

## Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике

### Аннотация

В целях повышения эффективности и переносимости процедур адаптации к интервальной гипоксии предложен метод интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГТ), в котором пациенту предлагают дыхание гипоксической газовой смесью чередовать не нормоксическими, а гипероксическими интервалами, подавая в эти периоды пациенту через маску газовую смесь с содержанием  $O_2$  30...40 %, а переключение в цикле «гипоксия-гипероксия» и дозирование длительности гипоксической и гипероксической фаз осуществляется по принципу биорегулируемой обратной связи – с учетом индивидуальной чувствительности пациента к гипоксии. В пилотных клинических плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность (повышение переносимости физических нагрузок, гипоксической устойчивости, нормализация липидного статуса), безопасность и хорошая переносимость процедур ИГТ, отпускаемых с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Интервальные гипоксические тренировки (ИГТ), или гипокситерапия, – метод немедикаментозного аппаратного лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний, повышения физической работоспособности и аэробных возможностей человека на основе многократной периодической стимуляции механизмов транспорта и утилизации кислорода путем дыхания газовыми смесями со сниженным содержанием кислорода.

В медицине традиционными являются представления о патогенетической роли острой или хронической гипоксии в развитии и прогрессировании ряда заболеваний и их осложнений (кардиоваскулярная, бронхолегочная патология, ожирение и др.) [1], [2]. Вместе с тем экспериментально и клинически доказано, что короткие (5...7 мин) повторяющиеся гипоксические экспозиции с нормоксическими интервалами активируют каскад прямых и перекрестных адаптационных эффектов, повышая устойчивость организма как к гипоксическим состояниям, так и к другим стрессорам, патогенным факторам. Как и при высокогорной акклиматизации, ИГТ активирует комплекс гематологических и негематологических механизмов (ангиогенез; активация гликолитической активности, утилизация липидов, систем антиоксидантной защиты; повышение капилляризации буферной емкости мышц, их лактатной толерантности, биоэнергетической эффективности митохондриальной дыхательной цепи; оптимизация иммунного статуса; снижение симпато-адреналовой реактивности и др.) [3], [4].

ИГТ как один из методов адаптационной медицины более 30 лет успешно используется в практике клинической и реабилитационной, а также спортивной медицины [1]-[3], [5], [6]. Разработаны и уточнены методические рекомендации, показания к применению ИГТ, методики и приборы создания гипоксических газовых смесей, выпускаемые рядом компаний в России и за рубежом. Это барокамеры, гипоксикаторы с мембранными, адсорбционными газоразделителями, ребрисеры [компании-производители «Био-нова», «Климби», «Гипоксия Медикал Академия», «Метакс» (Россия), «Biomedtech» (Австралия), «HYPOXICO Altitude Training Mashines» (США), «Colorado Altitude Training» (США) и др.].

Клинически значимые эффекты ИГТ формируются обычно после 15...20 процедур и сохраняются 1...3 месяца. Однако следует отметить, что их эффективность переменна, зависит от индивидуальной чувствительности пациента к гипоксии (генотипические особенности, степень физической тренированности, возраст, пол), характера и стадии заболевания, состояния функциональных резервов [4], [5]. Предпринимаются попытки повышения эффективности ИГТ путем индивидуального дозирования гипоксии на основе типа реагирования на гипоксический стимул и по результатам нагрузочных проб [4]. В других исследованиях используются индивидуализация режимов терапии на основе «дозного» подхода к гипоксии [7] или комбинированное применение гиперкапнических и гипероксических смесей соответственно в гипоксическую фазу ИГТ и в период реоксигенации и др. [3].

Обычно процедуры ИГТ отпускаются в циклически-фракционном режиме. В этом случае пациенту подают через ротовую маску для произвольного дыхания гипоксическую газовую смесь (ГГС) в течение 5...7 мин, затем 3...5 мин реоксигенации – пациент, сняв маску, дышит атмосферным воздухом. Одна процедура включает в себя 4...8 циклов, длительность циклов регулируется произвольно, на основании эмпирического опыта врача. Степень создаваемой тканевой гипоксии контролируется посредством мониторинга пульсоксиметрическим датчиком ЧСС и насыщения крови кислородом  $SpO_2$ , обычно используют ГГС с 14...11 %  $O_2$ .

Есть ли возможность повысить эффективность ИГТ, сократить курс лечения? Увеличение длительности процедур и их количества (более 25) затратно по времени и, как правило, не приводит к повышению эффективности ИГТ, углублению степени создаваемой гипоксии (уменьшение содержания  $O_2$  ниже 10...11 %) невозможно, поскольку плохо переносится большинством пациентов, сопровождается осложнениями и побочными эффектами.

Наше внимание привлекла возможность повышения эффективности ИГТ чередованием коротких гипоксических экспозиций не нормоксическими, а гипероксическими интервалами, с подачей в эти периоды пациенту через маску газовой смеси с содержанием  $O_2$  30...40 %. При этом переключение в цикле «гипоксия-гипероксия» и дозирование длительности как гипоксической, так и гипероксической фазы предложено осуществлять по принципу биорегулируемой обратной связи.

Известно, что одним из ключевых механизмов запуска адаптивных ответов организма на гипоксию является индукция активных форм кислорода (АФК), запускающих транскрипцию многих регуляторных факторов, процессы антиоксидантной защиты, противовоспалительный потенциал, эффективность утилизации кислорода митохондриями и пр. [8]. Индукция АФК при ИГТ запускается именно в начальный период реоксигенации, но то же самое происходит при оксигенотерапии! Следовательно, совмещение гипоксических и гипероксических (вместо нормоксических) эпизодов при тренировке позволяет усилить АФК-индуцируемый сигнал без побочных эффектов! Экспериментальные и пилотные прикладные исследования показали, что применение такого режима в сравнении с традиционными ИГТ оказывает более выраженные мембран-стабилизирующие эффекты, более существенно и оперативно повышает стрессорную и гипоксическую устойчивость миокарда и мозга, улучшает физическую работоспособность [8], [11].

Сущность предлагаемого способа заключается в индивидуализации дозирования длительности гипоксического (или гипероксического) воздействия, при котором один из физиологических параметров, отражающих гипоксическую устойчивость –  $SpO_2$ , контролируется у пациента и его значения передаются в контролирующее устройство, где сравниваются с предварительно установленным значением индивидуального

минимума, зарегистрированного при предварительном проведении гипоксического теста (ГТ). В случае достижения значения контролируемого показателя индивидуального минимума  $\text{SaO}_2 \min \pm 2\%$  через 1 мин подача гипоксической газовой смеси меняется на гипероксическую, а при восстановлении значений показателя до исходного уровня покоя вновь начинается подача гипоксической газовой смеси.

Методически индивидуальное дозирование процедур осуществляется следующим образом. У пациента в течение 10 мин проводится ГТ-дыхание через маску гипоксической газовой смесью с  $12\% \text{O}_2$  с ежеминутным мониторингом ЧСС и  $\text{SaO}_2$ . Фиксируются исходное  $\text{SaO}_2$ , минимальное значение  $\text{SaO}_2$  и время (минута) его достижения – критерии индивидуальной чувствительности к гипоксии.

Перед процедурой гипокситерапии исходное значение  $\text{SaO}_2$  пациента и значение  $\text{SaO}_2 \min \pm 2\%$  вводятся в контролирующее устройство, а также вводится общая длительность процедуры. Процедура гипокситерапии начинается с подачи через маску гипоксической смеси с  $12\% \text{O}_2$  при мониторинге  $\text{SaO}_2$ . Когда значения  $\text{SaO}_2$  пациента достигают предустановленного индивидуального минимума, включается таймер и по истечении 1 мин газовое распределительное устройство переключается на подачу гипероксической смеси. Фаза восстановления длится до момента, когда значения  $\text{SaO}_2$  повысятся до индивидуального исходного значения состояния покоя (95...98%), после чего вновь происходит переключение распределительного устройства на подачу гипоксической газовой смеси и т. д., до истечения общего времени процедуры.

После прохождения 5...6 процедур проводится повторный ГТ (с  $12\% \text{O}_2$ ); если устойчивость пациента к гипоксии повысилась (степень снижения  $\text{SaO}_2$  составляет менее  $10\%$ ), то проводят ГТ с  $10\% \text{O}_2$ , определяют индивидуальные критерии чувствительности к более интенсивному уровню гипоксии и далее программируют структуру отпускаемых процедур аналогично вышеописанному. При этом пациенту подается уже  $10\% \text{ГГС}$  и отпускается в таком режиме 10 процедур. Всего в курсе 15 процедур, 5 раз в неделю.

Новый способ адаптации к гипоксии получил название биорегулируемых интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ), разработано опытное устройство для его осуществления (рис. 1) [9], [10]. Разработан также опытный образец прибора, реализующего метод ИГГТ – «ReOxy» («AI Mediq S.A.», Люксембург), в котором газовые смеси с заданной концентрацией  $\text{O}_2$  создаются способом короткоциклового адсорбции, а подача их пациенту через маску осуществляется по принципу биорегулирования. В качестве сорбентов используются соединения  $\text{NaX}$ ,  $\text{CaX}$ .



Рис. 1. Внешний вид опытного образца аппарата «ReOxy»

Прибор автоматизирован, и для начала процедуры необходимо лишь задать индивидуальный для пациента уровень десатурации, который должен достигаться в каждой гипоксической фазе процедуры; далее тренировка проводится автономно.

Предложенное опытное устройство для гипоксически-гипероксических тренировок содержит источник давления и дат-

чик расхода, снабжено последовательно подключенными компрессором, используемым в качестве источника давления, модулем газоразделения и вентилем, последовательно соединенным с датчиком расхода, причем в качестве модуля газоразделения используется блок короткоциклового адсорбции, имеющий два выхода для возможности получения гипоксической и гипероксической смесей. Выходы модуля газоразделения соединены с выходными патрубками устройства: один – через вентиль и регистратор расхода, другой – через вакуумный насос, а затем через другой вентиль и регистратор расхода.

На рис. 2 представлена блок-схема опытного устройства для гипокситерапии, чередуемой с гипероксическими паузами. В качестве модуля газоразделения используется блок короткоциклового адсорбции. В состав этого блока входят адсорберы 8 и 9, пневмоклапаны 4 и 5, пневмоклапаны 6 и 7, обратные клапаны 12 и 13 и ограничивающий вентиль 27.

Компрессор 2 подключен к адсорберам 8 и 9 блока короткоциклового адсорбции через накопительный ресивер 3 и пневмоклапаны 4 и 5, между входами адсорберов 8 и 9 установлены пневмоклапаны 6 и 7. К выходу адсорберов подключены обратные клапаны 12 и 13, через которые обогащенная кислородом смесь попадает в накопительный ресивер 14, а также разгрузочные пневмоклапаны 10 и 11. К ресиверу подключены последовательно регулятор давления 15, регулятор расхода 16 и индикатор расхода 17. Клапаны 6 и 7 подключены к вакуумному насосу, с вывода которого отогнана азотом смесь поступает в накопительный ресивер 19. К ресиверу 19 подключены последовательно: регулятор расхода 20 и индикатор расхода 21. Компрессор 2 и вакуумный насос 18 выполнены в одном блоке и приводятся в движение общим двигателем. В непосредственной близости к двигателю размещен вентилятор для обдува двигателя, компрессора и вакуумного насоса, а также для подачи порции свежего воздуха к входному фильтру 1 компрессора. Клапаны 4-7, 10 и 11 управляются по командам, поступающим от блока управления 26. Блок управления состоит из регулируемого таймера, порогового блока и управляющего устройства. Регулируемый таймер формирует и синхронизирует временные интервалы работы клапанов 4-7, 10 и 11 устройства. Пороговый блок регистрирует сигналы, поступающие от датчиков давления 22 и 23, и прерывает действие текущего интервала времени, сформированного регулируемым таймером. Пороги срабатывания порогового блока также могут регулироваться в зависимости от достижения необходимых концентраций. Управляющее устройство усиливает сигнал регулируемого таймера до величины, достаточной для управления клапанами 4-7, 10 и 11.

Регуляторы расхода 16 и 20 служат для выравнивания расхода смеси. Изменение концентрации кислорода в гипо- и гипероксической газовой смеси регулируется изменением времени  $T1$  и  $T3$ , а также изменением порога срабатывания датчиков давления 22 и 23. Предохранительный клапан 28 служит для сбрасывания давления из ресивера 14 при достижении давления в нем более  $0,2 \text{ МПа}$ .

Производительность устройства создания гипоксических и гипероксических газовых смесей – не менее  $25 \text{ л/мин}$ , концентрация кислорода в гипоксической газовой смеси –  $10...14\%$ , в гипероксической –  $30...40\%$ , контролируемые показатели для контроля состояния пациента – ЧСС (диапазон измерений –  $25...240$ , точность  $\pm 3\%$ ) и  $\text{SaO}_2$  (диапазон измерений –  $70...100$ , точность  $\pm 2\%$ ), давление на выходе –  $< 2 \text{ кПа}$ , уровень шума –  $< 50 \text{ дБ}$ .

Выполнен ряд пилотных клинических плацебо-контролируемых исследований, доказывающих безопасность, хорошую переносимость и высокую эффективность нового метода ИГГТ с биорегулируемой подачей газовых смесей пациенту [11]-[13].

Так, применение курса ИГГТ у 35 пациентов с метаболическим синдромом привело к значимому снижению массы тела (в среднем на  $2,5...3,5 \text{ кг}$  за 1 месяц) и сопровождалось нормализацией их эмоционального, вегетативного и биохимического статуса. При анализе показателей комплексной биоимпедансометрии установлено значимое уменьшение процента жировой массы при повышении тощей массы. После курса

процедур у пациентов выявлено достоверное снижение исходно существенно повышенных значений уровня общего холестерина ( $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $p < 0,001$ ), а также липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,0001$ ) [12].

Тренирующие эффекты ИГГТ проявлялись также в устойчивой тенденции к снижению значений диастолического артериального давления покоя, а также в повышении устойчивости к дозированной гипоксии. Так, при повторном проведении ГТ отмечены значимо меньшие прирост ЧСС (ЧССmax) и степень снижения насыщения крови кислородом ( $Sa_{O_2}min$ ). Как итоговый результат увеличилась физическая выносливость пациентов. При повторном тестировании после ИГГТ они проходили достоверно большую дистанцию в сравнении как с исходными данными, так и с результатами выполнения теста 6-минутной ходьбы (6-MWT) пациентами контрольной группы.

В другом исследовании в группе из 40 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) через месяц выполнения 20 процедур ИГГТ отмечено значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам – прирост времени выполнения нагрузки до отказа или появления критериев прекращения пробы на 34,1 % (в контрольной плацебо-группе

на 2,7 %), переносимости физических нагрузок [11]. Если при первом нагрузочном тестировании ангиальные приступы как причина прекращения пробы были выявлены у 11 пациентов, то при повторном выполнении тредмил-теста – лишь у 5 (в контроле – у 4 пациентов как в начале, так и по завершении обследования). Повышение аэробных возможностей и физической выносливости у пациентов с ХИБС сопровождалось снижением массы тела, нормализацией липидемического «профиля», исходно повышенных значений АД, ЧСС покоя, повышением гипоксической устойчивости. В самоотчетах пациенты отмечали также уменьшение числа ишемических атак, одышки при повседневных нагрузках [13].

Важным в прикладном плане представляются результаты оценки переносимости пациентами процедур ИГГТ. Побочные эффекты (одышка, сердцебиение при прохождении первых процедур, головокружение) наблюдались у кардиологических пациентов в единичных случаях, а при небольшом повышении концентрации  $O_2$  субъективно неприятные ощущения и негативные симптомы исчезали. В то же время известно, что при традиционных режимах ИГТ побочные эффекты регистрируются чаще [4].

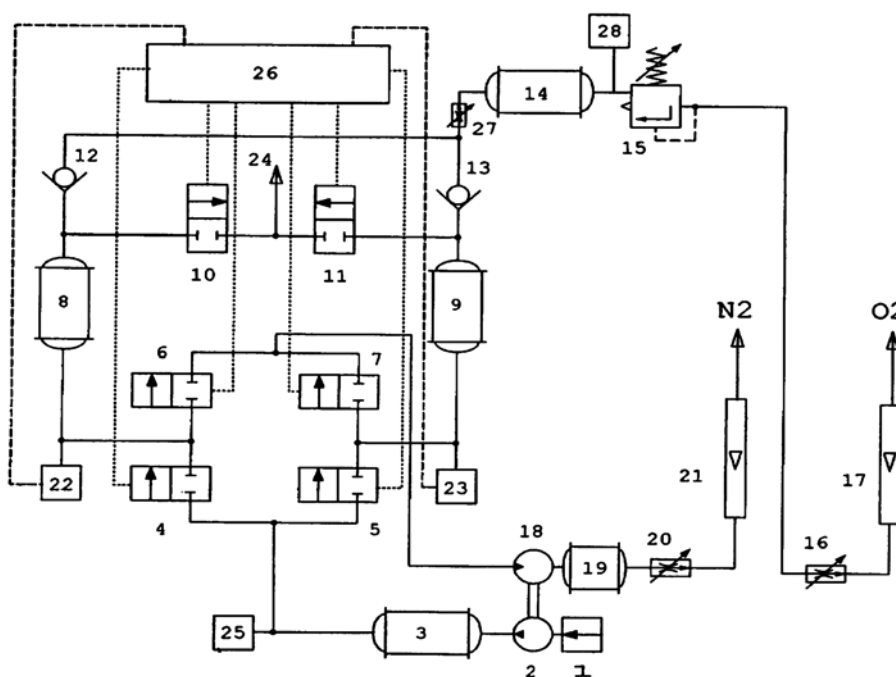


Рис. 2. Блок-схема опытного устройства для интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ)

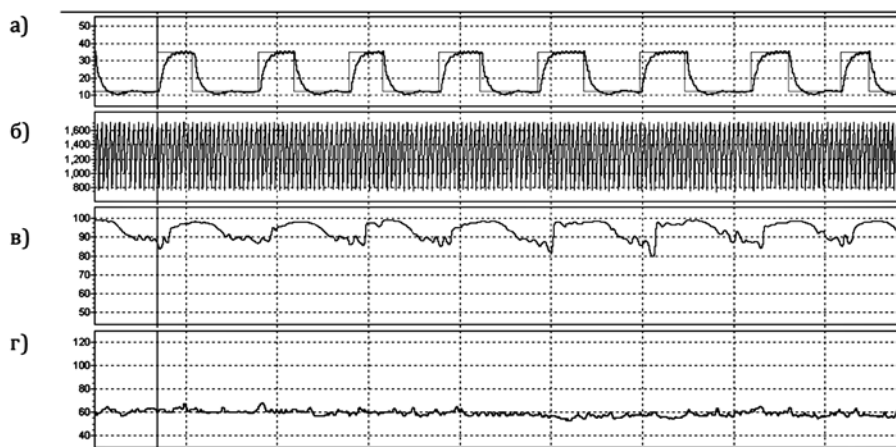


Рис. 3. Образец протокола проведения процедуры ИГГТ у пациента М: а) динамика значений  $O_2$  (%) в подаваемой газовой смеси; б) давления в компрессоре (кПа); в)  $Sa_{O_2}$  (%); г) ЧСС (уд./мин); вертикальный курсор соответствует достижению значения предварительно заданного индивидуального минимума значения  $Sa_{O_2}$  ( $80 \pm 2$  %), после чего подача ГГС автоматически меняется на подачу гипероксической смеси (30 %  $O_2$  – см. верхний график) и происходит восстановление индивидуальных значений  $Sa_{O_2}$  и т. д.

## Заключение

Таким образом, предложенный метод интервальной гипоксически-гипероксической тренировки (ИГГТ) с биорегулируемой подачей газовых смесей существенно повышает эффективность гипоксических тренировок, а его внедрение открывает дополнительные перспективы в расширении средств немедикаментозной реабилитации и профилактики. Режим ИГГТ легко переносится, не сопровождается побочными эффектами и осложнениями, а замена нормоксических пауз гипероксическими позволяет интенсифицировать процесс тренировки, увеличивая получаемую «дозу» гипоксии при сокращении количества отпускаемых процедур. Повышение эффективности способа применения коротких интервалов гипоксии-гипероксии обусловлено увеличением диапазонов концентраций кислорода в гипо- и гипероксических газовых смесях. Опытная эксплуатация устройства доказала его надежность и эффективность.

Дополнительные перспективы предложенный метод и разработанное устройство для гипокситренировок могут иметь в повышении кардиореспираторной выносливости и медицинской реабилитации пациентов и спортсменов с ограниченными возможностями при последовательном сочетании с физическими нагрузками.

### Список литературы:

1. *Serebrovskaya T.V., Manukhina E.B., Smith M.L., Downey H.F., Mallet R.T.* Intermittent hypoxia: Cause of or therapy for systemic hypertension? // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2008. Vol. 6. PP. 627-650.
2. *Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О.* Гипокситерапия. – СПб., 2003. 536 с.
3. *Чижов А.А., Потиевская В.И.* Интервальная нормобарическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни. – М.: Издательство РУДН, 2002. 187 с.
4. *Ищук В.А.* Применение интервальных нормобарических гипоксических тренировок у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // *Украинский кардиологический журнал.* 2011. № 4. С. 12-18.
5. *Burtscher M., Gatterer H., Szubski C., Pierantozzi E., Faulhaber M.* Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD // *Sleep Breath.* 2009. Vol. 2. PP. 29-34.
6. *Spriggs M.* Hypoxic air machines: Performance enhancement through effective training – or cheating? // *J. Med. Ethics.* 2005. Vol. 31. PP. 112-113.

7. *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.
8. *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, 2009. PP. 113-150.
9. *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 20.12.2006 г.
10. *Костин А.И., Глазачев О.С., Платоненко А.В.* Устройство для создания гипоксических и гипероксических смесей / Патент РФ на изобретение № 2414250 от 20.03.2011 г.
11. *Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Болотова А.В., Дудник Е.Н. и др.* Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации (экспериментально-прикладное исследование) // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012. № 6. С. 793-807.
12. *Глазачев О.С., Звенигородская Л.А., Ярцева Л.А., Дудник Е.Н. и др.* Интервальные гипо-гипероксические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 7. С. 51-56.
13. *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. Vol. 19. SUPPL.1. S55. P. 342.

*Олег Станиславович Глазачев,  
д-р мед. наук, профессор,  
кафедра нормальной физиологии,  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,  
г. Москва,  
e-mail: glazachev@mail.ru*

*А.А. Фомин, А.Б. Штейнгауэр, И.В. Родионов, Н.В. Петрова, А.М. Захаревич,  
А.А. Скапцов, А.Н. Грибов*

## Наноструктура покрытий из диоксида титана, модифицированного гидроксиапатитом, на медицинских титановых имплантатах

### Аннотация

В работе исследованы перспективные композиционные биоактивные покрытия из диоксида титана, модифицированного наночастицами гидроксиапатита, полученные на медицинских имплантатах из технически чистого титана VT1-00. Определены морфологические характеристики, закономерности изменения нанометровых показателей кристаллической структуры, механические свойства и биологическая совместимость экспериментальных покрытий титановых имплантатов, полученных комбинированным воздействием процессов оксидирования и поверхностного модифицирования гидроксиапатитом при индукционно-термической обработке.

В медицинской практике металлы, особенно титан (VT1-00, VT1-0) и его сплавы (VT6, VT16), широко используются при изготовлении функциональных элементов чрескостных ортопедических конструкций, эндопротезов крупных суставов и стоматологических имплантационных систем [1]. Особый интерес представляет получение на поверхности таких медикотехнических изделий функциональных биосовместимых покры-

тий, которые улучшают остеоинтеграционные процессы (приживление). Металлическая основа данных конструкций обеспечивает сопротивление механическим нагрузкам распределенного типа, однако при их установке с натягом в подготовленное костное ложе, возникают значительные усилия среза и сдвига. В данных экстремальных условиях уделяется особое внимание механическим характеристикам поверхностного