

УДК 616-001.8:616.152.21

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ С ГИПЕРКАПНИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Бухрис С., Мармыш Г.Г., Зинчук В.В.

Кафедры общей хирургии и нормальной физиологии ГГМУ

Целью данной работы было изучение клинического эффекта применения гипокситерапии с гиперкапническим компонентом у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при адаптации к гипоксии, проводимой путем ингаляции гипоксическо-гиперкапнической газовой смеси в интервальном ступенчатом режиме. Применение гипокситерапии с гиперкапническим компонентом на фоне применения базисной консервативной терапии оказывает более выраженный клинический эффект, что обеспечивает ускорение процесса реабилитации больных, улучшает системное и регионарное кровообращение, повышает работоспособность мышц, сокращает сроки купирования болевого синдрома, удлиняет дистанцию безболевого ходьбы, увеличивает сроки ремиссии данной патологии.

Ключевые слова: гипоксия, адаптация, гипоксическо-гиперкапническая ингаляция, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

We aimed to study the clinical effect of hypoxic therapy with a hypercapnic component in patients with obliterating arterial atherosclerosis during the adaptation to hypoxia performed by an intermittent inhalation of the hypoxic-hypercapnic gas mixture. The hypoxic therapy with a hypercapnic component caused more prominent clinical effect on the background of baseline conservative treatment, accelerating the patients rehabilitation, improving the systemic and regional blood flow, increasing the muscular performance, reducing the duration of the pain syndrome reversal, and prolonging the distance of painless walking and remission time.

Keywords: hypoxia, adaptations, hypoxic-hypercapnic inhalation, obliterating arterial atherosclerosis of low extremities

Гипоксия вызывает разнообразные адаптивные реакции на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Гипоксикация широко используется в клинической медицине, но конкретные механизмы стимулирующего и позитивного ее действия неизвестны. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют, что адаптация организма к гипоксии приводит к включению срочной реакции, которая может обеспечить постоянство внутренней среды на кратковременный период. Длительная тренировка к гипоксии индуцирует возникновение долговременной адаптационной реакции с перестройкой кровообращения, дыхания, системы транспорта кислорода, повышает эффективность использования кислорода тканями организма. В связи с этим является перспективным создание средств индукции системных механизмов адаптации к гипоксии, позволяющих повысить эффективность использования кислорода в тканях. Целью данной работы было изучение клинического эффекта применения гипокситерапии с гиперкапническим компонентом у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), проводимой путем ингаля-

ции гипоксическо-гиперкапнической газовой смеси (ГТГС) в интервальном ступенчатом режиме.

Материал и методы. Обследовано 27 больных ОААНК со IIa стадией по классификации А.В. Покровского-Fontaine. Консервативное лечение ОААНК в стационаре включало стандартную схему. Курс интервальной ступенчатой гипоксическо-гиперкапнической ингаляции осуществлялся ежедневно 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Продолжительность однократной ингаляции составляла 50-55 минут. В первый день производилась ингаляция газовой смесью, содержащей 18% O₂, 1% CO₂ и 81% N₂, с последующим уменьшением доли O₂ и увеличением доли CO₂. На 5-10 день выполнялась ингаляция газовой смесью, содержащей 10% O₂, 5% CO₂ и 85% N₂.

Исследовались параметры внешнего дыхания с помощью аппарата Spiroset 3000 фирмы «Hogman». Физическая нагрузка дозировалась с помощью велоэргометра KE-12 фирмы «Medicor» мощностью 25 Ватт до появления отрицательных ощущений в нижних конечностях [Kroger K., 1998]. Для оценки центральной гемодинамики использовался реограф P4-02 фирмы «Радиоэлектронная

аппаратура». Определение чрезкожным методом pO_2 с помощью монитора «ТСМ-2» фирма «Radiometer» выполнялось на передней поверхности средней трети голени наиболее пораженной конечности.

Результаты и их обсуждение. Вдыхание ГГГС, содержащей небольшое количество CO_2 в первые 2-3 дня больными ОААНК, как правило, воспринимается без существенного изменения самочувствия. Некоторые пациенты, настроенные исходно на положительный эффект лечения, отмечают после первых сеансов ингаляции ГГГС чувство легкости, некоторой эйфории. На 4-5 день процесса применения ингаляции ГГГС в интервальном ступенчатом режиме все больные отмечают чувство успокоения, прилив 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 ОААНК до появления перемежающейся хромоты. На 8-10 день применения ингаляции ГГГС в интервальном ступенчатом режиме все положительные ощущения достигают наибольшей выраженности. Только у 2-х больных старческого возраста при гиперкапнии в 5 объемных % CO_2 в газовой смеси отмечалось стеснение в груди. Снижение содержания в газовой смеси CO_2 до 4 объемных % привело к полному исчезновению неприятных ощущений.

На 5 день базисной консервативной терапии работоспособность мышц нижних конечностей незначительно, но достоверно повысилась на 3,3 сек (исходный показатель - 32,4±1,1 сек, на 5 день 35,7±11 сек., $P < 0,05$). На 10 день лечения показатели велоэргометрии также достоверно возрастали (40,2±1,0 сек, $P < 0,001$). Следует заметить, что на 10 день работоспособность мышц конечностей существенно повысилась в сравнении с 5 днем ($P < 0,01$). У больных ОААНК, которым выполняли наряду с базисной терапией ингаляцию ГГГС в интервальном ступенчатом режиме, уже в первый день величина выполненной работы увеличилась с 32,4±1,1 сек до 47,3±1,2 сек ($P < 0,001$). На 5 день применения ингаляции в интервальном ступенчатом режиме по нашей методике работоспособность мышц возросла практически вдвое (66,2±1,2 сек, $P < 0,001$).

На 10 день комплексной терапии, включавшей применение ингаляции ГГГС в интервальном ступенчатом режиме, работоспособность мышц нижних конечностей

повысилась почти в 3 раза по сравнению с исходным (92,2±2,4 сек, $P < 0,001$). Изменения работоспособности на 5 и 10 день при применении ингаляции существенно выше, чем в контрольной группе (5 день: в контрольной группе - 35,7 ±1,1 сек, в основной группе -66,2 ±1,2 сек, $P < 0,001$; 10 день: соответственно 40,2 ±1,0 сек и 92,2 ±2,4 сек, $P < 0,001$). Таким образом, положительные субъективные ощущения пациентов подтверждаются объективными данными.

Исследование содержания O_2 в тканях выполнено на 5 день у 11 больных с помощью мониторинга транскутанного pO_2 на голени пораженной конечности (таблица 1). Результаты исследования показали, что pO_2 в тканях голени у пациентов ОААНК (IIa стадия) составляет 64,5±1,4 мм рт.ст., в момент ингаляции ГГГС указанного состава через 6-8 минут pO_2 резко снижалось (34,4±1,1 мм рт.ст., $P < 0,001$), однако к концу цикла ингаляции (40-45 минут) pO_2 постепенно повышалось, но не достигало исходных цифр (49,9±1,7 мм рт.ст., $P < 0,01$). Спустя 10-15 минут после окончания ингаляции ГГГС pO_2 значительно увеличивалось (69,8±1,3 мм рт.ст., $P < 0,02$), а в конце курса адаптации pO_2 в тканях голени пациентов возрастало до 70,5±1,5 мм рт.ст. ($P < 0,01$). Таким образом, ступенчатая ингаляция ГГГС у больных ОААНК повышает оксигенацию тканей пораженной конечности, несмотря на то, что сам процесс ингаляции сопровождается достоверным снижением pO_2 в тканях. Кстати, эти изменения носят системный характер, поскольку выборочные измерения pO_2 в тканях предплечья показали ту же закономерность.

Исходная частота дыхания составляла 15,9±0,77 в мин., после курса адаптации к гипоксии на 10 день частота дыхания незначительно, но достоверно увеличилась до 18,4±0,77 ($P < 0,01$).

Дыхательный объем в процессе адаптации к гипоксии по нашей методике достоверно увеличился. Так, исходный объем составлял 0,54±0,04 л, после адаптации -0,67±0,04 л ($P < 0,01$). Исследования показали, что в процессе адаптации организма к гипоксии жизненная емкость легких достоверно возрастает. Так, ее исходный объем был равен 3,36±0,3 л, на 10 день адаптации - 4,26±0,3 л ($P < 0,01$). Исходная величина форсированной жиз-

Таблица 1. Изменения pO_2 в тканях голени больных ОААНК в процессе применения ингаляции гипоксическо-гиперкапнической газовой смеси в интервальном ступенчатом режиме ($M \pm m$).

Параметр	Исходные	Через 6-8 мин. ингаляции	В конце ингаляции	Через 15 мин. после ингаляции	В конце курса ингаляции
pO_2 , мм рт.ст.	64,5±1,4	34,4±1,1	49,9±1,7	69,8±1,3	70,5±1,5
P	-	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,02$	$P < 0,01$

P- достоверность по отношению с исходным.

ненной емкости легких у обследованных пациентов оказалась в среднем равна $3,58 \pm 0,2$ л, на 10 день адаптации к гипоксии она возростала у всех больных и стала равной $4,97 \pm 0,2$ л ($P < 0,001$).

Анализ проведенных исследований позволил установить, что резервный объем вдоха в процессе адаптации к гипоксии увеличился на 0,5 л. Так, исходный объем был равен $1,21 \pm 0,1$ л, на 10 день адаптации к гипоксии – $1,71 \pm 0,11$ л ($P < 0,001$). Исследования показали, что резервный объем выдоха в процессе применения ингаляции ГГГС в интервальном ступенчатом режиме по нашей методике возрастает аналогично резервному объему вдоха. Так, исходный объем был равен $1,03 \pm 0,14$, на 10 день ингаляция ГГГС – $1,49 \pm 0,14$ л ($P < 0,01$). Показатели спирографических исследований свидетельствуют о том, что система дыхания, принимая активное участие в адаптации к гипоксии, создает резерв респираторной функции. Об этом свидетельствует также контрольная пауза с задержкой дыхания на выдохе. Ингаляция ГГГС в исследованные сроки приводит к увеличению продолжительности контрольной паузы (на 1/5 исходной величины к 10 дню). Следует иметь в виду, что контрольная пауза отражает не только адаптацию легочной системы к гипоксии, но и общую адаптацию организма, включая сердечно-сосудистую систему, процесс транспорта кислорода, внутриклеточные механизмы. Адаптация к гипоксии по нашей методике обеспечивает существенное увеличение резервов респираторной системы.

Объем циркулирующей крови при нормальном морфологическом составе крови обеспечивает системную кислородную емкость. Исходная мощность левого желудочка у исследованных больных ОААНК составляла $3,9 \pm 0,05$ Вт, в конце курса ингаляции ГГГС она значительно возросла – $4,6 \pm 0,05$ Вт ($P < 0,001$). Увеличение этого показателя имело место у 12 пациентов из 13 обследованных, только у одного больного с исходной мощностью $4,81$ Вт она снизилась на 0,31, но оставалась на верхней границе нормы ($4,50$ Вт).

В результате исследований установлено, что у больных ОААНК исходный индекс ударной работы сердца несколько превышает верхнюю границу нормы ($76,35 \pm 2,96$ кг/м²). На 10 день адаптации к гипоксии его величина увеличилась до $84,15 \pm 2,96$ кг/м² ($P < 0,02$). Возрастание индекса ударной работы наблюдалось у 11 из 13 обследованных, снижение – у 2 больных, в том числе у одного пациента с исходным его значением равным $114,35$ кг/м², при этом снижение данного показателя не привело к его нормализации ($95,23$ кг/м²). Исходный ударный объем кровообращения у обследованных больных ОААНК практически на 10 мл был больше,

чем в норме (норма $74,8$ мл, у обследованных пациентов – $85,7$ мл). В конце курса адаптации к гипоксии его величина достоверно увеличилась до $106,1 \pm 10,01$ мл ($P < 0,05$).

Исходный минутный объем кровообращения у больных ОААНК существенно не отличался от нормальных показателей, находясь у верхней границы (норма $4,0$ - $6,0$ л/мин), у больных ОААНК – $6,25 \pm 0,25$ л/мин ($P > 0,05$). После адаптации к гипоксии на 10 день МОК увеличился почти на 1,5 л/мин и составлял $7,71 \pm 0,25$ л/мин ($P < 0,001$). Таким образом, адаптация к гипоксии путем ступенчатой ингаляции ГГГС существенно улучшает эффективность функционирования сердечной деятельности. Ударный индекс у больных ОААНК существенно не отличался от нормы (норма – $33,6$ - $55,8$ мл/м²), у обследованных пациентов – $52,42 \pm 2,3$ мл/м² ($P > 0,05$). После завершения адаптации к гипоксии по нашей методике он практически увеличился на 10 мл/м² и составил $61,84 \pm 2,3$ мл/м² ($P < 0,001$).

Сердечный индекс у обследованных пациентов с ОААНК существенно не отличался от нормы, находясь у верхней границы (норма – $2,48$ - $3,12$ л/минЧм²), у больных ОААНК – $3,2 \pm 0,2$ л/минЧм², ($P > 0,05$). В процессе адаптации к гипоксии его величина резко возростала и к 10 дню составляла $4,2 \pm 0,2$ л/минЧм² ($P < 0,001$). Таким образом, сердечный индекс при адаптации к гипоксии увеличился в среднем на 32,5% от исходного уровня.

Величина удельного периферического сопротивления у обследованных пациентов составила $3737,2 \pm 418,0$ динЧсек/см⁻⁵, что достоверно выше нормы (2600 ± 120 динЧсек/см⁻⁵, $P < 0,05$). Использование ГГГС приводит к существенному его снижению ($2189 \pm 418,0$ динЧсек/см⁻⁵, $P < 0,001$), что свидетельствует о закономерном снижении тонуса резистивных сосудов и улучшении микроциркуляции в тканях. Значение базисного сопротивления у обследованных больных ОААНК составило $186,77 \pm 9,85$ Ом, после 10 дневной адаптации к гипоксии ГГГС оно несколько возросло – $202,10 \pm 9,85$ Ом ($P > 0,05$), однако эти изменения были недостоверны. Поскольку удельное периферическое сопротивление сосудистой системы в процессе адаптации достоверно снижается, можно полагать, что тонус транспортных сосудов в этих условиях повышается. Поэтому отмечаемая тенденция этого показателя к повышению не может рассматриваться как негативное явление.

Применение разработанного способа адаптации к гипоксии путем ингаляции ГГГС в интервальном ступенчатом режиме при комплексном лечении больных ОААНК позволило существенно увеличить продолжительность ремиссии этого заболевания, улучшить качество жизни пациентов (таб-

лица 2 и 3). При действии нормобарической гипоксии происходит перестройка микроциркуляторного русла, индуцирование ангиогенеза в направлении зон наибольшей ишемии, снижение структурного компонента сосудистого тонуса [Меерсон Ф.З., 1993], ускорение рабочего ангиогенеза в скелетных мышцах крыс [Кошелев В.Б. и др., 1992]. При создании условий к индукции системных механизмов адаптации к гипоксии в организме больных ОААНК периферические ткани будут более адекватно снабжаться кислородом, и, соответственно, использование кислорода клетками тканей будет более эффективным.

Условием терапевтического эффекта адаптации к гипоксии больных ОААНК является улучшение сбалансированной интенсивности транспорта кислорода к клеткам и его утилизации в тканях. При увеличении pO_2 в клетке за счет изменения сродства гемоглобина к кислороду после адаптации к гипоксии возникает нагрузка на внутриклеточные механизмы защиты, и тем самым возникает необходимость активации антиоксидантной системы [Зинчук В.В., Борисюк М.В., 1999]. Включение в стандартную терапию больных данной патологии длительного интервального гипоксическо-гиперкапнического режима ингаляции улучшает снабжение периферических тканей кислородом и энергетическими субстратами, что обеспечивает улучшение результатов консервативного лечения. Механизм действия предлагаемого метода реализуется через вклад кислородтранспортной функции крови и факторов, определяющих прооксидантно-антиоксидантное состояние организма [Бухрис С. и др., 2003].

Применение гипокситерапии с гиперкапническим компонентом на фоне применения базисной консервативной терапии приводит к ускорению процесса реабилитации больных ОААНК. Это происходит благодаря включению компенсаторно-приспособительных механизмов, обусловленных изменениями кислородтранспортной функции крови. Адаптация к гипоксии путем ингаляции гипоксическо-гиперкапнической газовой смесью в интервальном ступенчатом режиме на фоне базисной консервативной терапии больных ОААНК оказывает более выраженный клинический эффект, что обеспечивает ускорение процесса реабилитации больных, улучшает системное и регионарное кро-

Таблица 2. Сроки купирования болевого синдрома и дистанция безболевого ходьбы к моменту выписки больных ОААНК со IIa стадией в зависимости от способа лечения (M±m).

Показатели	Базисная терапия	Базисная терапия + адаптация к гипоксии ГГС	P
Сроки купирования болевого синдрома (дней)	7,6 ± 1,4	4,8 ± 1,3	< 0,05
Дистанция безболевого ходьбы (м)	275,4 ± 34,5	495,2 ± 41,3	< 0,001

P – достоверность с группой больных, получающих базисную терапию.

Таблица 3. Продолжительность ремиссии больных ОААНК IIa стадии в зависимости от способа лечения (M±m).

Показатели	Базисная терапия	Базисная терапия + адаптация к гипоксии ГГС	P
Продолжительность ремиссии (дней)	186,2 ± 21,1	255,4 ± 42,2	< 0,001

P – достоверность по отношению к больным, получавшим базисную терапию.

вообращение, повышает работоспособность мышц, сокращает сроки купирования болевого синдрома, удлиняет дистанцию безболевого ходьбы, увеличивает сроки ремиссии данной патологии.

Литература:

1. Бухрис С., Мармыш Г.Г., Зинчук В.В. Изменения кислородтранспортной функции и прооксидантно-антиоксидантного состояния крови при использовании интервальной гиперкапнической ингаляции в лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Журн. Гродн. мед. ун-та. - 2003. - №1. - С. 46-49.
2. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма // Успехи физиол. наук. - 1999. - Т. 30, № 3. - С. 38-48.
3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: Механизмы и защитные эффекты адаптации. - М.: Нурохиа Medical, 1993. - 331 с.
4. Влияние моделирования условного горного климата на архитектуру кровеносного русла и структурно-метаболические характеристики мышц у крыс. / Кошелев В.Б., Немировская Т.Л., Шенхман С.М., Некрасов А.Н. // Интервальная гипоксическая тренировка (эффективность, механизмы действия): Сб.ст. - Киев. - 1992. - С. 114-118.
5. Kroger K., Massalha K., Rudofsky G. Influence of changes in arterial blood pressure and peripheral arterial resistance on peak systolic velocity ratio // Vasa. - 1998. - Vol. 27, № 3. - P. 163-166.

Resume

THE CLINICAL EFFECT OF HYPOXIC THERAPY WITH A HYPERCAPNIC COMPONENT IN PATIENTS WITH OBLITERATING ARTERIAL ATHEROSCLEROSIS OF LOW EXTREMITIES

Buhris S., Marmysh G.G., Zinchuk V.V.

General Surgery Dept., Normal Physiology Dept.,
Grodno State Medical University

The application of the hypoxic therapy with a hypercapnic component on the background of the baseline conservative treatment accelerates the patients rehabilitation, improves the systemic and regional blood flow, increases the muscular performance, reduces the duration of the pain syndrome reversal, and prolongs the distance of painless walking and remission time.