

На правах рукописи

МАЗУР

Михаил Владимирович

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКИХ ГИПОКСИЧЕСКИХ
ГАЗОВЫХ СРЕД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ГНОЙНО-
ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

14.01.17 - хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Грошили Виталий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Кучеренко Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, профессор кафедры госпитальной хирургии;

Хрупкин Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ имени И.В. Давыдовского» ДЗ г. Москвы, главный врач.

Ведущая организация: ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 23 » июня 2015 года в « 14.00 » часов на заседании диссертационного совета Д 208.123.01. на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан « ____ » мая 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В настоящее время в большинстве стран мира в структуре заболеваемости и смертности населения одно из ведущих мест принадлежит хронической бронхолегочной патологии (Loddenkemper R, et al., 2003; Nicod L.P. et al., 2011; Gibson J. et al., 2013). В частности, из последних статистических обзоров известно, что глобальная смертность от заболеваний респираторной системы (четыре из которых входят в перечень 10 основных причин смерти: пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких и туберкулез), превышает смертность от кардио - и цереброваскулярных заболеваний (World Health Statistics, 2011; World and Europe Detailed Mortality Database, 2013). В Европе смертность от респираторных заболеваний занимает третье общее место, на них приходится приблизительно десятая часть всех смертей (World Health Statistics, 2011).

Сохранение высокого уровня заболеваемости острыми гнойно-деструктивными заболеваниями легких (ГДЗЛ), крайне низкое качество жизни при них, высокая летальность и инвалидность обуславливают актуальность проблемы лечения и последующей реабилитации таких больных (Сильвестров, В.П., 1990). Актуальность работы определяется необходимостью оздоровления, реабилитации и повышения качества жизни пациентов после дренирующих операций по поводу ГДЗЛ.

Среди многочисленных методов и средств комплексного лечения хирургических больных, особое значение принадлежит факторам физической природы «общего» действия. К подобным методам достаточно давно относят адаптацию к гипоксической гипоксии - гипокситерапию (Сиротинин Н.Н., 1951; Гиппенрейтер Е.Б., 1969; Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М., 1970 и мн. др.). Особое значение имеет применение метода адаптации к гипоксической газовой среде в лечении и реабилитации больных с хронической бронхолегочной патологией в связи со спецификой механизмов воздействия данного

метода именно на систему внешнего дыхания (Горанчук В.В. и др., 2003). В частности, доказана высокая эффективность различных вариантов гипоксической терапии (горноклиматическая терапия, барокамерная гипоксия, нормобарические газовые среды, гипербарическая ререспирация и др.) в комплексном лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой и другими хроническими неспецифическими заболеваниями легких (Шевченко Ю.Л. и др., 1998; Иванов А.О., 2000; Раевский И.Н., 2002; Цеев Р.К., 2009; Цыганова Т.Н., 2010; Баранов А.В., 2014 и др.). Однако, несмотря на очевидную перспективность, исследования, посвященные проблемам обоснования и оценки эффективности использования гипоксических газовых сред в комплексном лечении больных, перенесших операции по поводу ГДЗЛ и имеющих признаки дыхательной недостаточности, снижения общего функционального потенциала организма, практически отсутствуют.

Цель исследования - клинико-физиологическое обоснование использования нормобарических гипоксических газовых сред в лечении пациентов, перенесших дренирующие операции по поводу гнойно-деструктивных заболеваний легких.

В работе решались следующие **задачи**:

1 Охарактеризовать саногенные эффекты периодического пребывания человека в условиях искусственных нормобарических гипоксических сред (ИНГС).

2 На основании выявленных закономерностей предложить оптимальный вариант и режим использования метода нормобарической гипоксической терапии в комплексном постоперационном лечении больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких.

3 Оценить эффективность включения метода периодической гипоксической терапии в систему мероприятий постоперационного лечения больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких.

4 Провести целенаправленное исследование влияния

гипоксической терапии на состояние разномодальных механизмов защиты организма от эндогенных повреждающих факторов, сопровождающих воспалительные и деструктивные процессы при хирургической патологии легких.

Научная новизна. Впервые предложено использование метода гипоксической терапии в лечении больных, перенесших операции по поводу ГДЗЛ, и детально охарактеризованы механизмы саногенных эффектов периодической гипоксической терапии. Впервые определен оптимальный порядок и режим включения гипоксической терапии в лечение таких больных. Впервые доказано, что применение гипоксической терапии в разработанном режиме, сопровождается развитием благоприятных непосредственных и отсроченных эффектов в организме больных ГДЗЛ.

Впервые проведены исследования, характеризующие эффективность разработанного метода в отношении оптимизации субъективного статуса больных, купирования дыхательных расстройств, стимуляции эритропоэза, коррекции метаболических и пластических нарушений, иммунной гиперреактивности. Впервые показано, что применение гипоксической терапии способствует повышению активности механизмов неспецифической резистентности, антиоксидантной системы больных ГДЗЛ, восстанавливает состояние защитной функции эндотелия. На основании полученных данных впервые сформулировано положение о благоприятном влиянии гипокситерапии на механизмы защиты от внутренних факторов повреждения.

Теоретическая и практическая значимость работы заключаются в получении новых сведений, характеризующих саногенные эффекты метода нормобарической гипоксической терапии, в лечении больных ГДЗЛ. Кроме этого, полученные данные раскрывают новые возможности эффективного и безопасного применения данного

метода в лечении других категорий соматических больных. Сформулировано положение о возможности активной стимуляции механизмов защиты организма от эндогенных повреждающих факторов.

В ходе исследований разработаны оригинальный порядок и режим назначения гипоксической терапии больным ГДЗЛ. Выявлено, что использование гипокситерапии в разработанном сопровождается повышением успешности лечения больных ГДЗЛ, и способствует повышению стойкости и длительности достигнутых лечебных эффектов.

Основные положения, выносимые на защиту

1 В результате применения циклических гипоксических воздействий (15 ежедневных процедур непрерывного 1,5-ч. пребывания в помещении с ИНГС с содержанием O_2 15%) в организме человека совершенствуются механизмы транспорта кислорода, что приводит к повышению гипоксической резистентности клеток и тканей, оптимизации микрогемодинамики, реологических свойств, газотранспортной функции крови.

2 Применение гипоксической терапии в системе мероприятий постоперационного лечения больных ГДЗЛ сопровождается развитием благоприятных непосредственных и отсроченных эффектов в организме пациентов, способствующих ускорению течения восстановительных процессов, повышению стойкости и длительности достигнутых результатов лечебных мероприятий.

Реализация результатов работы. Полученные результаты реализованы в системе лечебно-реабилитационных мероприятий ГАУЗ «Брянская областная больница № 1»; ФКУЗ «МСЧ МВД России по Ростовской области»; в научных разработках, лечебном и учебном процессе кафедр Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Апробация работы проводилась на межкафедральных

совещаниях ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития физической культуры, спорта и адаптивной физической культуры» (СПб., 2012); 12-й региональной научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Р.-н.-Д., 2013); научно-практической конференция ЮФО «Новые стандарты модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности» (Краснодар - Р.-н.-Д., 2015).

Личный вклад автора составляет не менее 80% и заключается в участии и планировании исследований (совместно с научным руководителем); непосредственном участии в проведении лечебно-диагностических процедур обследованным больным; разработке оптимальных режимов применения гипоксической терапии, организации и проведении процедур гипоксической терапии, диагностических мероприятий, создании баз данных, статистической обработке данных, их представлении, формировании выводов и практических рекомендаций.

Публикации. Основные положения диссертации полностью изложены в 9 опубликованных работах, из них 2 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертации.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 164 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель литературы включает 154 источников (115 - отечественных и 39 - иностранных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1-м (клинико-физиологическом) этапе исследования проводилась разработка оптимального режима проведения циклических гипоксических воздействий, исследовались саногенные эффекты апробируемого метода. На 2-м (клиническом) этапе работы оценивали эффективность применения разработанного метода в постоперационном лечении больных ГДЗЛ.

В исследованиях 1-го этапа принимали участие 24 испытуемых мужского пола в возрасте 22-45 лет со среднестатистическими антропометрическими данными. У испытуемых в процессе проведения курса гипоксических воздействий (1, 5, 10, 15-я процедуры) проводились углубленные физиологические, психофизиологические, лабораторные и инструментальные исследования.

В рамках исследований 2-го этапа было проведено комплексное обследование 87 больных ГДЗЛ, у которых выполнялся торакоцентез (табл. 1) с дренированием плевральной полости по Бюлау-Петрову, а затем назначались лечебные мероприятия. Пациенты находились в возрасте от 20 до 67 лет, средний возраст - $43,8 \pm 1,6$ года. Среди пациентов было 57 мужчин (65%) и 30 женщин (35%).

Таблица 1

Общая характеристика операций, выполненных у обследованных
больных

Вид операции	Основной диагноз	Общее число операций
Торакоцентез. Дренирование плевральной полости по Бюлау-Петрову	Абсцесс легкого	21
	Пиоторакс	32
	Пиопневмоторакс	34
Итого		87

В послеоперационном периоде всем больным назначались традиционная медикаментозная терапия. Примерно спустя 6-12 сут

после дренирующей операции назначались курсы лечебных немедикаментозных программ. По их содержанию обследованные больные были разделены на 2 группы: основную группу - ОГ (42 пациента - 29 мужчин, 13 женщин) и группу сравнения - ГС (45 больных – 28 мужчин, 17 женщин), сформированные таким образом, чтобы межгрупповых различий не выявлялось. У больных обеих групп с 5-10-х суток назначали комплексное физиотерапевтическое лечение. У больных ОГ дополнительно проводили курс гипоксической терапии с использованием оборудования «Нурохисо» (США, РФ), позволявшего формировать в условно герметичном помещении («гипоксической палате») ИНГС. Был применен режим воздействий, заключающийся в 1,5 ч. пребывания обследуемых лиц в помещении с ИНГС с содержанием кислорода 15% ежедневно, общее число процедур - 15.

Клиническое обследование больных ГДЗЛ было традиционным и включало обязательные инструментальные методы исследования: общеклиническое обследование; рентгенография органов грудной клетки; ультразвуковое исследование плевральной полости; компьютерно-резонансная томография органов грудной клетки; бронхоскопия; микробиологические методы. Для получения дополнительной научной информации был сформирован методический комплекс, включавший специальные клинико-физиологические и лабораторно-инструментальные исследования, проводимые в динамике наблюдения (перед назначением физиотерапевтических средств, после окончания комплексного лечения, через 3 мес. после выписки).

При динамическом наблюдении применялась анкета жалоб, при помощи которой определяли структуру, количество и выраженность специфической субъективной симптоматики по 5-бальной (от 0 до 4) шкале (Горанчук В.В. и др., 2003). Психозэмоциональный фон пациентов оценивали по результатам теста «Самочувствие, активность, настроение» - САН (Доскин В.А. и др., 1975). С использованием

традиционных методик и аппаратно-программного комплекса (АПК) «ВНС Спектр» (РФ) определяли показатели системного кровообращения. Реоэнцефалографию (РЭГ) с использованием реографического модуля АПК. Анализировали общепринятые показатели РЭГ (Новиков В.С., 1993). Методом исследования состояния микроциркуляции являлась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), осуществляемого с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-М, РФ). Определяли интегральный показатель микроциркуляции (ИПМ) по традиционной методике (Wollersheim H et al., 1991). Параметры вентиляции легких и газообмена оценивали с использованием спирографических комплексов «Pneumoscreen» (Германия), «Shiller SC-200» (Швейцария). Функцию внешнего дыхания (ФВД) обследованных больных оценивали на установках «Pneumoscreen» фирмы (Германия), «Охусон Про» (Германия). Для стандартизации полученных данных все показатели приводили в % от референтных значений (по В.Л. Баранову и соавт., 2002).

Показатели, характеризующие состояние эритроцитов крови определяли с использованием автоматического счетчика клеток Medonik M модель M-20 (Швеция). Кислотно-основное состояние и газотранспортную функцию крови оценивали на приборе «Roche cobas b 121» (Швейцария). Биохимический анализ крови с использованием биохимического анализатора SpotChem SP-4430 Arkray (Япония). Исследование механизмов свертываемости крови при помощи тромбозластографии (ТЭГ), выполняемой с использованием прибора АРП-01М «МЕДНОРД» (РФ), по стандартной методике (Тютрин И.И. и др., 2013). Состояние гуморального иммунитета оценивали определения концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G. et al., 1965). Анализ состояния неспецифической резистентности организма осуществляли по

показателям базальной и стимулированной зимозаном активности нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТбаз., НСТстим.) по М.Е.Виксману и соавт. (1977), а также лизосомально-катионного теста (ЛКТ) по В.Е.Пигаревскому и соавт. (1981).

Оценка интенсивности продукции оксида азота (NO) как маркера эндотелиальной дисфункции проводилась с помощью определения нитритов в крови по методу Р.И. Сепиашвили (2001). Для анализа содержания токоферола и его метаболитов, отражающих активность антиоксидантной системы (АОС) крови, применялась жидкостная хроматография.

Для получения интегрального комбинированного критерия общего функционального потенциала организма пациентов использовали шкалу APACHE-II (Knaus et al., 1985).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA», версия 10.0 для «WINDOWS-8», «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования 1-го этапа, показали, что циклическое пребывание человека в условиях ИНГС с содержанием кислорода 15% способствовало улучшению кислородтранспортных механизмов организма, расширению его функционального потенциала. Одним из итогов завершённой адаптации к гипоксии явилось повышение «экономичности» и «надёжности» деятельности сердечно-сосудистой системы. Об этом свидетельствовало постепенное снижение гиперкинетических реакций со стороны системной гемодинамики в ответ на гипоксический стимул. Аналогичные данные зафиксированы со стороны показателей РЭГ.

У всех обследованных лиц непосредственно в процессе воздействия гипоксического фактора наблюдались компенсаторные фазные изменения микроциркуляции, свидетельствующие о ее

интенсификации к концу процедур и особенно в постгипоксическом периоде (рис. 1). Исследования состояния микроциркуляции у испытуемых, проводимые в нормоксических условиях, перед началом контрольных процедур, показали, что ИПМ имел тенденцию к постепенному повышению. В целом, курс адаптации к гипоксии привел к увеличению ИПМ у большинства испытуемых, причем средняя относительная величина этого прироста составила примерно 20% от фона ($p=0,004$).

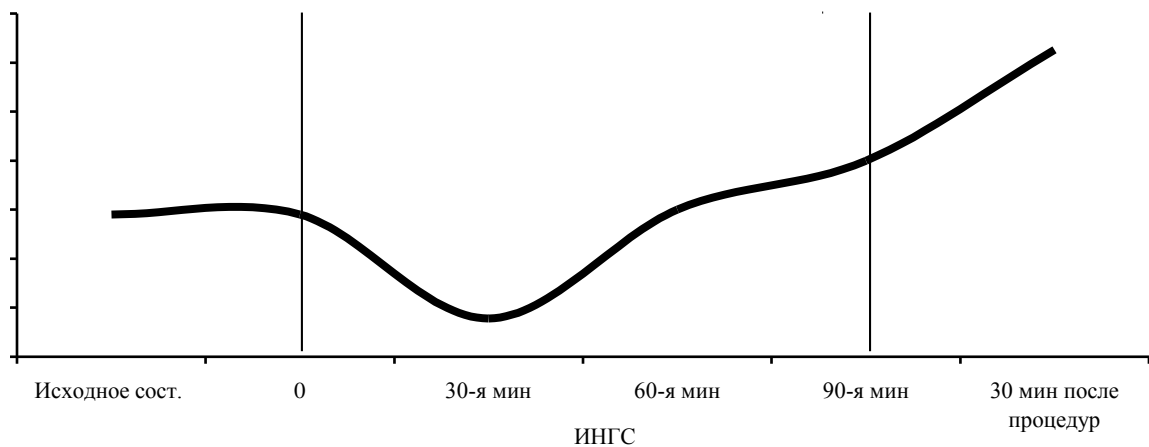


Рисунок 1 Типовая динамика интегрального показателя микроциркуляции при проведении гипоксических процедур у участников обследования

Исследования коагуляционных свойств циркулирующей крови, проводимые у обследованных лиц в обычных и гипоксических условиях, показали, что в динамике амплитудных и временных параметров ТЭГ имели место достоверные (или близкие к таковым) сдвиги, отражающие общую тенденцию к снижению свертываемости циркулирующей крови.

Таким образом, выявленные механизмы влияния на организм человека периодического пребывания в условиях ИНГС, могут рассматриваться как благоприятные (саноногенные) эффекты метода, которые во многом совпадают с ключевыми звеньями патогенеза ГДЗЛ.

Исследования 2-го этапа показали, что проведение гипоксической терапии оказало позитивное влияние на субъективный статус больных ГДЗЛ: после окончания стационарного лечения в ОГ уменьшалось число лиц с жалобами на затруднение дыхания в обычных условиях, что позволило к этому периоду провести снижение доз поддерживающей терапии всем пациентам этой группы. При этом 25 больных из 42 (60%), начиная примерно с середины курса гипокситерапии, отметили даже ощущения «облегчения дыхания» и уменьшения болевых ощущений в груди во время пребывания в помещении с ИНГС. Число пациентов ОГ, у которых наблюдалось купирование субъективных проявлений дыхательных расстройств и уменьшение болевого синдрома, составило 40 и 76%. В ГС число таких больных оказалось существенно меньшим: 31 и 49%, соответственно. Из позитивных эффектов гипоксической терапии можно отметить также снижение частоты жалоб на общую слабость, головную боль, нарушения сна, вегетативную дисфункцию.

Первичное обследование выявило у всех пациентов нарушения легочной вентиляции различной степени и характера. В процессе лечения и в отдаленном периоде наблюдения динамика исследуемых показателей у больных сравниваемых групп значительно различалась. При повторном спирометрическом обследовании у больных ОГ имели место достоверные позитивные изменения состояния легочной вентиляции по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). Отмечен статистически значимый ($p=0,045$) прирост ЖЕЛ (в среднем до 80% от референтных значений). Средние значения ОФВ1 и индекса Тиффно достигли зоны «умеренных нарушений» ($p=0,039-0,042$), при этом в ГС позитивные сдвиги спирометрических параметров были существенно скромнее.

Таблица 2

Показатели спирографии ($M \pm \sigma$) у больных ГДЗЛ основной группы ($n=42$) и группы сравнения ($n=45$) (в % от референтных значений)

Показатель	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (ОГ и ГС)	Окончание лечения		Через 3 мес.	
		ОГ	ГС	ОГ	ГС
ЖЕЛ	71,6±5,4	80,0±4,4 p=0,045	74,9±4,0 P=0,058	84,2±4,2 p=0,028	76,0±3,2 p=0,067 P=0,059
ОФВ ₁	58,1±3,2	69,2±4,2 p=0,042	60,6±5,1 P=0,049	76,4±4,0 p=0,040	64,0±3,0 p=0,057 P=0,048
Индекс Тиффно	59,1±3,3	70,0±3,0 p=0,039	62,9±2,4 P=0,045	74,5±2,4 p=0,015	65,8±2,0 p=0,047 P=0,044
ПОС _{выд}	45,8±3,7	56,8±4,3 p=0,047	50,9±4,3	56,9±4,0 p=0,048	51,4±3,2 p=0,043 P=0,055
МОС ₂₅	42,9±4,3	49,6±4,4 p=0,041	44,2±3,0 P=0,049	52,0±6,0 p=0,038	44,6±5,3 P=0,045
МОС ₅₀	41,4±3,2	48,8±3,4 p=0,041	43,1±3,0 P=0,055	50,4±3,3 p=0,038	44,5±4,2 p=0,07 P=0,049
МОС ₇₅	49,9±4,0	57,1±3,0 p=0,058	50,0±3,2	62,1±2,4 p=0,041	55,0±3,1 p=0,050 P=0,06
СОС ₂₅₋₇₅	50,0±4,1	60,8±4,0 p=0,050	52,8±3,9 P=0,07	63,0±4,7 p=0,044	55,0±4,1 p=0,08 P=0,033

Примечание. Уровень значимости различий: p - по сравнению с исходным состоянием; P - между группами обследованных больных.

Подтверждение наличия общеорганизменных саногенных эффектов разработанной программы, было получено при анализе динамики интегрального показателя шкалы АРАСНЕ-II.

Первичное обследование показало, что у всех пациентов интегральный показатель рассматриваемой шкалы находился в пределах 18-24 баллов, что расценивалось, согласно рекомендациям авторов методики (Кнаус W.A., 1985), как «снижение резерва здоровья средней степени». При повторном обследовании отмечено достоверное снижение интегрального критерия функционального состояния у всех

обследованных больных как следствие развития в организме пациентов репаративных процессов, ускоренных проводимыми лечебными мероприятиями. Указанные тенденции обусловили наличие статистически значимых различий показателя в обеих группах больных по сравнению с первичным обследованием. Однако у больных ОГ степень снижения параметра (в среднем на 25% от фонового уровня) оказалась достоверно ($P=0,043$) большей, чем в ГС. Исследования, проведенные в отдаленном периоде наблюдения, выявили дальнейшее снижение показателя у пациентов обеих групп. Однако в ОГ редукция показателя, составившая, в среднем, 40% от исходного уровня, была статистически значимо ($P=0,040$) большей, чем в ГС, где аналогичные сдвиги рассматриваемого показателя не превышали 30%. Детализация изменений позволила заключить, что основной «вклад» в редукцию показателя у больных ОГ внесла оптимизация параметров так называемых «биохимического» и «физико-химического» блоков. В ГС позитивные изменения этих параметров оказались существенно менее выраженными, а снижение интегрального показателя было в основном обусловлено позитивной динамикой лишь критериев, условно отнесенных к «функциональному» блоку.

К адаптирующим эффектам метода гипоксической терапии относится стимуляция эритропоэза. Для большинства обследованных больных, характерными нарушениями со стороны показателей эритроцитарного звена: эритропения, снижение гематокрита, микроэритроцитоз, снижение цветового показателя. Обследование, проведенное после окончания лечения, показало, что у больных ОГ выявлена достоверные тенденции к оптимизации эритроцитарных показателей со стороны как количественных (число эритроцитов, гематокрит, содержание гемоглобина), так и качественных (средний объем эритроцитов, цветовой показатель) характеристик этих клеток (табл. 3).

Таблица 3

Показатели «красной» крови [Me (Q25; Q75)] у больных ГДЗЛ основной группы (n=42) и группы сравнения (n=45)

Показатель, ед. изм.	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (ОГ и ГС)	Окончание лечения		Через 3 мес.	
		ОГ	ГС	ОГ	ГС
RBC, 10 ¹² /л	3,98 (3,74; 4,06)	4,25 (4,00; 4,35) p=0,035	3,99 (3,76; 4,11) P=0,049	4,32 (4,09; 4,40) p=0,029	4,09 (3,87; 4,18) p=0,06 P=0,039
HGB, г/л	124 (115; 130)	135 (122; 141) p=0,038	126 (115; 135) P=0,044	139 (128; 141) p=0,038	129 (119; 136) p=0,054 P=0,033
HCT, отн.ед.	0,35 (0,33; 0,38)	0,40 (0,37; 0,40) p=0,049	0,36 (0,34; 0,38) P=0,052	0,42 (0,38; 0,42) p=0,026	0,38 (0,38; 0,39) p=0,055 P=0,050
MCV, мкм ³	79,1 (76,2; 82,9)	81,3 (80,3; 84,6) p=0,048	79,0 (76,0; 82,6) P=0,06	81,3 (80,3; 85,2) p=0,048	79,1 (77,4; 83,6) P=0,047
MCH, пкг	31,1 (30,1; 31,0)	31,8 (30,3; 32,2)	31,1 (30,1; 31,0)	32,4 (31,2; 33,7) p=0,050	31,5 (30,2; 31,9) P=0,043

Примечание. Уровень значимости различий: p - по сравнению с исходным состоянием; P - между группами обследованных больных.

При этом в ГС существенных сдвигов рассматриваемых гематологических показателей не отмечалось, что обусловило наличие статистически значимых или близких к таковым (P=0,044-0,06) различий по большинству параметров. Исследования, проведенные в отдаленном периоде наблюдения, показали, что в ОГ имело место углубление отмеченных на предыдущем этапе позитивных изменений. В ГС за весь период наблюдения отмечены лишь близкие к достоверным (p=0,054-0,6) тенденции к увеличению количественных параметров, поэтому на момент заключительного обследования были зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия по всем рассматриваемым показателям «красной» крови (P=0,033-0,050).

Результаты исследований лейкоцитарного звена циркулирующей крови, также продемонстрировали различное влияние сравниваемых вариантов проведенного лечения у больных ОГ и ГС. Для большинства пациентов на момент первичного обследования характерными оказались: лейкоцитоз, эозинофилия, нейтрофилез, моноцитопения (табл. 4).

Таблица 4

Показатели лейкоцитов периферической крови [Me (Q25; Q75)] у больных ГДЗЛ основной группы (n=42) и группы сравнения (n=45)

Показатель, *10 ⁹ /л	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (ОГ и ГС)	Окончание лечения		Через 3 мес.	
		ОГ	ГС	ОГ	ГС
Лейкоциты	17,3 (15,4; 19,6)	10,1 (8,5; 11,0)	13,1 (12,5; 13,7) P=0,039	7,1 (6,5; 8,0)	8,9 (7,5; 9,7) P=0,031
Нейтрофилы	10,5 (8,5; 11,0)	6,9 (6,2; 7,1)	8,0 (8,2; 9,1) P=0,044	4,1 (4,0; 4,4)	5,3 (4,9; 5,4) P=0,024
Эозинофилы	1,2 (0,9; 1,3)	0,4 (0,4; 0,5)	0,8 (0,7; 0,8) P=0,042	0,3 (0,2; 0,3)	0,5 (0,4; 0,6) P=0,023
Моноциты	0,8 (0,7; 0,9)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,5)	0,3 (0,3; 0,3)	0,4 (0,4; 0,4)
Лимфоциты	4,5 (4,1; 5,0)	2,0 (1,9; 2,0)	3,6 (2,5; 3,2) P=0,027	2,5 (2,4; 2,9)	1,9 (1,5; 2,2) P=0,031

Примечание. Различия по сравнению с исходным состоянием статистически значимы ($p < 0,001$). P - уровень значимости межгрупповых различий.

Проводимые мероприятия постоперационного лечения сопровождались закономерным и высоко достоверным снижением выраженности указанных явлений у больных обеих групп. Однако степень отмеченных изменений оказалась различной в ОГ и ГС. Так, у пациентов ОГ ко 2-му этапу наблюдения абсолютное число циркулирующих лейкоцитов и лейкоцитарных фракций оказалось достоверно меньшим, чем в ГС. Кроме этого, у больных ОГ отмечено большее снижение относительного числа лимфоцитов. Кроме этого на рассматриваемом этапе наблюдения, только в ОГ отмечено достоверное уменьшение не только абсолютного, но и относительного числа эозинофильных лейкоцитов. Характерно, что к заключительному этапу наблюдения у большинства больных ОГ показатели фракционного состава лейкоцитов практически нормализовались. При этом все

абсолютные показатели «белой» крови в ОГ оказались на достоверно более низком уровне, чем в ГС.

Заключительным направлением проведенных исследований явилась углубленная характеристика сравнительного влияния проведенных вариантов лечения на состояние разномодальных механизмов защиты организма от внутренних повреждающих факторов (табл. 5).

Таблица 5

Гематологические показатели, характеризующие активность механизмов защиты организма от внутренних повреждающих факторов, у больных ГДЗЛ сравниваемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель, ед. изм.	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (ОГ и ГС)	Окончание лечения		Через 3 мес.	
		ОГ	ГС	ОГ	ГС
IgM, г/л	1,93 (1,74; 2,16)	0,91 (0,78; 1,25) p=0,001	1,45 (1,26; 1,71) p=0,009 P=0,012	0,88 (0,79; 1,21) p<0,001	1,49 (1,37; 1,68) p=0,025 P=0,009
IgG, г/л	10,6 (9,6; 11,9)	9,2 (8,5; 10,1) p=0,028	10,2 (9,5; 11,5) P=0,042	9,0 (8,4; 9,5) p=0,024	10,7 (9,9; 120) P=0,037
ЦИК, ед.	96,5 (93,3; 100,8)	62,1 (53,7; 69,6) p=0,002	69,3 (61,4; 79,8) p=0,033 P=0,044	60,2 (52,4; 67,4) p=0,001	70,8 (60,3; 80,1) p=0,043 P=0,021
НСТ-баз, усл. ед.	0,14 (0,09; 0,16)	0,21 (0,14; 0,31) p=0,002	0,15 (0,11; 0,15) P=0,012	0,24 (0,17; 0,33) p<0,001	0,16 (0,11; 0,17) P=0,006
НСТ-стим., усл. ед.	0,86 (0,76; 1,0)	1,02 (0,75; 1,10) p=0,068	0,96 (0,79; 1,04)	1,04 (0,77; 1,10) p=0,055	0,96 (0,81; 1,02)
ЛКТ, усл. ед.	1,45 (1,39; 1,54)	1,49 (1,41; 1,63)	1,46 (1,41; 1,55)	1,51 (1,43; 1,67)	1,46 (1,41; 1,54)
α-токоферол, мг%	0,64 (0,42; 0,81)	0,99 (0,75; 1,19) p=0,034	0,71 (0,49; 0,85) P=0,041	1,11 (0,98; 1,24) p=0,022	0,74 (0,51; 0,92) P=0,037
НО, мкг/мл	70 (65; 77)	96 (88; 102) p=0,003	71 (64; 75) P=0,041	101 (90; 111) p<0,001	79 (72; 87) p=0,063 P=0,005

Примечание. Уровень значимости различий: p - по сравнению с исходным состоянием; P - между группами обследованных больных.

Проведенные в исходном состоянии исследования иммунного статуса больных показали наличие избыточной реактивности гуморального звена иммунитета, о чем свидетельствовали повышенные

концентрации в крови иммуноглобулинов классов М и G, а также ЦИК. Результатом проведенных лечебных мероприятий явилось статистически значимое уменьшение концентраций в крови иммуноглобулинов и ЦИК у больных обеих групп. Степень выраженности указанных изменений оказалась достоверно ($P=0,012-0,044$) большей в ОГ, причем выявленные сдвиги у больных ОГ сохранялись на протяжении периода отдаленного наблюдения, в то время как в ГС имели место обратные тенденции.

В исходном состоянии у всех пациентов имел место явный дефицит функциональных возможностей системы неспецифической защиты (определяемых по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов). В результате проведенного лечения заметные изменения исследуемых параметров имели место лишь у больных ОГ. Причем установлена активация как кислородозависимых, так и анаэробных механизмов фагоцитоза. Однако если первый механизм активировался незначительно (о чем свидетельствовало умеренное увеличение показателя НСТ-стим.), то активация второго была более выражена и статистически значима: НСТбаз. уже ко 2-му этапу наблюдения увеличился у лиц ОГ в среднем в 1,5 раза по сравнению с первичным обследованием ($p=0,002$), находясь на достоверно более высоком уровне, чем аналогичный параметр в ГС ($P=0,012$). На этапе отдаленного наблюдения выявленные тенденции сохранились.

На момент первичного обследования у обследованных больных имел место выраженный дефицит уровня токоферола, что расценивается как угнетение АОС, обусловленное гиперактивацией реакций пероксидации. На момент окончания лечения у лиц ОГ отмечен достоверный ($p=0,034$) прирост α -ТФ, составивший в среднем по группе около 55% от исходного уровня. В ГС существенных сдвигов уровня токоферола не зафиксировано, поэтому при повторном обследовании были зарегистрированы межгрупповые различия по данному параметру

($P=0,041$), которые углублялись на отдаленном этапе наблюдения ($P=0,005$).

В качестве критерия состояния эндотелиальной защиты от повреждающих факторов у больных рассматривался показатель содержания в сыворотке NO. Снижение уровня этого вещества обусловлено повреждением эндотелия или ингибированием NO реактивными метаболитами кислорода (Стариков Ю.В., 2008; Hobbs A., 2012). Исходный уровень NO у больных ГДЗЛ оказался ниже референтных значений. Повторное обследование показало, что динамика исследуемого параметра напрямую зависела от содержания проведенной лечебной программы. Так, у пациентов ГС изменений концентрации оксида азота в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось. И, напротив, у больных ОГ выявлен высоко достоверный ($p=0,003$) прирост продукции эндотелиального NO уже к моменту окончания стационарного лечения. Указанные факты обусловили формирование статистически значимых межгрупповых различий ($P=0,041$). Заключительное обследование выявило дальнейшее статистически значимое увеличение продукции эндотелиального NO у больных ОГ, несмотря на некоторое замедление темпа динамики показателя. В ГС отмечены лишь недостоверные тенденции к его приросту, что определило повышение уровня значимости межгрупповых различий по уровню эндотелиального NO на отдаленном этапе обследования ($P=0,005$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что использование на этапе постоперационного лечения больных ГДЗЛ циклических гипоксических воздействий представляет собой уникальный по возможностям и безопасный метод, механизмы лечебных эффектов которого заключаются в органичном сочетании как непосредственного влияния гипоксических процедур, так и структурно-функциональных долговременных изменений, сопровождающих

процесс адаптации к данному фактору. На основании полученных фактов было обосновано включение периодической нормобарической гипоксической терапии в комплексное лечение больных ГДЗЛ, разработаны практические рекомендации по наиболее эффективному применению данного метода у таких больных.

ВЫВОДЫ

1 Циклическое пребывание человека в условиях нормобарической гипоксической среды детерминирует развитие комплекса приспособительных и адаптационных изменений. Конечным итогом завершенной адаптации к гипоксии является повышение «экономичности» и «надежности» деятельности сердечно-сосудистой системы; прирост эффективности внешнего дыхания (до 25% от исходного уровня); интенсификация микрогемодиализации (до 15% от фона); улучшение реологических свойств циркулирующей крови (до 8%). Перечисленные механизмы лежат в основе саногенных эффектов метода.

2 На основании полученных данных предложен оптимальный режим использования метода: периодическое (1 раз в сут.) непрерывное (в течение 1,5 ч) пребывание пациента в помещении (палате) с искусственно созданной нормобарической средой с пониженным до 15% содержанием кислорода. Общее число ежедневно проводимых процедур 15.

3 Комплексное лечение с включением периодической нормобарической гипокситерапии у больных основной группы сопровождалось оптимизацией субъективного статуса и ускорением купирования дыхательных расстройств. В основной группе пациентов после окончания лечения отмечены существенно лучшие, чем в контроле, значения интегрального показателя шкалы АРАСНЕ-II (в среднем на 13%, $P=0,043$). Только у пациентов, прошедших курс гипокситерапии, выявлена стимуляция эритропоэза; у этих же больных

достоверно активней развивались процессы, направленные на оптимизацию антигенно-структурного гомеостаза. Исследования, выполненные в отдаленном периоде наблюдения, выявили значительное повышение стойкости и длительности лечебно-реабилитационных эффектов у больных, прошедших курс гипокситерапии.

4 Проведение гипоксической терапии стимулировало активацию разномодальных механизмов защиты организма от эндогенных повреждающих факторов, сопровождающих воспалительные и деструктивные процессы при хирургической патологии. Так, у пациентов основной группы после окончания лечения и в отдаленном периоде наблюдения имели место: почти на 30% бóльшая, чем в контроле, активность механизмов неспецифической резистентности ($P=0,012-0,006$) и на 33-50% - антиоксидантной системы ($P=0,04$). Значительно лучшая динамика у пациентов основной группы по сравнению с контролем отмечена также со стороны концентрации в сыворотке эндотелиального NO ($P=0,005$), что доказало наличие положительного влияния апробированного метода на защитные функции эндотелия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Назначение курса гипоксической терапии, проводимой с использованием нормобарических гипоксических сред, больным с гнойно-деструктивной патологией легких, целесообразно примерно спустя 6-12 суток после дренирующей операции. Критериями возможности начала гипокситерапии должны служить: снижение явлений общей интоксикации (нормализация температуры тела, уменьшение общей слабости, появление аппетита); уменьшение гнойного отделяемого по дренажу; уменьшение дыхательной недостаточности. Процедуры желательно начинать в утреннее время, до приема медикаментозных препаратов.

2 Для реализации метода гипоксической терапии у данной категории больных необходимо наличие оборудования, формирующего в помещении (палате) искусственную нормобарическую газовую среду. В таком помещении у пациента имеется возможность находиться в удобной позе, перемещаться, выполнять другие лечебные процедуры.

3 При проведении процедур гипоксической терапии поддерживать в помещении концентрацию кислорода не ниже 15%; рекомендованный формат каждой процедуры - 1,5 часа непрерывного пребывания в условиях гипоксии; общее число ежедневных процедур – не менее 15.

4 Возможно применение повторных курсов гипоксической терапии с целью поддержания и закрепления позитивных результатов лечения, профилактики развития рецидивов и осложнений заболевания.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

А. В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Мазур М.В. Применение гипербарической ререспирации в комплексной реабилитации больных с патологией нижних дыхательных путей / В.С. Грошилин, М.В. Мазур, А.В. Баранов и др. // Военно-медицинский журнал. – 2014. - № 11. – С. 63-65.
2. Мазур М.В. Применение тренировок к гипоксии-гиперкапнии для расширения функциональных возможностей организма младших школьников с общим недоразвитием речи / К.Ю. Заходякина, А.О. Иванов, М.В. Мазур // Адаптивная физическая культура.- 2014. – № 3 (59) . – С. 42-45.

Б. В прочих изданиях:

3. Мазур М.В. Использование гипербарической ререспирации для оптимизации функции внешнего дыхания больных с бронхолегочной патологией / В.С. Грошилин, А.Ю. Баранов, М.В. Мазур // XII Межвузовская конф. с междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д. – 2013. – С. 32-33.
4. Мазур М.В. Повышение ортостатической устойчивости организма больных ХНЗЛ путем использования гипербарической ререспирации /

- В.С. Groшилнн, А.Ю. Баранов, М.В. Мазур // XII Межвузовская конф. с междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д. – 2013. – С. 50-53.
5. Мазур М.В. Тренировка к гипоксии-гиперкапнии как способ формирования анаэробной выносливости больных бронхиальной астмой / Д.Н. Елисеев, А.О. Иванов, А.Ю. Баранов, М.В. Мазур // М-лы науч.-практ.конф. «Физическая культура и спорт в системе высшего образования». – М.: Издательство «Перо», 2012. – С. 288 - 292.
6. Мазур М.В. Использование разномодальных физических факторов в оптимизации процесса профессиональной адаптации студентов в начальном периоде обучения / К.Ю. Заходякина, О.В. Лобозова, А.Ю. Баранов, М.В. Мазур // Материалы международной научно-практической конференции: "Современные тенденции развития физической культуры, спорта и адаптивной физической культуры" 8-9 ноября 2012 - СПб: ЛГУ им. А.С.Пушкина. - С. 81-85.
7. Мазур М.В. Формирование анаэробной выносливости больных ХНЗЛ путем использования контролируемой адаптации к гипоксии-гиперкапнии / К.Ю. Заходякина, О.В. Лобозова, А.Ю. Баранов, М.В. Мазур // Материалы международной научно-практической конференции: "Современные тенденции развития физической культуры, спорта и адаптивной физической культуры" 8-9 ноября 2012 - СПб: ЛГУ им. А.С.Пушкина.- С. 85-88.
8. Мазур М.В. Формирование ортостатической устойчивости организма специалистов путем использования тренировок к гипербарической респирации / М.В. Мазур, С.Г. Афендииков // Сб. научных статей II интернет-конференции с международным участием «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины» (республика Беларусь, г. Гомель, 19-23 мая 2014 года). – Гомель, 2014. – С. 29 – 31.
9. Мазур М.В. Сочетанное использование средств баротерапии для восстановления функции внешнего дыхания больных с хронической патологией нижних дыхательных путей / М.В. Мазур, Р.Т. Тагиров, Р.У. Мамин, П.Т. Качанов // Материалы III Региональной научно-практической конференции Южного федерального округа «Новые стандарты модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности». Краснодар – Ростов-на-Дону, 2015. - С 75-80.