридов плазмы крови, исходно повышенных значений артериального давления, ЧСС покоя. Была оценена хорошая переносимость пациентами процедур ИГГТ.

В настоящем исследовании была проведена в динамике комплексная оценка эффективности и безопасности метода биоуправляемой интервальной гипоксической-гипероксической тренировки (ИГГТ) у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, получающих оптимальную медикаментозную терапию. В связи с тем, что отбор пациентов происходил случайным образом, пациенты в группе ИГГТ по клиническим проявлениям и функциональному состоянию были тяжелее, чем в группе контроля и имели достоверные межгрупповые различия по подгруппам: стенокардия напряжения III ФК (доля пациентов с СН III ФК в группе ИГГТ составила 25,9%, в группе контроля – 10,5% $p=0,04$) и сахарный диабет (СД) II типа (доля пациентов с СД II типа в группе ИГГТ составила 29,6%, в группе контроля – 15,8% $p=0,04$).

Как уже ранее отмечалось, клиническая оценка состояния пациентов, как до тренировок, так и во время тренировок и в течение месяца после курса тренировок, включала: опрос, осмотр, ведение дневников самоконтроля, тестирование. Особое внимание надо обратить на характер изменения количества ангинозных приступов и количества принимаемых коротких нитратов. Результаты были получены на основании опроса пациентов во время посещения процедур и в результате изучения подшкал сизэловского опросника по стенокардии. После проведения курса ИГГТ доля пациентов, которые переносили приступы стенокардии несколько раз в день и испытывали необходимость принимать короткие нитраты 2-3 раза в сутки и более, заметно сократилась - на 33,3% ($p=0,002$) и на 25,9% ($p=0,005$) соответственно. За счет уменьшения доли пациентов с приступами стенокардии чаще одного раза в день, недостоверно увеличилось количество

пациентов с приступами стенокардии более трех раз в неделю, с 37% до 44,4%. Выделилась группа пациентов с приступами стенокардии реже одного раза в неделю 29,6% ($p=0,006$), вероятно за счет доли пациентов, испытывающих приступы чаще 3-х раз в неделю и 1-2 раза в неделю. Значимо сократилось количество пациентов с необходимостью принимать короткодействующие препараты нитрогруппы чаще 3-х раз в неделю с 37% до 7,4% ($p=0,003$). Вместе с тем группа пациентов, которая принимала короткодействующие нитраты реже одного раза в неделю, стала достоверно больше с 3,7% до 66,7% ($p=0,0001$). Динамика количества приступов стенокардии и необходимости приема короткодействующих нитратов, в той или иной степени, сохранялась через месяц. Таким образом, в группе пациентов, получивших курс ИГГТ, наблюдается в целом снижение количества приступов стенокардии и необходимости приема короткодействующих нитратов, что подтверждает антиангинальный эффект в ходе адаптации к ИГГТ.

В группе контроля, существенной динамики по количеству ангинозных приступов и кратности приема коротких нитратосодержащих препаратов после курса плацебо процедур и через месяц, не наблюдалось.

Впервые толерантность к физическим нагрузкам после проведения процедур ИГГТ оценивалась с помощью нагрузочного теста с газовым анализом. В ходе обследования было отмечено увеличение МЕ с 4,71 до 5,11 ($p=0,034$), снижение ангинозных приступов во время нагрузочного теста как причина прекращения теста на 50%, достоверное увеличение показателей пикового потребления кислорода и потребление кислорода на уровне анаэробного порога. Вышеуказанные изменения наблюдались в работе Позднякова Ю. М. с соавт. Проведение газового анализа в ходе нагрузочного теста, в настоящем исследовании, позволило более точно оценить влияние ИГГТ на переносимость физических нагрузок. До проведения тренировок пиковое потребление кислорода составляло 14,25 мл/кг/мин в группе тренировок и

15,01 мл/кг/мин в группе контроля соответственно. После проведения курса тренировок пиковое потребление составило 14,54 мл/кг/мин ($p=0,03$) и 15,5 мл/кг/мин ($p=0,069$) в группе ИГГТ и группе контроля соответственно. Отмечался достоверный прирост пикового потребления кислорода в группе ИГГТ тренировок на 0,29 мл/кг/мин ($p = 0,03$). В группе тренировок через месяц после завершения курса пиковое потребление кислорода составило 14,84 мл/кг/мин ($p=0,036$). Проведено также сравнение групп по значениям показателя % от максимального потребления кислорода (рассчитывается на основании данных пола, возраста и веса пациента). Значения показателя до начала тренировок составили 73,0% [67,2-80,7] в группе ИГГТ и 73,2% [70-77] в группе плацебо-процедур. К окончанию курса процедур и через месяц выявлено достоверное увеличение % максимального потребления кислорода в группе гипоксически-гипероксических тренировок - до 79,3% [72,9-91], $p=0,008$ и 76,3 [70,2-89,1], $p=0,02$ соответственно (Рис.8). В группе плацебо-процедур достоверной динамики значений показателя не было. Динамика потребления кислорода на уровне анаэробного порога (АП) – показатель, позволяющий оценить степень тренированности пациента. До проведения тренировок значения АП составляли 12,5 мл/кг/мин в группе ИГГТ и 13,1 мл/кг/мин в группе контроля. После проведения курса ИГГТ показатель достоверно увеличился на 0,87 мл/кг/мин ($p=0,002$). Через месяц сохранялся достоверный прирост АП в группе ИГГТ тренировок и составил 13,6 мл/кг/мин ($p=0,001$). В группе контроля достоверных изменений показателя не наблюдалось. Прирост показателей газообмена позволяет судить об улучшении транспорта и утилизации кислорода и, как следствие, о повышении физической работоспособности [25]. Полученные результаты, в целом, доказывают эффективность и безопасность метода ИГГТ для пациентов со стабильными формами ИБС.

Изучение показателей ЛДФ-граммы и окклюзионной пробы в группе пациентов ИГГТ отмечены тенденции к улучшению состояния

микроциркуляторного русла (улучшение перфузии тканей кровью, увеличение резерва капиллярного кровотока) после курса ИГГТ, однако, не имеют достоверности. В группе контроля параметры микроциркуляторного русла оставались прежними.

Впервые в настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ качества жизни у пациентов, получивших курс ИГГТ с группой контроля, с использованием сизтловского опросника по стенокардии SAQ, опросника качества жизни SF-36 и госпитального опросника тревоги и депрессии HADS. По результатам проведенного обследования у пациентов в группе ИГГТ было достоверно отмечено улучшение качества жизни: шкале ограничения физических отмечалось улучшение с $43,27 \pm 17,69\%$ до $51,57 \pm 13,11\%$ ($p=0,0006$) и достоверно сохранялось в течение месяца $53,75 \pm 17,78$ ($p=0,0008$), по шкале стабильности приступов отмечалось достоверное улучшение с $56,48 \pm 27,38\%$ до $78,33 \pm 23,33\%$ ($p=0,001$) и сохранялось по истечению месяца $79,63 \pm 22,74$ ($p=0,0003$), по шкале частоты приступов наблюдалось увеличение показателя с $59,63 \pm 27,66\%$ до $81,11 \pm 17,99\%$ ($p=0,00004$) и через месяц после ИГГТ $80,93 \pm 18,24\%$ ($p=0,00006$), по шкале удовлетворенности лечением было отмечено улучшение значений с $60,69 \pm 16,19\%$ до $77,37 \pm 16,77\%$ ($p=0,00008$), и сохранялось через месяц $80,49 \pm 17,67\%$ ($p=0,0001$), по шкале отношения к болезни отмечалось улучшение с $47,19 \pm 18,92\%$ до $60,78 \pm 17,86\%$ ($p=0,0005$) и оставалось достоверно выше после ИГГТ $63,37 \pm 17,38\%$ ($p=0,0002$). В группе пациентов, которым проводились плацебо процедуры достоверных изменений не наблюдалось.

Достоверное улучшение в группе тренировок получено при анализе данных опросника SF-36. По шкале физическое равновесие увеличение значений с $49,52 \pm 4,6$ до $60,48 \pm 4,6$ ($p=0,03$) и через месяц $58,81 \pm 4,6$ ($p=0,007$), по шкале ролевая деятельность – с $22,62 \pm 8,3$ до $48,81 \pm 9,4$ ($p=0,02$) и нарастала через месяц – до $57,14 \pm 7,7$ ($p=0,06$), что говорит о повышении качества жизни в подгруппе физического компонента здоровья.

В шкалах, отражающих психологический компонент здоровья, отмечалось улучшение по шкале жизнеспособность после курса ИГГТ и через месяц с $51,67 \pm 3,8$ до $58,33 \pm 3,0$ ($p=0,03$) и до $60,95 \pm 3,0$ ($p=0,003$) соответственно и по шкале психическое здоровье достоверно улучшилось качество жизни через месяц после тренировок с $59,23 \pm 4,08$ до $67,23 \pm 3,0$ ($p=0,02$).

В группе контроля достоверных результатов по оценочным шкалам опросника SF-36 не получено. Таким образом, качество жизни пациентов в группе контроля существенно не изменилось.

При анализе опросника HADS в группе ИГГТ отмечалось достоверное снижение депрессии после тренировок с $6,52 \pm 2,86$ до $5,14 \pm 2,76$ ($p=0,02$) и через месяц до $4,85 \pm 2,53$ ($p=0,002$). По шкале тревога в группе ИГГТ отмечалось достоверное снижение с $8,6 \pm 2,3$ до $6,2 \pm 3,14$ ($p=0,02$) после тренировок и до $3,78 \pm 2,14$ ($p=0,08$) через месяц. В группе контроля достоверных изменений не было. Значения опросников качества жизни соответствовали данным клинической картины пациентов в группе ИГГТ и нашли свое отражение в результатах спироэргометрии.

Анализ клинической картины, результаты тестирования и обследования позволили пересмотреть функциональный класс стенокардии напряжения у пациентов в группе получивших курс ИГГТ и сравнить с динамикой ФК в группе плацебо-процедур. Итак, в группе ИГГТ доля пациентов с III ФК значительно сократилась с 26 % до 7% и оставалась такой же через месяц после ИГГТ. После проведения ИГГТ выделилась группа пациентов с I ФК и составила 30%, а через месяц уменьшилась вдвое (15%). Группа пациентов со II ФК после ИГГТ сократилась до 63% и увеличилась до 78% через месяц, в результате образования группы пациентов со стенокардией напряжения I ФК. Таким образом, проведение адаптации к ИГГТ позволяет улучшить функциональный класс стенокардии напряжения, что, в общем и целом, говорит об улучшении переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов. В группе плацебо-процедур наблюдалось уменьшение группы

пациентов со II ФК стенокардии напряжения за счет формирования группы пациентов из двух человек (11%) с I ФК, вероятно за счет развития у данных больных большей приверженности к лечению в процессе исследования.

Пациенты с IIIФК после проведения плацебо-процедур не изменили ФК.

В результате дополнительного обследования через месяц выяснилось, что достигнутые результаты после проведения курса ИГГТ (уменьшение количества ангинозных приступов, необходимости приема нитратов короткого действия, улучшение качества жизни, повышение физической работоспособности) - достоверно сохраняются. Таким образом, можно говорить о достаточно стойком характере действия ИГГТ.

В ходе исследования была оценена безопасность метода ИГГТ. Во время процедур ИГГТ регистрировались минимальные побочные эффекты (незначительное ощущение нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, легкое головокружение, сонливость). Все ощущения проходили к 4-5 процедуре и не требовали прекращения тренировок. В группе контроля две пациентки испытывали незначительный дискомфорт и затрудненность дыхания от присутствия маски. Метод биоуправляемых интервальных гипоксических-гипероксических тренировок безопасен для больных стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК, т.к. достоверных различий по числу пациентов, отмечавших побочные явления, в группе ИГГТ и в группе контроля не наблюдалось.

ВЫВОДЫ:

1. Метод интервальных гипоксических-гипероксических тренировок является безопасным для больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. У 5 (19%) пациентов в группе ИГГТ и у 2 (11%) в группе контроля ($p > 0,05$) наблюдались побочные эффекты, которые не требовали прекращения тренировок и исчезали к 4-5 процедуре.
2. Проведение интервальных гипоксических-гипероксических тренировок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК привело к уменьшению количества приступов после процедур и через месяц по данным опросника SAQ (по шкале стабильности приступов отмечалось достоверное улучшение с $56,48 \pm 27,38\%$ до $78,33 \pm 23,33\%$ ($p = 0,001$) и сохранялось по истечению месяца $79,63 \pm 22,74$ ($p = 0,0003$), по шкале частоты приступов увеличение показателя с $59,63 \pm 27,66\%$ до $81,11 \pm 17,99\%$ ($p = 0,00004$) и через месяц после ИГГТ $80,93 \pm 18,24\%$ ($p = 0,00006$).
3. Проведение интервальных гипоксических-гипероксических тренировок повышает толерантность к физическим нагрузкам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения: увеличение метаболических единиц с 4,71 MET до 5,11 MET ($p = 0,034$), уменьшение количества ангинозных приступов при выполнении нагрузки с 44,4% до 22,2% ($p < 0,05$) сразу после курса ИГГТ и до 11,1% ($p < 0,05$) через месяц после проведения ИГГТ, рост пикового потребления кислорода на 0,29 мл/кг/мин ($p = 0,03$) и на 0,59 мл/кг/мин ($p = 0,036$) через месяц, повышение потребления кислорода на уровне анаэробного порога на 0,87 мл/кг/мин ($p = 0,002$) и на 1,1 мл/кг/мин ($p = 0,001$).
4. Проведение интервальных гипоксических-гипероксических тренировок у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, по данным ЛДФ и окклюзионной пробы, не вызвало достоверного улучшения состояния микроциркуляторного русла, однако, по показателям перфузии тканей

кровью, увеличения резерва капиллярного кровотока отмечается положительная динамика на уровне недостоверной тенденции.

5. Проведение интервальных гипоксических-гипероксических тренировок достоверно повышает качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным опросников SAQ, SF-36, HADS. По данным опросника SAQ после проведения курса ИГГТ и через месяц после тренировок отмечалось достоверное улучшение по всем шкалам опросника. По данным опросника SF-36 наблюдалось достоверное улучшение по шкалам «физическое функционирование», «ролевое функционирование», «эмоциональное функционирование» и «жизнеспособность» как после курса ИГГТ, так и через месяц после тренировок. При анализе опросника HADS установлено достоверное снижение по оценочным шкалам «тревога» и «депрессия» после курса ИГГТ и сохранялось через месяц после тренировок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Метод интервальных гипоксических-гипероксических тренировок безопасен и может применяться в качестве дополнительного метода лечения больных стабильной стенокардией напряжения, получающих оптимальную медикаментозную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурина Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А., Лупанов В.П., Марцевич С.Ю., Поздняков Ю.М. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Диагностика и лечение стабильной стенокардии напряжения. М: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7(6), Приложение 4. - 40 с. – С 7.
2. Алекян Б.Г., Барбараш Л.С., Дюжиков А.А., Идов Э.М., Караськов А.М., Ревитшвили А.Ш., Хубулава Г.Г. и соавт. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. – 162 с. – С 35-36.
3. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания / М.Н. Алехин // Ультразвуковая функциональная диагностика. -2011. - №3. – С. 107-112.
4. Аронов Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России/ Д.М. Аронов;Лечащий врач.– 2007. - № 3. – С. 22 – 26.
5. Архипенко Ю.В. Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Платоненко В.И. Способ повышения неспецифических адаптационных возможностей человека на основе гипоксически-гипероксических газовых смесей. //Патент РФ на изобретение №2289432 от 20 декабря 2006 г.
6. Бобылева О.В., Глазачев О.С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки// Физиология Человека. - 2007; - Т 33, № 2. - С. 81-89.

7. Борукаева И.Х. Эффективность гипокситерапии у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких/ И.Х. Борукаева; Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. -2009. - №2. – С. 16-18.
8. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров; Вестник РАМН. - 1998. - № 7. – С.43-51.
9. Глазачев О.С., Звенигородская Л.А., Ярцева Л.А., Дудник Е.Н., Платоненко А.В., Спирина Г.К. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2010. - № 7. – С. 51-56.
- 10.Глазачев О.С., Дудник Е.Н. Медико-физиологическое обоснование применения гипоксическо-гипероксических тренировок в адаптивной физической культуре //Адаптивная физическая культура. – 2012. - № 1(49). – С. 2-4.
- 11.Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М., Забашта С.П. Повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ишемической болезнью сердца путем адаптации к гипоксии-гипероксии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика, - 2014. - № 13 (1). – С. 16–21.
- 12.Дворников М.В., Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., и др. Пути повышения эффективности применения интервальной гипокситерапии для профилактики стресс-индуцируемых нарушений кардиореспираторной системы // Тез. Пятой Российской конф. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». - М.; 2008. С - 32.

13. Джанкулдукова А.Д., Пак Г.Д., Милютин В.И., Манжугетова Р.М., Олейникова Е.В. Влияние гипобарических интервальных гипоксических тренировок на содержание оксида азота в крови военных летчиков с артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. – 2010. - № 3. – С. 10-13.
14. Ельчанинова С.А. Кореньяк Н.А., Дрягина И.В., Макаренко В.В. К механизму действия интервальной нормобарической гипоксии при лечении и профилактике артериальной гипертензии // Естествознание и гуманизм. Сборник научных работ - Томск, 2004. - Т 1, №1. – С. 9-10.
15. Ельчанинова С.А., Кореньяк Н.А., Золовкина А.Г. и др. Экспериментальное обоснование влияния прерывистой нормобарической гипокситерапии на эндотелий микрососудов у больных артериальной гипертензией // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. - № 1. – С. 35-38.
16. Жеребкер Е.М. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в лечении пожилых больных артериальной гипертензией /Е.М. Жеребкер; Клиническая геронтология. - 2005.- № 11.- С. 70-72.
17. Загайная Е.Э., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. Глазачев О.С. и др. Интервальные гипоксические тренировки в кардиологической практике // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. - №6, Том 7. - С. 28-34.
18. Калачев Ю.А., Ельчанинова С.А., Филиппова А.Г., Кореньяк Н.А., Дрягина И.В. и др. Использование длительных гипоксических тренировок для вторичной профилактики ишемической болезни сердца // Вестник аритмологии. – 2004. - № 35. – С. 30-31.

19. Карпов Ю.А. Стабильная стенокардия: оптимальная медикаментозная терапия / Ю.А. Карпов; Справочник поликлинического врача. – 2014. - № 11. – С. 60-65.
20. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекондиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 4(96). - С. 104-108.
21. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О. А., Литвин Ф.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. –М.: РУДН ГНЦ лазерн. медиц. -2012. -32с. –С.4-7.
22. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. Эффективность периодических гипоксических тренировок у пожилых больных с ишемической болезнью сердца // Успехи геронтологии. - 2010.-№ 3.-С.476-482.
23. Костин А.И., Глазачев О.С., Платоненко А.В., Спирина Г.К. Устройство для проведения комплексной интервальной нормобарической гипоксическо-гипероксической тренировки человека // Патент РФ на изобретение №2365384 от 27 августа 2009 г.
24. Кудяев М.Т., Алиева С.Б. Дозированная гипоксия в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая физиология кровообращения. – 2008. - № 2. – С.47-55.
25. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А. и др. Гипоксическое прекондиционирование как новый подход к профилактике

- ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца//Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. - Т. 17, №3. – С. 27-36.
26. Махова Г.Е. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия - перспективный и эффективный немедикаментозный метод реабилитации больных с трансмуральным инфарктом миокарда //Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Доклады Международной академии проблем гипоксии. Т. IV. - М.: «Бумажная галерея», 2005. - С. 75-89.
27. МухарлямовФ.Ю., СмирноваМ.И., Бедритский С.А., Лядов К.В. Интервальные гипоксические тренировки в лечении артериальной гипертензии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. -2009. - № 2. – С. 5-6.
28. Мухин И.В. Диффузионная способность легких у больных с ренопульмональным синдромом и её динамика под влиянием адаптационной терапии /И.В. Мухин; Українськийтерапевтичний журнал. — 2009. — № 2. — С. 98–101.
29. Олейникова Е.В. Перекисное окисление липидов при адаптации организма к гипобарическим интервальным гипоксическим – гипероксическим тренировкам//В кн.: Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции «Физиология адаптации». Волгоград, 2008. – С. 41-45.
30. Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Свет А.В., Долецкий А.А. и др. Нагрузочные пробы с газовым анализом / Под ред. А.Л. Сыркина. Учебное пособие. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2009. – 44 с. – С. 13.

31. Потиевская В.И., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни. – М.: “Издательство РУДН”, 2002. - 187 с.
32. Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Булгак А.Г. и др. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией // Кардиология в Беларуси. - 2011. - № 4. - С. 28-45.
33. Руководство по функциональной диагностике болезней сердца / Под ред. А. Л. Сыркина. – М.: Изд. «Золотой стандарт», 2009. - С. 202, 208.
34. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Роль свободных радикалов в адаптации к изменению уровня кислорода. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / соавт. Л.Д. Лукьянова, Ю.Б. Ушаков. – Москва: Истоки Пресс, 2004. – С. 112-137.
35. Сазонтова Т.Г., Жукова А.Г., Анчишкина Н.А., Архипенко Ю.В. Фактор транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии // Вестник РАМН. -2007. -№ 2. – С. 17-25.
36. Сазонтова Т.Г. и соавторы. Адаптация к гипоксии и гипероксии предупреждает активацию свободно-радикальных процессов в мозге крыс при физических нагрузках со стрессорной компонентой// Тезисы доклада конф. с межд. уч. «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга», Санкт-Петербург-Колтуши. -2008.-С.116-117.
37. Сазонтова Т.Г., Болотова А.В., Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Стряпко Н.В., Бедарева И.В., Анчишкина Н.А., Архипенко Ю.В. Адаптация к гипоксии и

- гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации (Экспериментально - прикладное исследование) //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2012. - Т. 98, - №6. –С.793-807.
38. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гуморальные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. - № 3. – С. 3-10.
39. Селанин Е. В. Физиология высшей нервной деятельности. Адаптация ее виды и периоды // Общероссийский информационный ресурс. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://human-physiology.ru>
40. Стрелкова Р.Б. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия // Доклады Международной академии проблем гипоксии. Том IV. - М.: «Бумажная галерея», 2005. – С. 232.
41. Стряпко Н.В. Антитоксический эффект предварительной адаптации к гипоксии и гипероксии – роль редокс-сигналикации //Материалы Научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и профилактика -2013», Москва. – 2013.-С.52.
42. Стряпко Н.В. Адаптация к гипоксии и к гипероксии при действии токсикантов в низких дозах: свободно-радикальное окисление и компоненты редокс-сигналикации: Автореферат дисс. канд. мед. наук. – Москва: МГУ им. М. В. Ломоносова, - 2013. – 25с.
43. Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А., Нохрина О.Ю. и др. Оценка поздней фазы ишемического preconditionирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. – 2010. - №61. – С. 30–31.

44. Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность. – 2008. - № 1. – С. 4–10.
45. Эренбург И. В., Горбаченков А. А. Интервальная гипоксическая тренировка: развитие антиангинального эффекта у пациентов с различными функциональными классами стабильной стенокардии // Нур. Med. J. - 1993. - Т. 1 № 2. -С. 12-15.
46. Эренбург И.В., Горбаченков А.А. Интервальные гипоксические «тренировки» при ишемической болезни сердца // Нур. Med. J. - 1993. -Т. 1 №1. - С.13-16.
47. Ainslie P.N., Kolb J.C., Ide K., Poulin M.J. Effects of five nights of normobaric hypoxia on the ventilatory responses to acute hypoxia and hypercapnia //Respir. Physiol. Neurobiol. – 2003. – 138.– С. 193–204.
48. Ainslie P.N., Barach A., Cummings K., Murrell C., Hamlin M. Cardio-respiratory and cerebrovascular responses to acute poikilokapnic hypoxia following intermittent and continuous exposure to hypoxia in humans // J. Appl. Physiol. – 2007. - 102:1953-1961.
49. Anderson J.D., Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardio-protection //High Alt. Med Biol. – 2011. - № 12(1). –С.45-55.
50. Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Tkatchouk E.N., Meerson F.Z. Adaptation to continuous and intermittent hypoxia: role of the active oxygen-dependent system // “Adaptation Biology and Medicine (Vol.1 Subcellular Basis)” (Eds.

- B.K. Sharma et al.) New Dehli, Narosa Publishing House: 251-259. 1997-3-5. 97.
- 51.Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Glazachev O.S., Platonenko V.I. Adaptation to interval hypoxia-hyperoxia improves exercise tolerance in professional athletes: experimental substantiation and applied approbation // European Scientific Journal. – 2014. - №18. - C.135-154.
- 52.Banfi G. Reticulocytes in sports medicine// Sports Med. – 2008. - № 38(3). – C.187-211.
- 53.Bassovich S.N. The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders //Bioscience Trends. – 2010. - № 4(6). – C.288-296.
- 54.Belyavsky N.N., Kuznetsov V.I., Likhachev S.A. Model of treatment and prevention of transient cerebral ischemic attacks with the use of intermittent normobaric hypoxic therapy // Guidelines, Minsk. - 2002. - No. 6–0102.
- 55.Berglund B. High-Altitude Training: Aspects of Haematological Adaptation// Sports Medicine. - 1992. - № 14(5) - P. 289-303.
- 56.Bernardi L., Passino C., Serebrovskayab T., Appenzeller O.Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training //Eur. Heart J. – 2001. - № 22. – P.879–887.
- 57.Boden W.E. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N Engl. J Med. 2007. Vol. 356. P. 1503.

58. Bolli R., Li Q.H., Tang X.L. et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application-gene therapy // Heart. Fail. Rev. – 2007. - № 12.– P. 189.
59. Bonetti D.L., Hopkins W.G., Kilding A.E. High-intensity kayak performance after adaptation to intermittent hypoxia//Int. J. Sports Physiol. Perform. -2006. - № 1(3). – P.246-60.
60. Bartscher M., Pachinger O., Ehrenbourg I., et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease // Int. J. Cardiol. – 2004. - № 96. – C.247-254.
61. Bartscher M, Haider T, Domej W et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD //Respir. Physiol. Neurobiol. – 2009. - № 165. – P.97–103.
62. Bartscher M., Gatterer H., Szubski C., Pierantozzi E., Faulhaber V. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD // Sleep Breath 2009; Publ. Med PMID: 19688232-18.
63. Burtcher M., Mairer K., Wille M., Gatterer H., Ruedl G., Faulhaber M. Short-term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe?// Sleep and Breathing. - 2012. - № 16(2).– P.435-442.
64. Calbet J.A., Robach P., Lundby C. The exercising heart at altitude // Cell Mol. Life Sci. - 2009;66(22):3601-13.
65. Ciulla M.M, Cortiana M., Silvestris I. et al. Effects of simulated altitude (normobaric hypoxia) on cardio-respiratory parameters and circulating endothelial precursors in healthy subjects //Respir. Res. -2007;8:58.

- 66.Clanton TL, Klawitter PF. Adaptive responses of skeletal muscle to intermittent hypoxia: the known and the unknown // J. Appl. Physiol. - 2001; 90: 2476-87.
- 67.Consolazio C.F., Nelson R.A., Matoush L.O., Hansen J.E. Energy metabolism at high altitude (3,475 m) // J. Appl. Physiol. -1966: 21: 1732–1740.
- 68.Cornolo J., Brugiaux J. V., Macarlupu J.-L.,et al. Autonomic Adaptations in Andean Trained Participants to a 4220-m Altitude Marathon// Medicine & Science in Sports & Exercise. -2005; 37(12):2148-2153.
- 69.Dill D.B., Myhre L.G., Phillips E.E., Brown D.K. Work capacity in acute exposures to altitude// J. Appl. Physiol. -1966: 21: 1168–1176.
- 70.DoninaZh.A., Lavrova I.N., Tikhonov M.A. Effects of intermittent hypoxic training on orthostatic reactions of the cardiorespiratory system // Bull Exp. Biol. Med. -2008;145(6):661-4.
- 71.Ebrahim Z., Yellon D.M., Baxter G.F. Ischemic preconditioning is lost in aging hypertensive rat heart: independent effects of aging and longstanding hypertension // Exp. Gerontol. - 2007. - Vol.42. - P.807-814.
- 72.Elchaninova S.A., Korenyack N.A, Smagina I.V., Pinegin L.Ye, Varshavsky B.Ya. Intermittent hypoxia in the treatment of discirculatory encephalopathy // Neurology and Psychiatry J. -2002. - Vol.11. - P. 29-32.
- 73.Favier R., Spielvogel H., Desplanches D., et al. Maximal exercise performance in chronic hypoxia and acute normoxia in high altitude natives // J. Appl. Physiol. -1995: 78: 1868–1874.

- 74.Foster G.E, McKenzie D.C., Milsom W.K., Sheel A.W. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia// J. Physiol.-2005: 567:689–699
- 75.Frese F., Friedmann-Bette B. Effects of Repetitive Training at Low Altitude on Erythropoiesis in 400 and 800 m Runners // Int. J. Sports Med. -2010. – P.18-38.
- 76.Friedmann B., Frese F., Menold E., Kauper F., Jost J., Bärtsch P. Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite juniorswimmers // Br. J. Sports Med. -2005;39(3):148-53.
- 77.Frässdorf J., Huhn R., Niersmann C., Weber N.C. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K(Ca) channels // Can. J. Anaesth. - 2010. - Vol. 57. - P. 767-773.
- 78.Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. BARI 2D A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2503–2515.
- 79.Gavenauskas B.L., Mankovska I.N., Nosar V.I. Influence of endurance training connected with intermittent hypoxia on muscle tissue // Medicine & Science in Sports& Exercise. -2009; V41: p.142.
- 80.Glazachev O. S., Pozdnyakov Yu., Urinskiy A., Dudnik E. Interval normobaric hypoxic-hyperoxic training increases exercise tolerance in patients with coronary artery disease // European Journal of Preventive Cardiology 2013 – V. 20 - Supplement 1: Euro-Prevent Congress Abstracts. – S1097 – 629.
- 81.Glazachev O.S., Zvenigorodskaya L.A. Mischenkova T.V. et al. Combination hypo- and hyperoxic training in obesity associated psychosomatic disorders

- treatment and prevention// 17th European Congress on Obesity: Proceedings. - Amsterdam, 2009. – P.92-93.
- 82.Glazachev O.S., Pozdnyakov Yu., Urinskiy A., Platonenko A., Spirina G. Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia as cardio-protective technology in patients with coronary artery disease // EuroPREvent2012: European Congress on Preventive Cardiology. – Abstract Book. -Dublin, Ireland, 2012; 19 (S.1. S55): 342.
83. Glazachev OS, Zvenigorodskaya LA, Mischenkova TV. Metabolic risk-markers and gut hormones in subjects with Metabolic Syndrome: modulation by passive hypoxic preconditioning // Second EASO Björntorp Symposium “Neuroendocrine influence on the metabolic syndrome”: Abstract Book. - Gutenberg, Sweden, 2011. -P.24.
- 84.Gonchar O., Mankovskaya I. Moderate hypoxia/hyperoxia attenuates acute hypoxia-induced oxidative damage and improves antioxidant defense in lung mitochondri //Acta Physiol. Hung. -2012; 99(4): 436-46.
- 85.Green H., Roy B., Grant S., et al. Downregulation in muscle Na⁺/K⁺-ATPase following a 21-day expedition to 6194 m // J. Appl. Physiol. -2000: 88: 634–640.
- 86.Haider T., Casucci G., Linser T. et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease // J. Hypertens. -2009: 27(8):1648–1654.
87. Haufe S., Wiesner S., Engeli S., Luft F. C., Jordan J. Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human // Medicine & Science in Sports &Exercise. -2008. – Vol. 40. – P.1939-1944.

- 88.Hoppeler H., Klossner S., Vogt M. Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue //Scand. J. Med. Sci. Sports. -2008;18Suppl. 1:38-49.
- 89.Hueb W., Lopes N. H., Gersh B. J. et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1082–1089.
- 90.Ignatenko G.A. Modern-day potentials of adaptive medicine // Clinical Medicine. -2008; - №11(1): -P.56–57.
- 91.Ishchuk V. Safety and efficacy of intermittent normobaric hypoxia training in elderly patients with ischemic heart disease // J. Ukrain Acad. Med. Sci.-2007; 13: 374-384-41.
- 92.Ischuk V., Shatilo V. Intermittent normobaric hypoxia trainings recommendation for elderly ischemic heart disease patients //Krovoobig. ta Gemostaz. -2007. - Vol 1.–P.49-53.
- 93.Kloner R.A, Rezkalla S.H. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology// Cardiovasc. Res.-2006; 70(2): 297-307.
- 94.Kondrykinskaya I.I., Tkachuk E.N., Erenburg I.V., Gorbachenkov A.A., Lyapkov B.G. Influence of interval hypoxic training on lipid interchange of patients with primary hypercholesterolemia // Hyp. Med. J. -1993. Vol. 1. No. 2. P. 16-21.
- 95.Krivoschekov S.I., Tszo N., Neshumova T.V., Kuzovleva T.S., Kuznetsov O.M. Influence of ten sessions of interval hypoxic training on effectiveness of respiratory metabolism and the lipid level in blood of patients with angina in health resort treatment // Hyp. Med. 1996. Vol. 4. No. 1. P. 14-15.

96. Kupper T., Miledge J., Hiilerbrandt D., et al. Work in hypoxic conditions- consensus statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA Med.Com) // The Ann. Occup. Hyg. - 2011. - Vol. 55, No. 4:369-386.
97. Kuznetsov V., Belyavsky N. Mechanisms of the therapeutic action of intermittent hypoxic training in patients suffering from transient ischemia attacks on the background of arterial hypertension and cerebral atherosclerosis // Reports of International Academy of Hypoxia Problems. -2005. -Vol 4. -P. 48-54.
98. Lange R., Ingwall J., Hale S.L., Alker K.J. et al. Preservation of high – energy phosphates by verapamil in reperfused myocardium // Circulation. -1984. -№ 70. –P.734-741.
99. Lecoultre V., Boss A., Tappy L., et al. Training in hypoxia fails to further enhance endurance performance and lactate clearance in well-trained men and impairs glucose metabolism during prolonged exercise // Exp. Physiol. -2010; 95(2):315-30.
100. Lundby C., Nielsen T.K., Dela F., Damsgaard R. The influence of intermittent altitude exposure to 4.100 m on exercise capacity and blood variables // Scand. J. Med. Sci. Sports. -2005. - № 15. – P.182–187.
101. Lundby C., Calbet J. A. L., Sander M., et al. Exercise economy does not change after acclimatization to moderate to very high altitude//Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. -2006; v17: p. 281-291.
102. Lyamina N.P., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes

- nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension // J. Hypertens. - 2011. - Nov;29(11):2265-72.
103. Lyapkov B.G., Kondrykinskaya I.I., Erenburg I.V., Gorbachenkov A.A. About mechanisms of influence of interval hypoxic training on cholesterol and triglyceride exchange in primary hypercholesterolemia // Hyp. Med. J. - 1993. - Vol.1. - No. 4. - P. 12-14.
 104. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Kopaladze R.A. Development of resistance of an organism under various conditions of hypoxic preconditioning: role of the hypoxic period and reoxygenation // Bull. Exp. Biol. Med. -2009; 147:4: 400–404.
 105. Lu Xh., Ran K., Xu Jm. Preconditioning of morphine protects rabbit myocardium from ischemia-reperfusion injury // Zhejiang Da XueXueBao Yi Xue Ban. - 2009; 8:399–403.
 106. Mackenzie R.W., Watt P.W, Maxwell N.S. Acute normobaric hypoxia stimulates erythropoietin release // High Alt. Med. Biol. -2008; 9(1):28-37.
 107. Maher J.T., Jones L.G., Hartley L.H. Effects of high-altitude exposure on submaximal endurance capacity of men // J. Appl. Physiol. -1974; 37: 895–898.
 108. Mason S., Johnson R.S. The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle // Adv. Exp. Med. Biol. -2007;618:229-44.
 109. Mason S.D., Rundqvist H., Papandreou I., et al. HIF-1alpha in endurance training: suppression of oxidative metabolism // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. -2007;293(5):R2059-69.

110. Maulik N., Yoshida T., Das D. K. Regulation of cardiomyocyte apoptosis in ischemic reperfused mouse heart by glutathione peroxidase // Mol. Cell Biochem. -1999; 196: 13–21.
111. Mazzeo R.S. Physiological responses to exercise at altitude: an update//Sports Med. -2008;38(1):1-8.
112. Meerson F.Z., Malyshev Y.I., Zamotrinsky A.V. Differences in adaptive stabilisation of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp70 isoforms //Mol. Cell. Biochem. - 1992;111: 87–95.
113. Melissa L., MacDougall J. D., Tarnopolsky M. A., Cipriano N., Grinn H. J. Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions // Medicine & Science in Sports & Exercise.-1997; 29(2):238-243.
114. MeyerK., SchipkeJ. D. Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart //Thorac. Cardiovasc.Surg. – 2008. - № 56. – P.379–85.
115. Millet G.P., Roels B., Schmitt L., Woorons X., Richalet J.P. Combining Hypoxic Methods for Peak Performance// Sports Medicine. – 2010.– Vol. 40. - P. 1-25.
116. Mounier R., Pialoux V., Schmitt L., et al. Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes //Eur. J. Appl. Physiol. - 2009;106(5):713-20.
117. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. -1986; 5:1124-36.

118. Mukhin I. Antihypertensive effectiveness of intermittent normobaric hypoxia therapy at the nephrogenic arterial hypertension in patients with chronic glomerulonephritis // *Krovobig ta Gemostaz*. -2007. - Vol 1. –P.19-24.
119. Neya M., Enoki T., Kumai Y., Sugoh T., Kawahara T. The effects of nightly normobaric hypoxia and high intensity training under intermittent normobaric hypoxia on running economy and hemoglobin mass // *J. Appl. Physiol.* - 2007;103(3):828-34.
120. Padilla J., Hamilton S.A., Lundgren E.A., McKenzie J.M., Mickleborough T.D. Exercise training in normobaric hypoxia: is carbonic anhydrase III the best marker of hypoxia?// *J. Appl. Physiol.* -2007. -103(2):730-2.
121. Pescador N., Villar D., Cifuentes D., et al. Hypoxia promotes glycogen accumulation through hypoxia inducible factor (HIF)-mediated induction of glycogen synthase // *PLoS One*. -2010. -5(3):e9644.
122. Pilar Valle M., García-Godos F., Woolcott O.O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia// *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2006. -№13(1). –P.69–74.
123. Prysiashna O.D., Kotsiuruba A.V., Talanov S.O., Sahach V.F. Normalizing effect of intermittent hypoxic training on the function of endothelium in experimental diabetes mellitus // *Fiziol. Zh.* -2007. - № 53(2). –P.3-7.
124. Ranković G., Radovanović D. Physiological aspects of altitude training and the use of altitude simulators// *Srp. Arh.Celok. Lek.* -2005.-133(5-6):307-11.
125. Robach P., Schmitt L., Brugniaux J.V., et al. Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highlytrained swimmers // *Eur. J. Appl. Physiol.* -2006. -96(4):423-33.

126. Rodriguez F.A., Ventura J.L., Casas M., et al. Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia // Eur. J. Appl. Physiol. -2002: 82: 170–177.
127. Roels B., Thomas C., Bentley D.J., et al. Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers// J. Appl Physiol. -2007. -№ 102(1). –P.79-86.
128. Sadigh B., Quintana M., Sylvén C., Berglund M. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // Cardiovasc. Ultrasound. - 2010. -Vol. 7. - P. 52.
129. Saunders P.U., Pyne D.B., Gore C.J. Endurance training at altitude // High Alt Med Biol. -2009;10(2):135-48.
130. Sazontova T.G., Arkhipenko Yu.V., Meerson F.Z. Adaptation to intermittent hypoxia and PUFA n-3-enriched diet as cardioprotective tools increasing the resistance of the myocardial sarcoplasmic reticulum Ca-transport system to free radical oxidation // Bull. Exp. Biol. Med. -1995. -Vol. 120. -№ 7. –P.42–45.
131. Sazontova T., Arkhipenko Y. Intermittent hypoxia in resistance of cardiac membrane structures: role of reactive oxygen species and redox-signalling. Intermittent Hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications / Eds. L.Xi and T.Serebrovskaya // Nova Science Publishers.-2011: 113-150.
132. Sazontova T.G., Bolotova A.V., Kostin N.V. Hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), HSPs, antioxidant enzymes and membrane resistance to ROS in endurance exercise performance after adaptive hypoxic preconditioning//Adaptation biology and medicine/ Narosa Publishing House New Delhi.-2011. -Vol.6. – P.161-179.

133. Tin'kov A. N., Aksenov V. A. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Heart Disease Patients // High Altitude Medicine & Biology. -2002. – Vol. 3. -№ 3. - P. 277 – 282.
134. Xu Z.D., Jin M., He W.X. Remifentanyl preconditioning lowers cardiac troponin I levels in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. - 2009.-Vol. 29. - P. 1554-1556.
135. Zhukova A.G., Sazontova T.G. Heme oxygenase: function, regulation, biological role // Hypoxia Med. J. - 2004. - №3. - P.30-43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД–артериальное давление

АГ–артериальная гипертензия

АП – анаэробный порог

АКШ –аорто-коронарное шунтирование

АФК– активные формы кислорода

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое ртериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГТ – интервальные гипоксические тренировки

ИГГТ – интервальные гипоксические-гипероксические тренировки

ИНГТ – интервальные нормобарические гипоксические тренировки

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронарная ангиография

КЖ – качество жизни

КШ - коронарное шунтирование

ЛДФ – лазерная доплеровская флуометрия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОП –окклюзионная проба

ОХ – общий холестерин

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СОД - супероксиддисмутаза

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТФН – толерантность к физическим нагрузкам

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЧКВ – чрескожное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭКГ – электрокардиограмма

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение №1.

SeattleAnginaQuestionnaire

Опросник SeattleAnginaQuestionnaire (SAQ) состоит из 19 вопросов относительно состояния испытуемого, которые разделяются на 5 шкал, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС: □ шкала ограничений физических нагрузок PL (Physical limitation), □ шкала стабильности приступов AS (Angina stability), □ шкала частоты приступов AF (Angina frequency), □ шкала удовлетворенности лечением TS (Treatment satisfaction), □ шкала отношения к болезни DP (Disease perception). Шкале ограничений физических нагрузок соответствуют первые 9 вопросов опросника. Шкале стабильности приступов соответствует один 10 вопрос опросника. Шкале частоты приступов соответствуют 11 и 12 вопросы опросника. Шкале удовлетворенности лечением соответствуют 13-16 вопросы опросника. Наконец, шкале отношения к болезни соответствуют 17-19 вопросы опросника. Опросник заполняется самостоятельно пациентом, который отмечает соответствующие его состоянию ответы напротив каждого вопроса в таблице. Ниже представлен список видов деятельности, которые люди обычно совершают в течение дня. И хотя для некоторых пациентов, страдающих сразу несколькими заболеваниями, будет трудно определить, чем именно ограничивается их деятельность, мы просим Вас просмотреть весь список и отметить ту степень ограничения, которая связана с болью в грудной клетке, стеснением в грудной клетке и стенокардией (сердечной болью) за последние 4 недели:

Расчеты по Сиэтловскому опроснику 1. Качество жизни по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в %, причем 0% соответствует самое

плохое качество жизни, а 100% - самое хорошее. 2. Каждый из вопросов, соответствующих какой-либо из пяти шкал, вносит в эту шкалу равный вклад. 3. Из приведенных 4 пунктов вытекают следующие формулы вычисления всех шкал качества жизни пациента в случае, если опросник полностью и правильно заполнен пациентом, то есть на все вопросы опросника получен точный ответ:

$$PL=100\%*(Q1+Q2+Q3+Q4+Q5+Q6+Q7+Q8+Q9-9)/45 \quad AS=100\%*(Q10-1)/4$$

$$AF=100\%*(Q11+Q12-2)/10 \quad TS=25\%*(Q13-1)/5+75\%*(Q14+Q15+Q16-3)/12$$

$$DP=100\%*(Q17+Q18+Q19-3)/12$$

(здесь Q_n – код ответ пациента на вопрос с номером n. Эти коды ответов приведены ниже).

Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1995;25(2):333-41.

ФИО врача _____
ФИО пациента _____ Дата заполнения _____

СИЭТЛСКИЙ ОПРОСНИК ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ

1. Ниже представлен список видов деятельности, которые люди совершают в течение дня. И хотя для некоторых людей, страдающих сразу от нескольких заболеваний, будет трудно определить, чем именно ограничивается их деятельность, мы просим Вас просмотреть весь список и отметить ту степень ограничения, которая связана с болью, стеснением в грудной клетке, стенокардией (сердечной болью) **за последние 4 недели**:

Поставьте крестик (X) в одной из клеток каждой строчки

[illegible]

2. Как часто при **максимальной** для Вас физической нагрузке **по сравнению с тем, что было 4 недели назад**, возникает боль, стеснение в грудной клетке или стенокардия (сердечная боль)?

Гораздо чаще	Несколько чаще	С той же частотой	Несколько реже	Гораздо реже
☐	☐	☐	☐	☐

3. Как часто за последние 4 недели у Вас в среднем возникали приступы стенокардии, боли, стеснения в грудной клетке?

4 и более раз в день	1-3 раза в день	3 раза в неделю и чаще, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Реже чем раз в неделю	За последние 4 недели не возникали
☐	☐	☐	☐	☐	☐

4. Как часто за последние 4 недели Вам приходилось для снятия приступа стенокардии, боли, стеснения в грудной клетке принимать нитроглицерин (таблетки, дозы спрея)?

4 и более раз в день	1-3 раза в день	3 раза в неделю и чаще, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Реже чем раз в неделю	За последние 4 недели не возникали
☐	☐	☐	☐	☐	☐

5. Насколько сильно Вас беспокоит необходимость принимать лекарства по поводу стенокардии, боли, стеснения в грудной клетке?

Очень сильно	Ощутимо	Мешает незначительно	1-2 раза в неделю	Реже чем раз в неделю	За последние 4 недели не возникали
☐	☐	☐	☐	☐	☐

6. Удовлетворены ли Вы теми усилиями, которые предпринимаются для того, чтобы избавить Вас от стенокардии, боли, стеснения в грудной клетке?

Нет	В общем нет	Удовлетворен отчасти	В общем да	Полностью удовлетворен
☐	☐	☐	☐	☐

7. Удовлетворены ли Вы теми объяснениями, которые дает Вам врач по поводу стенокардии, боли, стеснения в грудной клетке, от которых Вы страдаете?

Нет	В общем нет	Удовлетворен отчасти	В общем да	Полностью удовлетворен
☐	☐	☐	☐	☐

8. Удовлетворены ли Вы тем лечением, которое назначено Вам по поводу стенокардии, боли, стеснения в грудной клетке?

Нет	В общем нет	Удовлетворен отчасти	В общем да	Полностью удовлетворен
☐	☐	☐	☐	☐

9. Как сильно стенокардия, боли, стеснение в грудной клетке в последние 4 недели мешали Вам получать удовольствие от жизни?

Очень сильно	Достаточно сильно	Не очень сильно	Слегка	Совсем не мешали
☐	☐	☐	☐	☐

ПРИЛОЖЕНИЕ №2.

Опросник качества жизни SF-36.

ОПРОСНИК SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная
МЦИКЖ).

Ф. и. о.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

Отличное 1

Очень хорошее 2

Хорошее 3

Посредственное 4

Плохое 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад 1

Несколько лучше, чем год назад 2

Примерно так же, как год назад 3

Несколько хуже, чем год назад 4

Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2

В. Вы были ограничены в выполнениикакого-либо <i>определенного вида</i> работыили другой деятельности.	1	2
---	---	---

Г. Были <i>трудности</i> при выполнениисвоей работы или других дел (например, они потребовали дополнительныхусилий).	1	2
--	---	---

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6.Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешало.....	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно.....	5

7.Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а) 1
- Очень слабую 2
- Слабую 3
- Умеренную 4
- Сильную 5
- Очень сильную.....6

8.В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала..... 1
- Немного..... 2
- Умеренно 3
- Сильно..... 4
- Очень сильно 5

9.Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

Все время 1

Большую часть времени 2

Иногда 3

Редко 4

Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Опре- деленно верно	В основ- ном верно	Не знаю	В основ- ном не- верно	Опреде- ленно не- верно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы).

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF).	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP).	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8

Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (МН)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений. Формула вычисления значений: $[(\text{реальное значение показателя}) - (\text{минимально возможное значение показателя})] : (\text{возможный диапазон значений}) * 100$

Требования к представлению результатов:

1. указание числа наблюдений для каждого признака;
2. описательная статистика – $M \pm SD$, Me (LQ; UQ), % (n/N);
3. точность результатов (оценки, P); ДИ (для основных результатов исследования) и P;
4. указание на использованные статистические методы (параметрические и непараметрические) и статистические пакеты.

Рекомендуемые статистические пакеты для обработки результатов – StatSoft Statistica v.6.0, SPSS 9.0.

ПРИЛОЖЕНИЕ №3. Госпитальный опросник тревоги и депрессии.

A		Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕНИЕ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ.
3		все время
2		часто
1		время от времени, иногда
0		совсем не испытываю
D		ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО
0		определенно, это так
1		наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так
3		это совсем не так
A		Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ

	3	определенно это так, и страх очень сильный
	2	да, это так, но страх не очень сильный
	1	иногда, но это меня не беспокоит
	0	совсем не испытываю
D		Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ
	0	определенно, это так
	1	наверное это так
	2	лишь в очень малой степени это так
	3	совсем не способен
A		БЕСПОКОЙНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ
	3	постоянно
	2	большую часть времени
	1	время от времени, и не так часто
	0	только иногда
D		Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ
	3	совсем не испытываю
	2	очень редко
	1	иногда
	0	практически все время
A		Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ
	0	определенно, это так
	1	наверное, это так
	2	лишь изредка это так
	3	совсем не могу

D		МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО
	3	практически все время

2		часто
1		иногда
0		совсем нет
A		Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ
0		совсем не испытываю
1		иногда
2		часто
3		очень часто
D		Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ
3		определенно, это так
2		я не уделяю этому столько времени сколько нужно
1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания
0		я слежу за собой так же как и раньше
A		Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ
3		определенно, это так
2		наверное, это так
1		лишь в некоторой степени это так
0		совсем не испытываю
D		Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ
0		точно также, как и обычно
1		да, но не в той степени как раньше
2		значительно меньше, чем обычно
3		совсем не считаю
A		У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ
3		действительно, очень часто
2		довольно часто
1		не так уж часто
0		совсем не бывает
D		Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО- ИЛИ

		ТЕЛЕПРОГРАММЫ
0		часто
1		иногда
2		редко
3		очень редко
		А ТЕПЕРЬ ПРОВЕРЬТЕ, ОТВЕТИЛИ ЛИ ВЫ НА ВСЕ ВОПРОСЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ №4.

Показатели ЭХО-КГ и их нормативные значения

Показатель	Значение показателя	Норма
КДО мл	Конечный диастолический объем	Муж. – 96-157 Жен. – 59-138
КСО мл	Конечный систолический объем	Муж. – 33-68 Жен. – 18-65
ФВ %	Фракция выброса – оценка систолической функции ЛЖ	≥ 55
МЖП	Толщина межжелудочковой перегородки	Не $>1,0$
ТЗСЛЖ	Толщ. Задней стенки левого желудочка	Не $>1,0$
Dp/dt (мм рт.ст./с)	Скорость нарастания давления в ЛЖ в начале систолы - оценка систолической функции ЛЖ	Норма >1200 Умеренная дисфункция 800-1200 Значительная <800
VTI	Интеграл линейной скорости потока выходного тракта ЛЖ в аорту - оценка систолической функции ЛЖ	Не $< 15-18$
VE м/с	Пик.скор. волны E – скорость раннего диастолического наполнения желудочка	70-100
VA м/с	Пик A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ – соответствует систоле предсердий	45-70
E/A	Отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ – оценка диастолической функции ЛЖ	Норма 0,75 – 1,5 I тип нарушения ДФ $< 0,75$ Псевдонормальный тип нарушения 0,75 – 1,5 II тип рестриктивный $>> 1,5$

DT мс	Время замедления потока E – оценка диастолической функции ЛЖ	180 – 210 мс I тип нарушения ДФ >220мс Псевдонормальный тип 150 – 200 мс II тип нарушения ДФ <180мс
ИМПУЛЬСНОВОЛНОВОЙ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕР		
Sm м/с	Скорость систолического смещения митрального фиброзного кольца, уменьшение показателя косвенно свидетельствует о нарушении систолической функции ЛЖ	В норме более 6
Em м/с	Скорость раннего диастолического движения митрального ФК, о нарушении ДФ свидетельствует снижение показателя от нормы	>10
Am м/с	Скорость позднего диастолического движения митрального ФК	
E/Em	Отношение, превышение нормы которого свидетельствует о повышении давления в полости ЛЖ и нарушении ДФ	Норма 10 I тип нарушения ДФ <10 Псевдонормальный тип >10 II тип нарушения ДФ >>10
Спекл-трекинг-ЭХО-КТ – основана на определении скорости движения миокарда при помощи отслеживания акустических маркеров-спеклов, что дает возможность изучения деформационных свойств миокарда. Стрейн (деформация) – изменение длины волокна относительно исходного. Единица измерения – проценты. Положительные значения в случае удлинения сегмента и отрицательное – в случае укорочения. В таблице приведены средние значения.		
GLPSS LAX	Пятикамерная позиция	-18%
A4	4-х камерная позиция	-18%
A2	2-х камерная позиция	-18%
Avg	Глобальная деформация	-18%