

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) BY (11) 8459



(13) C1

(46) 2006.08.30

(51)⁷ A 61M 16/10

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

(21) Номер заявки: а 20030456

(22) 2003.05.22

(43) 2004.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный медицинский университет" (BY)

(72) Авторы: Мармыш Геннадий Григорьевич; Зинчук Виктор Владимирович; Бухрис Слим бен Мохамед (BY)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (BY)

(56) Пукач Л.П. и др. // Военно-медицинский журнал, 2002. - Т. 323. - № 2. - С. 30-33.
RU 2071761 C1, 1997.
RU 2190404 C1, 2002.
RU 2162356 C1, 2001.
UA 50579 A, 2002.
UA 51331 A, 2002.
RU 2098022 C1, 1997.
SU 1499236 A1, 1989.
SU 1468542 A1, 1989.

(57)

Способ лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, включающий введение пациенту антиагрегантов, спазмолитиков и проведение гипокситерапии газовой смесью с пониженным содержанием кислорода, отличающийся тем, что гипокситерапию проводят газовой гипоксически-гиперкапнической смесью, содержащей 10-18 об. % кислорода, 1-5 об. % углекислого газа и 81-85 об. % азота, 2 раза в сутки продолжительностью по 50-55 мин в течение 10 дней, при этом в первые 5 дней лечения долю кислорода постепенно уменьшают с 18 об. % до 10 об. %, а долю углекислого газа увеличивают с 1 об. % до 5 об. %.

Изобретение относится к области медицины, а именно к хирургии, и может использоваться для адаптации к гипоксии в системе комплексной терапии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Наиболее близким к предлагаемому является способ лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей путем назначения антиагрегантов и спазмолитиков и проведения гипокситерапии газовой смесью с пониженным до 10-12 об. % содержанием кислорода. (Пукач Л.П. и соавт. О показаниях к гипокситерапии // Военно-медицинский журнал. - 2002. - № 2. - С. 31-32).

Недостатком способа является то, что дыхательная гипоксическая смесь не содержит углекислый газ, поэтому гипоксия тканей уменьшается, но адаптационные механизмы к гипоксии включаются недостаточно.

Задача изобретения - улучшить результаты лечения больных облитерирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей путем ступенчатой адаптации организма к гипоксии.

Поставленная задача решается путем ингаляций газовой гипоксически-гиперкапнической смесью (ГГГС), содержащей кислород 10-18 об. %, углекислый газ 1-5 об. % и

азот 81-85 об. % ежедневно 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. При этом постепенно долю кислорода уменьшают от 18 об. % до 10 об. %, а долю углекислого газа увеличивают от 1 об. % до 5 об. %. Долю азота увеличивают от 81 об. % до 85 об. %. Продолжительность однократной ингаляции 50-55 минут.

Способ осуществляют следующим образом. Больной находится в положении сидя в удобном кресле. Адаптацию к гипоксии осуществляют ежедневно 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Продолжительность однократной ингаляции составляет 50-55 минут. Расход газовой смеси составляет около 10 л в минуту.

Дыхательную газовую гипоксически-гиперкапническую смесь готовят с помощью ротаметрических и эдакционных систем наркозного аппарата, типа "Хирана", в следующих соотношениях (табл. 1).

Таблица 1

**Состав дыхательной газовой смеси при ступенчатой адаптации
к гипоксии предлагаемым способом**

Сроки адаптации	Ингредиенты газовой смеси, %			Продолжительность ингаляций, мин
	O ₂	CO ₂	N ₂	
1-й день	Воздушная смесь			10
	18	1	81	40-45
2-й день	18	1	81	10
	16	2	82	40-45
3-й день	16	2	82	10
	14	3	83	40-45
4-й день	14	3	83	10
	12	4	84	40-45
5-10-й день	12	4	84	10
	10	5	85	40-45

В первый день пациента вначале адаптируют к дыхательной (наркозной) маске, в течение 10 минут больной дышит естественной воздушной смесью. Затем на протяжении 40-45 минут производят ингаляцию газовой смесью, содержащей 18 % кислорода, 1 % углекислоты и 81 % азота.

На второй день в течение 10 минут производят ингаляцию газовой смеси, аналогичной первому дню, а затем в течение 40-45 минут газовой смесью следующего состава: кислород - 16 об. %, углекислый газ - 2 об. %, азот - 82 об. %.

На третий день в течение 10 минут производят ингаляцию газовой смесью соответственно второму дню, а затем 40-45 минут газовой смесью, содержащей 14 % кислорода, 3 % углекислого газа и 83 % азота.

К 5-му дню уровень углекислого газа в газовой смеси доводится до 5 об. %, уровень кислорода снижается до 10 об. %, уровень азота - 85 об. %. И в таком соотношении производят ингаляции в течение 5-10 дней.

Таким образом, ступенчатость адаптации обеспечивается как ежедневным изменением состава газовой смеси, так и тем, что в течение дня предварительно ингаляция начинается с газовой смеси предыдущего дня, что позволяет на 5-10 день совершенно свободно производить ингаляцию газовой смеси, содержащей 10 % кислорода, 5 % углекислого газа и 85 % азота.

Дальнейшее снижение содержания в газовой смеси кислорода и повышения углекислого газа не рекомендуется, так как приводит к развитию неприятных ощущений удушья.

Исследования проводились на больных облитерирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии субкомпенсации регионарного кровотока, что манифестируется соответствующей клинической картиной и снижением кровотока в транспортных

сосудах на 30-50 %. Вдыхание газовой смеси, содержащей небольшое количество CO₂, в первые 2-3 дня больными, как правило, воспринимается без существенного изменения самочувствия. Некоторые пациенты, настроенные исходно на положительный эффект лечения, отмечают после первых сеансов ингаляции чувство легкости, некоторой эйфории. На 4-5 день процесса адаптации к гипоксии все больные отмечают чувство успокоения, прлив бодрости, легкости, что продолжается около 1-1,5 часов после сеанса ингаляции. На 5-6 день исчезает ощущение скованности в области икроножных мышц, появляется чувство легкости при ходьбе, облегчается ходьба по лестнице, существенно увеличивается путь, пройденный больными до появления перемежающейся хромоты. К 8-10 дню адаптации к гипоксии все положительные ощущения достигают наибольшей выраженности. Только у 2-х больных старческого возраста при гиперкапнии в 5-ти объемных % CO₂ в газовой смеси отмечалось стеснение в груди, снижение содержания газовой смеси до 4-х объемных % привело к полному исчезновению неприятных ощущений.

Исследование проведено у 45 больных ОА в стадии субкомпенсации, 22 из них получали стандартную терапию (контрольная группа) и 23, наряду со стандартной терапией проходили курс адаптации к гипоксии по описанному способу (основная группа). Было обнаружено, что ступенчатая адаптация к гипоксии ГГГС у всех обследованных больных ОА в стадии субкомпенсации приводит к увеличению работоспособности мышц нижних конечностей. Положительные субъективные ощущения пациентов подтверждаются объективными данными.

В табл. 2 отражены сроки купирования болевого синдрома и дистанция безболевой ходьбы к моменту выписки больных ОА артерий нижних конечностей в зависимости от метода лечения.

Таблица 2

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	Достоверность
Сроки купирования болевого синдрома (дни)	8,1±1,5	5,14±0,6	p<0,05
Дистанция безболевой ходьбы (м)	261,2±29,9	352,0±34,3	p<0,01

В таблицах 3, 4 отражены показатели велоэргометрии у больных контрольной и основной групп.

Таблица 3

Показатели велоэргометрии у больных контрольной группы в процессе лечения (n = 22)

Сроки исследования	Показатели велоэргометрии при нагрузке 25 Вт (сек)	Достоверность
1-й день	32,4±1,1	P ₁ <0,05
5-й день	35,7±1,1	P ₁ <0,001
10-й день	40,2±1,0	P ₂ <0,01

P₁ - достоверность по сравнению с исходным.

P₂ - достоверность между данными 5-го и 10-го дней лечения.

Как видно из приведенной табл. 3, на 5-й день базового лечения работоспособность мышц нижних конечностей незначительно, но достоверно повысилась на 3,3 сек (исходный показатель 32,4 ± 1,1 сек, на 5-й день - 35,7 ± 1,1 сек, P < 0,05). На 10-й день лечения показатели велоэргометрии значительно возросли (40,2 ± 1,0 сек, P < 0,001). Следует заметить, что на 10-й день работоспособность мышц нижних конечностей существенно повысилась по сравнению с 5-м днем (P < 0,01).

Таблица 4

Показатели велоэргометрии больных основной группы в процессе лечения (n = 23).

Сроки исследования	Показатели велоэргометрии при нагрузке 25 Вт	Достоверность
1-й день, исходные	32,4±1,1	
1-й день после ингаляции	47,3±1,2	P ₁ <0,001
5-й день адаптации	66,2±1,2	P ₁ <0,001
10-й день адаптации	92,2±2,4	P ₁ <0,001
		P ₂ <0,001

P₁ - достоверность с исходным.

P₂ - достоверность между 5-м и 10-м днем адаптации.

Из табл. 4 видно, что у больных ОА, которым выполняли, наряду с базовой терапией, адаптацию к гипоксии, уже в первый день после ингаляции ГГГС величина выполненной работы увеличилась с $32,4 \pm 1,1$ сек до $47,3 \pm 1,2$ сек ($P < 0,001$). На 5-й день адаптации к гипоксии по нашей методике работоспособность возросла практически вдвое ($66,2 \pm 1,2$ сек; $P < 0,001$). На 10-й день комплексной терапии, включавшей ступенчатую адаптацию ГГГС, работоспособность мышц нижних конечностей повысилась почти в 3 раза по сравнению с исходным ($92,2 \pm 2,4$ сек, $P < 0,001$). Изменения работоспособности на 5-й и 10-й дни при адаптации к гипоксии существенно выше, чем в контрольной группе.

Исследовались также изменения параметров напряжения кислорода в тканях голеней больных ОА в процессе адаптации к гипоксии. Исследование содержания O₂ в тканях выполнено на 5-й день (ГГГС: O₂ - 10 %, CO₂ - 5 %, N - 85 %) у 11 больных. Результаты исследования показали, что PO₂ в тканях голени у пациентов ОА в стадии субкомпенсации составляет $64,5 \pm 1,4$ мм рт.ст., в момент ингаляции ГГГС указанного состава через 6-8 минут PO₂ резко снижалось ($34,4 \pm 1,1$ мм рт.ст., $P < 0,001$), однако к концу цикла ингаляции (40-45 минут) PO₂ постепенно повышалось, но не достигало исходных цифр ($49,9 \pm 1,7$ мм рт.ст., $P < 0,01$). Спустя 10-15 минут после окончания ингаляции ГГГС PO₂ значительно увеличивалось ($69,8 \pm 1,3$ мм рт.ст., $P < 0,02$), а в конце курса адаптации PO₂ в тканях голени пациентов возрастало до 70,5 мм рт.ст. ($P < 0,01$). Таким образом, ступенчатая ингаляция ГГГС у больных ОА повышает оксигенацию тканей пораженной конечности, несмотря на то, что сам процесс ингаляции ГГГС сопровождается достоверным снижением PO₂ в тканях. Эти изменения носят системный характер, поскольку выборочные измерения PO₂ в тканях предплечья показали ту же закономерность.

Поскольку адаптация к гипоксии прежде всего реализуется через дыхательную систему, у 14 пациентов, больных ОА в стадии субкомпенсации, были проведены и проанализированы наиболее важные спирографические исследования. Исследования показали, что в процессе адаптации организма к гипоксии жизненная емкость легких (VC) достоверно возрастает. Так, исходный объем VC был равен $3,36 \pm 0,3$ л, на 10-й день адаптации - $4,26 \pm 0,3$ л ($P < 0,01$). При этом у всех 14 обследованных пациентов VC увеличился от 0,16 до 2,93 л. Исходная форсированная жизненная емкость легких (FVC) у обследованных пациентов оказалась в среднем равна $3,58 \pm 0,2$ л. На 10-й день адаптации к гипоксии она возросла у всех больных и стала равной $4,97 \pm 0,2$ л ($P < 0,001$). Таким образом, форсированная жизненная емкость легких возросла на 1,49 л, в то время как жизненная емкость на 0,9 л, т.е. в организме возрастают резервные респираторные функции.

Показатели спирографических исследований свидетельствуют о том, что система дыхания принимает активное участие в адаптации к гипоксии, создавая резерв респираторной функции. Об этом свидетельствует также контрольная пауза с задержкой дыхания на выдохе. В процессе 10-дневной ступенчатой адаптации ГГГС контрольная пауза закономерно увеличивается на 1/5 исходной величины.

Для исследования параметров гемодинамики 13 пациентам выполнена тетраполярная реография до и после адаптации к гипоксии. Анализу подвергнуто 3 основных гемодинамических показателя: объем циркулирующей крови (ОЦК, л), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин) и удельное периферическое сопротивление (УПС, дин. с/см³).

Исследования показали, что адаптация к гипоксии с помощью ступенчатой ГГГС приводит к выраженному увеличению ОЦК (исходный объем - $4,13 \pm 0,2$ л, 10-й день адаптации - $5,09 \pm 0,2$, Р < 0,001). У всех обследованных имело место увеличение ОЦК от 0,30 до 2,2 л, в среднем ОЦК увеличивалось практически на один литр.

Исходный МОК у больных ОА существенно не отличался от нормальных показателей, находясь у верхней границы (норма 4,0-6,0 л/мин, у больных ОА - $6,25 \pm 0,25$ л/мин, Р > 0,5). После адаптации к гипоксии на 10-й день МОК увеличился почти на 1,5 л/мин и составил $7,71 \pm 0,25$ л/мин (Р < 0,001). Таким образом, адаптация к гипоксии путем ступенчатой ингаляции ГГГС существенно улучшает эффективность функционирования прежде всего сердечной деятельности.

УПС у обследованных пациентов составило $3737,2 \pm 418,0$ дин.с/см³, что является достоверно выше нормы (2600 ± 120 дин.с/см³, Р < 0,05). Адаптация к гипоксии ГГГС приводит к существенному снижению УПС ($2189 \pm 418,0$ дин.с/см³, Р < 0,001), это свидетельствует о закономерном снижении тонуса резистивных сосудов и улучшении микроциркуляции тканей.

Проведено также сравнение изменения показателей кислородтранспортной функции крови у больных ОА в процессе стандартного лечения и адаптации к гипоксии. У больных ОА, у которых применялись стандартные методы лечения, в результате терапевтического воздействия напряжение О₂ не изменялось в течение 10 дней эксперимента, в то время как напряжение СО₂ несколько снижалось на 5-е сутки лечения и оставалось без изменения в течение последующих 5 дней. Показатели РН и содержание Нв в периферической крови в процессе стандартного лечения осталась без существенных изменений на протяжении всего курса лечения. При этом анализ показателей кислородтранспортной функции в крови свидетельствует о том, что при стандартном методе лечения больных ОА в стадии субкомпенсации наблюдаются положительные сдвиги в оксигенации тканей, это подтверждается снижением сродства гемоглобина к кислороду, уменьшением в венозной крови метгемоглобина и достоверным снижением дефицита буферных оснований.

Анализ данных изменений кислородтранспортной функции крови у больных ОА при адаптации к гипоксии на фоне стандартного лечения показывает, что динамика изменений газотранспортной функции крови имеет сходную направленность с данными контрольной группы, однако при адаптации к гипоксии изменения многих показателей носят более выраженный достоверный характер.

Так, к концу адаптации к гипоксии имеет место существенное увеличение p_{50} как стандартного (исходная величина - $25,45 \pm 0,42$ мм рт.ст.; на 10-й день - $26,86 \pm 0,30$ мм рт.ст., Р < 0,01), так и реального (исходная величина - $27,88 \pm 0,38$ мм рт.ст; на 10-й день $29,66 \pm 0,40$ мм рт.ст., Р < 0,01), что свидетельствует о снижении сродства оксигемоглобина к О₂, а это способствует улучшению условий оксигенации крови. Указанные изменения наступают уже на 5-й день адаптации к гипоксии, поскольку данные 10-го дня существенно не отличаются от предыдущего исследования. Снижение сродства оксигемоглобина к кислороду при адаптации к гипоксии является компенсаторно-приспособительной реакцией. Адаптация к гипоксии сопровождается выраженным снижением в венозной крови содержания метгемоглобина (исходный уровень - $0,45 \pm 0,08$ г/л; на 10 день - $0,25 \pm 0,04$ г/л, Р < 0,02), что несколько повышает содержание гемоглобина в крови и соответственно улучшает оксигенацию тканей (исходный уровень Нв не составлял $133,6 \pm 1,31$ г/л, на 10-й день - $135,8 \pm 1,20$ г/л, Р < 0,1).

У больных ОА, подвергавшихся адаптации к гипоксии, наблюдались более значимые достоверные сдвиги показателей избытка буферных оснований, дефицита буферных осно-

ваний и концентрации стандартного бикарбоната, что свидетельствует о росте буферного резерва крови, и при этом снижаются явления ацидоза. Так, исходная величина АВЕ составляла $0,75 \pm 0,37$ ед., на 10-й день $1,47 \pm 0,7$ ед., ($P < 0,01$), исходная величина СВЕ - $0,6 \pm 0,5$ ед., через 10 дней - $2,1 \pm 0,6$ ед., ($P < 0,05$), исходная величина СВС - $23,29 \pm 0,7$ ммоль/л, через 10 дней $24,92 \pm 0,32$ ммоль/л, ($P < 0,05$).

Важным является тот факт, что при адаптации к гипоксии путем ингаляции ГГГС в венозной крови отмечается снижение напряжения кислорода и закономерное повышение углекислого газа. Так, в контрольной группе больных РВО₂ совершенно не изменилось (исходная величина - $21,24 \pm 1,96$ мм рт.ст., через 10 дней - $21,42 \pm 1,76$ мм рт.ст., $P > 0,5$), в основной группе - соответственно $22,40 \pm 1,52$ мм рт.ст. и $21,34 \pm 1,39$ мм рт.ст., ($P > 0,1$).

Более наглядно изменилось РСО₂: в контрольной группе $57,43 \pm 2,06$ мм рт.ст. и $53,03 \pm 1,77$ мм рт.ст., ($P > 0,2$); у больных основной группы - $56,29 \pm 1,57$ мм рт.ст. и $57,84 \pm 1,44$ мм рт.ст., ($P > 0,2$). Иными словами, при стандартном лечении больных ОА имеется некоторая тенденция к снижению РСО₂ в венозной крови, а при том же лечении в сочетании с адаптацией к гипоксии - некоторая тенденция к увеличению РСО₂. В результате на 10-й день лечения в контрольной группе РСО₂ составила $53,03 \pm 1,77$ мм рт.ст., у больных основной группы - $57,84 \pm 1,44$ мм рт.ст., ($P < 0,05$), т.е. достоверные различия. Все эти данные свидетельствуют об улучшении степени оксигенации тканей и улучшении метаболизма.

Также исследовались показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантного состояния крови больных ОА при ступенчатой адаптации к гипоксии путем вдыхания ГГГС на фоне стандартного лечения. В отличие от больных контрольной группы у больных ОА, подвергавшихся адаптации к гипоксии, изменения активности ПОЛ и антиоксидантной защиты были более существенны. Так, содержание ДК в плазме крови на протяжении курса лечения прогрессивно снижалось: исходный уровень $4,32 \pm 0,10$ нМоль/мл; на 5 день - $3,94 \pm 0,12$ нМоль/мл, ($P < 0,02$); на 10 день - $3,73 \pm 0,08$ нМоль/мл, ($P < 0,001$). Уровень ОШ в плазме также закономерно снижался: исходный - $247,22 \pm 14,59$ нМоль/мл; на 5-й день - $193,99 \pm 7,06$ нМоль/мл, ($P < 0,01$); на 10-й день - $185,25 \pm 3,54$ нМоль/мл, ($P < 0,001$). Каталаза плазмы в процессе лечения достоверно повышалась; исходный уровень - $208,96 \pm 3,32$ нМоль/мл; на 5-й день лечения - $222,81 \pm 3,21$ нМоль/мл, ($P < 0,01$); на 10-й день - $219,94 \pm 3,67$ нМоль/мл, ($P < 0,05$). Содержание в плазме токоферола ацетата в процессе адаптации больных ОА существенно возрастало: исходный уровень - $15,35 \pm 0,63$ мкМоль/л; 5-й день лечения - $17,17 \pm 0,62$ мкМоль/л, ($P < 0,05$); 10-й день - $17,97 \pm 0,43$ мкМоль/л, ($P < 0,01$).

Таким образом, в процессе лечения больных ОА, которое включает адаптацию к гипоксии путем ингаляции ГГГС, в плазме крови достоверно улучшаются показатели ПОЛ и возрастает содержание естественных антиоксидантов.

Исследования этих же показателей в эритроцитах данных больных свидетельствуют о том, что продукты перекисного окисления липидов к концу курса лечения существенно снижаются. Так, исходное содержание ДК в эритроцитах больных ОА было $1,55 \pm 0,14$ нмоль/гНв; на 5 день адаптации к гипоксии - $1,48 \pm 0,22$ нМоль/гНв, ($P < 0,5$); на 10 день - $1,12 \pm 0,06$ нМоль/гНв, ($P < 0,01$).

Исходный уровень ОШ в эритроцитах больных ОА основной группы составлял $29,48 \pm 1,51$ нМоль/гНв; на 5 день - $29,57 \pm 4,75$ нМоль/гНв, ($P > 0,5$); на 10-й день - $25,42 \pm 1,23$ нМоль/гНв, ($P < 0,01$).

Каталаза в эритроцитах к концу курса лечения несколько снижается, хотя эти изменения недостоверны. Так, исходная величина Кат. эр. равна $12,04 \pm 0,91$ нМоль/гНв; на 5 день - $11,92 \pm 1,15$ нМоль/гНв, ($P > 0,5$); на 10-й день - $10,31 \pm 0,62$ нМоль/гНв, ($P > 0,2$).

Содержание витамина Е в эритроцитах больных ОА, подвергавшихся адаптации к гипоксии, несколько возрастает: исходный уровень - $1,57 \pm 0,11$ мкМоль/гНв; на 5-й день - $1,73 \pm 0,15$ мкМоль/гНв, ($P > 0,5$); на 10-й день - $1,75 \pm 0,14$ мкМоль/гНв, ($P > 0,5$), однако выявленные изменения носят недостоверный характер.

Итак, адаптация больных ОА путем ингаляции ГГГС приводит к достоверному снижению в эритроцитах продуктов ПОЛ, вместе с тем содержание антиоксидантных факторов в эритроцитах этих больных существенно не меняется.

Таким образом, систематическая ежедневная адаптация к гипоксии путем периодической ингаляции ГГГС на фоне применения стандартного метода лечения действительно приводит к улучшению результатов лечения и ускорению процесса реабилитации больных ОА. Включение в существующую систему консервативной терапии ОА артерий нижних конечностей способа ступенчатой адаптации к гипоксии улучшает результаты лечения, обеспечивает повышенную работоспособность в условиях регионарной гипоксии, уменьшает вероятность дистрофических расстройств вследствие циркуляторных нарушений.

Способ несложен в исполнении, эффективен, недорог и может быть использован в любой хирургической клинике.