

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
ГРОШИЛИН Виталий Сергеевич

Москва - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (обзор литературы)	13
1.1 Современные представления о патогенезе, клинике и об основных направлениях лечения больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких	13
1.2 Возможности использования гипоксической терапии в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Организация исследования и общая характеристика обследованных лиц	42
2.2 Методы исследования	45
2.3 Характеристика операций, проведенных у больных ГДЗЛ, участвовавших в исследовании	49
2.4 Общая характеристика лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых у больных на послеоперационном этапе	54
2.5 Возможности использования гипоксической терапии в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких	56

ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ РЕЖИМА И САНОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ (результаты собственных исследований и их обсуждение)	58
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГДЗЛ (результаты собственных исследований и их обсуждение)	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

Список сокращений

НСТ -	гематокрит
HGB -	гемоглобин
Ig -	иммуноглобулины
MCH –	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC –	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV –	средний объем эритроцитов
NO -	оксид азота
RBC –	число эритроцитов
A1 –	амплитуда контактной фазы коагуляции
АД -	артериальное давление
АЛТ -	аланинаминотрансфераза
АОС –	антиоксидантная система
АСТ -	аспартатаминотрансфераза
ВЭ –	вентиляционный эквивалент
ГДЗЛ –	гнойно-деструктивные заболевания легких
ГДЗЛП -	гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры
ГС -	группа сравнения
ГТ –	гипокситерапия
ДО –	дыхательный объем
ДКИ –	дикротический индекс
ЖЁЛ -	жизненная ёмкость легких
ИБС –	ишемическая болезнь сердца
ИКД -	интенсивность коагуляционного драйва
ИКК –	интенсивность контактной коагуляции
ИНГС –	искусственная нормобарическая гипоксическая газовая среда
ИПМ –	интегральный показатель микроциркуляции
ИПС –	интенсивность полимеризации сгустка
ИР –	индекс Робертсона.
КВ -	коэффициент выносливости
КИО ₂ –	коэффициент использования кислорода
КТН –	коэффициент тонического напряжения сосудов
ЛДФ –	лазерная доплеровская флоуметрия
ЛКТ –	лизосомальный катионный тест
ЛФК -	лечебная физическая культура
МОД –	минутный объем дыхания

МОС ₂₅ –	мгновенная максимальная объемная скорость 25% от ЖЕЛ
МОС ₅₀ –	мгновенная максимальная объемная скорость 50% от ЖЕЛ
МОС ₇₅ –	мгновенная максимальная объемная скорость 75% от ЖЕЛ
НСТбаз –	базальная активность нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия
НСТстим –	стимулированная зимозаном активность нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия
ОГ –	основная группа
ОГК -	окружность грудной клетки
ОПСС –	общее периферическое сопротивление сосудов;
ОФВ1 -	объем форсированного выдоха за первую секунду дыхательного манёвра
ПД –	пульсовое давление
ПОС _{выд} –	пиковая объемная скорость выдоха
ПП –	средний пульсовой приток
РЭГ -	реоэнцефалография
САН –	методика оценки самочувствия, активности и настроения
СДД –	среднединамическое давление
СИ –	сердечный индекс
СОС ₂₅₋₇₅ –	средняя объемная скорость выдоха от 25% до 75% ЖЕЛ
СОЭ –	скорость оседания эритроцитов
ТФ -	Система токоферола
ТЭГ -	тромбоэластография
УВЧ –	ультравысокочастотная терапия
ФВД -	функция внешнего дыхания
ХГДЗЛП –	хронические гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры
ХНЗЛ –	хронические неспецифические заболевания легких
ЦИК -	циркулирующие иммунные комплексы
ЧД –	частота дыхания
ЧСС -	частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. 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). Травматичность оперативного вмешательства, переход гнойно-деструктивных процессов в хроническую стадию, нередко сопровождаются потерей анатомических структур, с последующим формированием пневмоцирроза и как следствие развитием лёгочно-сердечной недостаточности, играющей основную роль в танатогенезе больного. Сохранение высокой частоты острых гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры обусловлено целым рядом причин, включая несвоевременную диагностику заболевания, которое в ранней стадии протекает в виде острой респираторной инфекции, позднюю госпитализацию и трудности определения лечебной тактики ведения таких пациентов (Яковлев С.В., 2006).

Актуальность работы определяется необходимостью оздоровления, реабилитации и повышения качества жизни пациентов после дренирующих операций по поводу ГДЗЛ, формирования у них адекватного настроения на выполнение оздоровительных и лечебных мероприятий, активной профилактики осложнений и прогрессирования заболевания за счет расширения функциональных резервов системы внешнего дыхания и организма в целом.

Среди многочисленных методов и средств комплексного лечения хирургических и других хронических больных особое значение принадлежит факторам физической природы «общего» действия, поскольку эти методы индуцируют позитивные сдвиги на организменном уровне за счет развития комплекса долговременных саногенных реакций, «перехода» организма к качественно новому уровню функционирования, отличающемуся от предыдущего большей надежностью и лучшим качеством регулирования основных гомеостатических процессов (Меерсон Ф.З., 1983; Горанчук В.В. и др., 2003; Елисеев Д.Н., 2007; Грошилин С.М. и др., 2012 и мн. др.). 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.). Доказано, что применение метода гипокситерапии является высокоэффективным в патогенетической терапии хронических заболеваний, сопровождающихся расстройствами регуляции вегетативных функций, снижением неспецифической резистентности, обменными, аутоиммунными и дезадаптационными нарушениями. (Иванов А.О. и др., 2011; Грошилин С.М. и др., 2012).

Особое значение имеет применение метода адаптации к гипоксической газовой среде в лечении 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 операции по поводу гнойно-деструктивных заболеваний легких.

Задачи исследования:

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 на основании углубленных клинико-физиологических исследований, направленных на комплексную оценку компенсаторно-приспособительных реакций в организме человека, развивающихся при периодическом пребывании в условиях ИНГС, предложено использование метода гипоксической терапии в лечении больных, перенесших операции по поводу гнойно-деструктивных заболеваний легких. Впервые детально охарактеризованы механизмы саногенных эффектов периодической гипоксической терапии, направленные на ликвидацию основных звеньев патологического процесса у больных ГДЗЛ в раннем послеоперационном периоде. Впервые определен оптимальный порядок и режим включения гипоксической терапии, проводимой в виде периодического непрерывного пребывания пациента в помещении с ИНГС, в комплексное лечение таких больных.

Впервые доказано, что применение гипоксической терапии в разработанном режиме, сопровождается развитием благоприятных непосредственных и отсроченных эффектов в организме больных ГДЗЛ, способствующих оптимизации течения восстановительных процессов, повышению стойкости и длительности достигнутых результатов лечебных мероприятий.

Впервые проведены исследования, характеризующие эффективность разработанного немедикаментозного метода в отношении оптимизации субъективного статуса больных ГДЗЛ, купирования характерных для данной нозологии дыхательных расстройств, стимуляции эритропоэза, коррекции метаболических и пластических нарушений, иммунной гиперреактивности. Впервые показано, что применение гипоксической

терапии в разработанном режиме способствует повышению активности механизмов неспецифической резистентности, антиоксидантной системы больных ГДЗЛ, восстанавливает состояние защитной функции эндотелия. На основании полученных данных впервые сформулировано положение о комплексном благоприятном влиянии циклических гипоксических воздействий на общеорганизменные механизмы протекции от внутренних факторов повреждения.

Теоретическая и практическая значимость заключаются в получении новых сведений, характеризующих саногенные эффекты метода нормобарической гипоксической терапии, которые могут быть эффективно использованы при включении данного метода в систему комплексного постоперационного лечения больных ГДЗЛ. Кроме этого, полученные данные раскрывают новые возможности эффективного и безопасного применения данного метода в лечении и реабилитации других категорий соматических больных, профилактической, профессиональной, спортивной медицине. Сформулировано новое для гипоксической медицины и хирургии положение о возможности активной стимуляции средствами гипокситерапии комплекса разномодальных механизмов защиты организма от эндогенных повреждающих факторов, сопровождающих воспалительные и деструктивные процессы при хирургической патологии.

В ходе исследований разработаны оригинальный порядок и режим назначения гипоксической терапии больным ГДЗЛ. Показано, что оптимальным вариантом гипоксической терапии в постоперационном лечении данной категории больных является периодическое (1 раз в сут.) непрерывное (в течение 1,5 ч) пребывание пациента в помещении (палате) с ИНГС с 15 %-ным содержанием кислорода. Выявлено, что использование гипокситерапии в разработанном оригинальном режиме сопровождается существенным повышением успешности комплексного

лечения больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких за счет расширения физиологических и психофизиологических функциональных возможностей организма, активации механизмов специфической, неспецифической, антиоксидантной защиты, стимуляции протективных эндотелиальных факторов. Кроме этого, гипоксическая терапия способствует повышению стойкости и длительности достигнутых эффектов лечебных мероприятий в связи с развитием долговременных адаптивных структурно-функциональных перестроек в организме больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1 В результате применения циклических гипоксических воздействий (15 ежедневных процедур непрерывного 1,5-часового пребывания в помещении с нормобарической средой с содержанием O_2 15%) в организме человека совершенствуются механизмы транспорта кислорода, что приводит к повышению гипоксической резистентности клеток и тканей. Следствием указанных воздействий является также оптимизация микрогемодинамики, реологических свойств, газотранспортной функции крови. Перечисленные механизмы являются основой саногенных эффектов данного метода.

2 Применение гипоксической терапии в разработанном режиме в системе мероприятий постоперационного лечения больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких 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» с 15.09.2014 г., акт внедрения от

10.02.2015 г.; ФКУЗ «МСЧ МВД России по Ростовской области» с 10.02.2015 года, акт внедрения от 10.02.2015 г.; в научных разработках, лечебном и учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России с 12.09. 2014 года, акт внедрения от 12.09.2014 года.

Достоверность полученных результатов. Результаты получены при помощи сертифицированного физиотерапевтического, клиничко-инструментально-лабораторного оборудования. В рамках диссертационной работы проведено более 8000 научных исследований. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью современных методов вариационной статистики, адекватным цели и задачам работы, с использованием компьютерной программы «STATISTICA» (версия 6.0), «Microsoft Excel».

Апробация работы. Основные положения работы докладывались на межкафедральных совещаниях ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. Основные положения работы докладывались и обсуждались на: международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития физической культуры, спорта и адаптивной физической культуры» (СПб., 2012); научно-практической конференции «Физическая культура и спорт в системе высшего образования» (М., 2012); 12-й региональной научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Р.-н.-Д., 2013); 2-й интернет-конференции с международным участием «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины» (Республика Беларусь, г. Гомель, 2014); научно-практической конференциях ЮФО «Новые стандарты модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности» (Краснодар- Р.-н.-Д., 2015); 2-й научно-практической конференции ЮФО «Здоровый образ жизни-перспективные

научно-исследовательские достижения в формировании образовательных стандартов в высших учебных заведениях» (Краснодар-Р.-на-Д., 2014).

Личный вклад автора составляет не менее 80% и заключается в участии в планировании исследований (совместно с научным руководителем); непосредственном участии в проведении лечебно-диагностических и реабилитационных 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 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО- ДЕСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (обзор литературы)

1.1 Современные представления о патогенезе, клинике и об основных направлениях лечения и реабилитации больных с гнойно- деструктивными заболеваниями легких

Несмотря на совершенствование диагностических методик и модернизацию терапевтических воздействий в пульмонологии частота острых инфекционных легочно-плевральных деструкций неуклонно возрастает. Гнойно-деструктивные заболевания легких и их осложнения в виде пиопневмоторакса приводят к потере трудоспособности, стойкой инвалидизации и увеличению экономических затрат на лечение и реабилитационные мероприятия для таких больных (Минашкин Ю.П., 2003; Михеев А.В., 2004; Нетяга М.А., 2006; Сергеев В.А., 2013). При этом, как указывают Г.И. Рахмалиев (2006) и Е.Е. Фуфаев (2006), среди больных с гнойными заболеваниями легких, как правило, преобладают лица наиболее работоспособного возраста, что предопределяет и социальную значимость проблемы.

Т.А. Корнилов (2012) рекомендует условно подразделять заболевания легких и плевры следующим образом:

1. Специфические заболевания (туберкулез, сифилис, актиномикоз);
2. Воспалительные и гнойные заболевания легких и плевры (пневмония, плеврит, абсцесс и гангрена легкого, эмпиема плевры, бронхоэктатическая болезнь);
3. Травматические повреждения;
4. Опухоли легких и плевры.

К воспалительным заболеваниям легких относятся заболевания, вызываемые микробной флорой, которая обитает непосредственно в органе или привносится извне вследствие регургитации или травматических повреждений.

По классификации Н.В. Путова (1986) наиболее часто встречаются следующие воспалительные заболевания лёгких и плевры:

I. Острые инфекционные деструкции лёгких:

- а) острый гнойный абсцесс лёгкого;
- б) острый гангренозный абсцесс лёгкого;
- в) распространённая гангрена лёгкого;
- г) хронический абсцесс лёгкого.

II. Бронхоэктазии.

III. Эмпиема плевры.

Статистические данные указывают на то, что осложненное течение пневмонии с развитием нагноительных заболеваний легких и плевры встречается до 14,7% случаев (цит. по В.А. Сергееву, 2013). А.В. Михеев (2005) отмечает, что количество больных с абсцессом легких и пиотораксом в последние десятилетия продолжает расти (до 43,6%), при этом пиопневмоторакс составляет 19 - 90% среди всех осложнений нагноительных процессов в легких. Следует отметить, что несмотря на успехи торакальной хирургии и пульмонологии на сегодняшний день, летальный исход при абсцессах легких и эмпиеме плевры составляет до 30 % (Кошарный И. В., 2005; Рахмалиев Г.И., 2006; Koegeleberg C.F., 2008; Абдукаримова Э.Э., 2014).

Абсцесс легкого формируется при деструкции легочной ткани (Weissberg D., 2010; Рычагов Г.П., 2012). В.К. Гостищев (2001) и Т.А. Корнилов (2012) определяют абсцесс легкого как гнойный или гнилостный распад некротических участков легочной ткани, обычно в пределах

сегмента, с наличием одной или нескольких полостей деструкции, отграниченных от непораженных участков легкого пиогенной капсулой.

К развитию абсцесса легкого, как правило, приводит сочетание ряда факторов, таких как наличие острого воспалительного процесса в нем, нарушение бронхиальной проводимости, нарушение кровообращения, а также снижение резистентности организма на фоне хронических заболеваний. Наличие местной или привнесенной извне микрофлоры провоцирует развитие воспаления. Микрофлора в основном представлена стафилококком, реже стрептококком, как правило, в сочетании друг с другом, анаэробами, кишечной палочкой и микоплазмами. Немаловажным фактором в развитии заболевания является снижение иммунитета. Причиной могут послужить и травмы легких (Лисовский В.А., 2004; Корнилов Т.А., 2012; Рычагов Г.П., 2012; Филиппов А.А., 2012). По данным Н.В. Путова и Ю.Н. Левашова (1989), весомую роль в развитии острых гнойных деструктивных процессов в легких имеют вирусные инфекции, которые выявляются у половины больных, страдающих абсцессом легкого. Чаще обнаруживаются респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа А, аденовирусы и вирус парагриппа. По мнению А.Н. Кокосова (1987) предрасполагающими факторами в развитии деструктивного процесса в легких нагноительной природы являются некоторые сопутствующие заболевания и состояния, например сахарный диабет, а также хронический алкоголизм. Как отмечает С.Д. Даренская (1993) негативную роль в генезе заболевания играют также неблагоприятные климатические и экологические условия.

Т.Н. Цыбусова (2008) отмечает, что гнойные абсцессы по своему течению классифицируются на острые и хронические; по локализации – на центральные и периферические (одиночные, множественные с указанием доли и сегмента); по наличию осложнений - без осложнений и с осложнениями (эмпиемой, пиопневмотораксом, кровотечением и др.).

В научно-методической литературе (Колесников И.С., 1969; Кузин М.И., 2005) описаны пути проникновения в легкие инфекции, вызывающей пневмонию и абсцесс:

- аспирационный (bronхолегочный);
- гематогенно-эмболический;
- лимфогенный;
- травматический.

Бронхолегочный путь предполагает аспирацию слизи или рвотных масс из ротовой полости и глотки при бессознательном состоянии больных, алкогольном опьянении или после наркоза. Инфицированный материал (частички пищи, зубной камень, слюна, рвотные массы), содержащий большое количество анаэробных и аэробных микроорганизмов, может вызывать воспаление и отек слизистой оболочки, сужение или обтурацию просвета бронха. Развивается ателектаз и воспаление участка легкого, расположенного дистальнее места обтурации. Как правило, абсцессы в этих случаях локализуются в задних сегментах легкого (II, VI), чаще в правом, где короткий и широкий главный бронх, являясь как бы продолжением трахеи, увеличивает вероятность попадания аспирированного материала именно в правое лёгкое (Корнилов Т.А., 2012). Г.П. Рычагов (2012) констатирует развитие аспирационных абсцессов в 18 – 20 % всех случаев.

Аналогичные условия возникают при закупорке бронха опухолью, инородным телом, при сужении его просвета рубцом (обтурационные абсцессы). Удаление инородного тела и восстановление проходимости бронха нередко приводят к быстрому излечению больного.

Около 7 - 9% абсцессов легкого (Кузин М.И., 2005) развиваются при попадании инфекции в легкие с током крови из внелегочных очагов (септикопиемия, остеомиелит, тромбофлебит и т. д.), что обуславливает гематогенно - эмболический путь развития абсцесса. Мелкие сосуды

легкого при этом тромбируются, в результате чего развивается инфаркт легкого. Пораженный участок подвергается некрозу и гнойному расплавлению. Абсцессы, имеющие гематогенно-эмболическое происхождение (обычно множественные), чаще локализуются в нижних долях легкого.

Достаточно редко, при ангине, медиастините, поддиафрагмальном абсцессе и т. д., инфекция в легкие заносится с током лимфы (лимфогенный путь).

Посттравматический абсцесс может возникнуть в результате более или менее обширного повреждения легочной ткани при проникающих ранениях и закрытой травме грудной клетки.

Образование отграниченной полости, заполненной гноем, происходит вследствие гнойного расплавления нежизнеспособной ткани под влиянием бактериальных протеолитических ферментов. При разрушении стенки одного из бронхов вблизи гнойной полости содержимое абсцесса попадает в бронхиальное дерево и эвакуируется из легких. При прорыве гнойника в плевральную полость развивается пиопневмоторакс и эмпиема плевры (Рычагов Г.П., 2012). В случае одиночных небольших абсцессов с хорошей эвакуацией гноя полость достаточно быстро очищается и на месте абсцесса формируется рубец или выстланная эпителием узкая полость. При неудовлетворительном дренировании и больших абсцессах освобождение от гноя или остатков некротических тканей происходит медленно. Пиогенная капсула абсцесса превращается в плотную рубцовую ткань, которая препятствует уменьшению полости и заживлению. Формируется фиброзная капсула и развивается хронический абсцесс (Кузин М.И., 2005).

В клинической картине развития абсцессов выделяют две фазы (Даренская С.Д., 1993; Корнилов Т.А., 2012; Рычагов Г.П., 2012):

- 1) Фаза острого воспаления и гнойно-некротической деструкции с формированием гнойника до его прорыва в бронх;
- 2) Фаза открытого легочного гнойника после его прорыва в бронхиальное дерево.

Заболевание обычно начинается с симптомов, характерных для острой пневмонии, которая длительно не поддается медикаментозному лечению. Больные отмечают недомогание и общую слабость, гипертермию до 38 - 40° С, особенно в вечерние часы, сопровождающуюся ознобом и профузными потами, сухой кашель, иногда со слизистой мокротой.

При физикальном исследовании выявляются отстаивание пораженной части грудной клетки при дыхании, болезненность при пальпации, определяется притупление перкуторного звука, жесткое дыхание, крепитирующие хрипы, иногда шум трения плевры. Выраженно проявляется симптом Крюкова. На рентгенограмме и компьютерной томограмме в этой фазе в пораженном легком выявляется округлая интенсивная тень (воспалительный инфильтрат) с распространением на соседние отделы легких. Анализ крови демонстрирует лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево с токсической зернистостью нейтрофилов (Цыбусова Т. Н. , 2008; Рычагов Г.П., 2012).

Далее наступает вторая фаза – полная деструкция ткани легкого и прорыв гнойника в бронх, что наблюдается, как правило, на второй – третьей неделе от начала заболевания. Опорожнение полости абсцесса через крупный бронх сопровождается отхождением большого количества мокроты, которая носит гнойный характер, часто с примесью крови. На фоне обильного выделения гноя происходит снижение температуры тела, улучшается общее состояние больного, постепенно снижаются признаки интоксикации, такие как тахикардия, озноб, потливость и прочие. На рентгенограмме в этот период в центре затемнения можно видеть просветление, соответствующее полости абсцесса, содержащей газ и

жидкость с четким горизонтальным уровнем. Т. А. Корнилов (2012) отмечает, что в ряде случаев гной может отходить через мелкие бронхи, тем самым, вызывая гнойный бронхит с обильным образованием мокроты. Дальнейшее течение заболевания зависит от сроков восстановления проходимости бронхов, а также от возможности добиться полного освобождения гнойников от содержимого (Рычагов Г.П., 2012).

Острые инфекционные деструктивные заболевания легких предполагают комплексное лечение, направленное на борьбу с инфекцией с помощью антибиотиков широкого спектра действия, улучшение условий дренирования абсцесса, устранение белковых, водно-электролитных и метаболических нарушений, поддержание функций сердечно - сосудистой и дыхательной системы, печени, почек, повышение сопротивляемости организма. Лечение делится на консервативное и оперативное.

В начальных стадиях заболевания применяют санацию трахеобронхиального дерева и гнойника в легком посредством постурального дренажа, ингаляций и интратрахеальных вливаний антибиотиков и протеолитических препаратов.

В случае если такая терапия в течение пяти – семи дней оказывается неэффективной, то применяются более активные инструментальные способы санации гнойника в легких. Под рентгенологическим контролем или с помощью бронхоскопа проводят катетер в сегментарный бронх, дренирующий абсцесс, аспирируют гной, промывают полость гнойника и в его просвет вводят антибиотики и протеолитические ферменты. Проведение повторной санации позволяет осуществлять контроль выраженности воспалительных изменений и эффективности лечения.

Периферические абсцессы легких в первой фазе их течения дренируют через грудную клетку путем пункции или введением постоянного катетера. После пункции или катетеризации содержимое гнойника эвакуируют и вводят лекарственные препараты.

Методы хирургического лечения гнойников подразделяются на дренирующие операции и резекции легкого. Помимо установления дренажной трубки с помощью торакоцентеза дренирование гнойника осуществляется также путем торакотомии и пневмотомии. Г.П. Рычагов (2012) отмечает, что дренирующие операции менее продолжительны и намного менее травматичны, чем резекции, однако их эффект выражен далеко не всегда. Как операции дренирования, так и резекции предпринимаются с целью обеспечения быстрого и по возможности максимально полного освобождения больного от некротизированных участков легочной ткани. Эта задача полнее решается резекцией легкого пораженного участка легочной ткани или всего легкого.

Однако, относительная простота и безопасность, но меньшая эффективность дренирующих операций, технически большая сложность, травматичность и риск, но более высокая эффективность резекций и определяют трудности, с которыми сталкивается хирург, выбирая наиболее оптимальный метод хирургического лечения у каждого конкретного больного.

Как отмечает В.К. Гостищев (2001) показаниями к оперативному лечению гнойно-деструктивных заболеваний легких являются: неэффективность комплекса консервативных и малоинвазивных хирургических методов лечения; развитие осложнений (легочное кровотечение, рецидивирующее кровохарканье, стойкие бронхоплевральные свищи); переход в хронический абсцесс.

Эмпиема плевры характеризуется диффузным или ограниченным воспалением плевры, ведущим к скоплению гноя в плевральной полости. Эмпиема плевры или пиоторакс достаточно редко развивается как первичное заболевание, чаще всего это вторичная инфекция полости плевры, занесенная из окружающих тканей при бронхопневмонии, пневмонии, абсцессе легкого и т.д. Острая эмпиема плевры является

частым и опасным осложнением воспалительных заболеваний легких и оперативных вмешательств на органах грудной полости (Шойхет Я.Н., 2002; Соколович Е.Г., 2005; Баринов О.В., 2010). На фоне острой пневмонии в 4% случаев (Light R.W., 2006) осложнением является эмпиема плевры. После операций по поводу гнойно-деструктивных заболеваний легких эмпиема плевры возникает у 4,8 - 28% пациентов (Шойхет Я.Н., 1996; Гатауллин Н.Г., 2003).

По данным Г.П. Рычагова (2012) и Т.А. Корнилова (2012) эмпиему плевры классифицируют по нескольким признакам:

- по характеру возбудителя: стрептококковая, стафилококковая, диплококковая, смешанная и др.;
- по локализации гноя: свободные эмпиемы (татальные, средние, небольшие) и осумковатые (базальные, пристеночные, парамедиостенальные, междолевые, верхушечные) одно – или многокамерные;
- по патологической картине: острые (гнойные, гнилостные, гнойно-гнилостные) и хронические;
- по клиническому течению: септические, тяжелые, средней тяжести и легкие.

При эмпиеме плевры плевральная полость не сообщается с внешней средой, в случае если сообщение есть, диагностируют пиопневмоторакс.

При прорыве абсцесса легкого в плевральную полость гной постепенно начинает заполнять ее. В начальной стадии формирования эмпиемы значительная часть экссудата всасывается и на поверхности плевры появляется только фибрин. Позднее в плевральной полости накапливается гной, который сдавливает легкое и смещает органы средостения, резко нарушая функцию дыхательной и сердечно - сосудистой системы. При более длительном течение процесса (два – три месяца) фибрин организуется, образуя соединительнотканый каркас, при

этом весьма затруднительной становится экскурсия легкого. Фиброз начинает распространяться на легкие, вызывая синдром ригидности грудной стенки, легкого, плевры.

Для клинической картины острого гнойного плеврита или эмпиемы плевры характерны признаки резко выраженной интоксикации организма. У больных констатируют лихорадку, озноб, головную боль, тахикардию, одышку и цианоз губ и кистей рук. Экскурсия грудной клетки ограничена на стороне поражения, часто болезненна. При перкуссии определяется притупление звука. Следует отметить, что в крови отмечается высокий лейкоцитоз (до 20 – 30 тысяч по данным Т.А. Корнилова, 2012), резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. Нередко наблюдается анемия. Потери белка (в первую очередь альбумина) с экссудатом снижают онкотическое давление крови, что приводит к потерям жидкости, гиповолемии. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявляют гомогенную тень, обусловленную экссудатом (Кузин М.И., 2005; Рычагов Г.П., 2012).

Терапия эмпиемы плевры предполагает массивную антибиотикотерапию, дезинтоксикацию, симптоматическое лечение, повышение иммунитета, лечебную и дыхательную гимнастику.

Гнойный очаг необходимо вскрыть и дренировать. Для этого производят плевральную пункцию с аспирацией содержимого и по возможности дренированием. Далее производятся регулярные пункции и в плевральную полость также вводятся антибиотики и протеолитические препараты (Смоленцев М.Н., 2008; Амарантов Д.Г., 2011). По данным Т.А. Корнилова (2012) при неэффективности лечения пункциями, а также при пиопневмотораксе с развитием напряженного пневмоторакса выполняется торакотомия, отмывание плевральной полости антисептиками с последующим дренированием. Больным рекомендуется усиленное питание, переливание компонентов крови (при анемии, гипопроteinемии,

гипоальбуминемии) и кровезамещающих жидкостей. Не следует забывать о поддержании сердечной деятельности назначением соответствующих препаратов (Кузин М.И., 2005).

По мнению В.А. Епифанова (1999, 2012) разнообразие и техническая сложность современного хирургического лечения предполагают тщательное продуманное послеоперационное ведение больных, которое обеспечит наилучший результат операции и возможность минимизировать опасность осложнений. При этом в комплексном лечении и реабилитации больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры немаловажная роль отводится лечебной физической культуре (ЛФК) и дыхательной гимнастике. Следует отметить, что занятия физическими упражнениями рекомендуется начинать еще до операционного вмешательства (Кузин М.И., 1984; Кокосов А.Н., 1987; Пягай Л.П., 2001; Дубровский В.И., 2006;).

М.И. Кузин (1984) указывает, что применение лечебной гимнастики при операциях на легких началось с работ С.И. Спасокукоцкого и Б.Э. Линберга, которые указывали на необходимость глубокого дыхания и откашливания после внутригрудных операций. В дальнейшем важную роль лечебной гимнастики отмечали Н.Н. Еланский, Ф.Г. Углов, П.А. Куприянов и др.

Механизмы лечебного действия физических упражнений применительно у больным, подлежащим операции или оперированным на легком, разнообразны (Добровольский В.К., 1976). Тонизирующее влияние обеспечивает повышение общего жизненного тонуса, реактивности и сопротивляемости больного организма. Механизмы компенсаций способствуют улучшению вентиляционной функции, эффективности газообмена между кровью и воздухом, а также утилизации кислорода тканями организма. Трофическое влияние проявляется в усилении регенеративно - репаративных процессов в патологически измененных и

поврежденных в ходе оперативного вмешательства тканях. Нормализующее действие может проявиться в отношении деятельности желудочно-кишечного тракта, органов выделения и др. Симптоматическое действие может активизировать дренажную функцию бронхов, способствовать усиленному выделению мокроты.

Применение физических и динамических дыхательных упражнений в период перед плановой операцией направлено прежде всего на обеспечение общетонизирующего воздействия, а также может способствовать увеличению функциональных показателей внешнего дыхания (жизненной емкости легких, максимальной вентиляции легких и др.) и уменьшению выраженности явлений интоксикации. В ходе занятий ЛФК пациент осваивает упражнения, которые будут применяться в первые дни после операции, ему необходимо обучиться дифференцированному дыханию (грудному, диафрагмальному, полному) и сочетанию дыхания с простыми физическими упражнениями, поворотами на бок, приподниманию таза. В ходе занятий ЛФК решается также одна из важных задач подготовки к вмешательству – совершенствование управлением произвольным дыханием (Добровольский В.К., 1976; Кокосов А.Н., 1987; Елифанов В.А., 1999; Nici L., 2006; Дубровский В.И., 2006).

При подготовке к операции больных с нагноительными заболеваниями легких очень важен хороший бронхиальный дренаж с регулярным отхождением мокроты, в связи с этим сочетано используются специальные упражнения и приемы постурального дренажа (дренажа положением), которые способствуют отхождению гнойного содержимого из полости абсцесса. Как отмечают А.Н. Кокосов и Э.В. Стрельцова (1987), если во время утреннего туалета больного откашливание мокроты продолжается дольше одной минуты, это свидетельствует о недостаточности естественного бронхиального дренажа. Следовательно, таким пациентам необходимо знать и регулярно выполнять специальные

физические упражнения, помогающие выведению мокроты из полостей (Рычагов Г.П., 2012).

Как уже указывалось выше, наилучшему отделению мокроты способствует применение дренажной гимнастики и постурального дренажа. В процессе выполнения дренажных упражнений важное значение имеет обучение пациентов правильному и эффективному откашливанию мокроты. Необходимо научить больного дифференцировать кашель, вызванный нервным раздражением бронхов или переполнением их секретом (Кокосов А.Н., 1987). Методика обучения откашливанию начинается с обучения глубокому диафрагмальному дыханию в положении лежа на спине при слегка согнутых в коленях ногах, так как наибольшая подвижность диафрагмы достигается именно в этом положении. После глубокого вдоха больной должен научиться производить серию быстрых, резких и коротких выдохов, напрягая при этом мышцы грудной клетки и брюшного пресса.

По мнению ряда авторов (Кузин М.И., 1984; Кокосов А.Н., 1987) вибрационный массаж и поколачивание грудной клетки также могут помочь при откашливании.

Постуральный дренаж или дренаж путем придания телу определенного положения, которое учитывает локализацию в легком гнойного очага, облегчает удаление из него мокроты под воздействием ее силы тяжести. Однако, как указывают В.К. Добровольский (1976) и В.А. Епифанов (2012) наиболее эффективно отделение мокроты происходит в положении постурального дренажа при выполнении специальных физических упражнений, т е при дренажной гимнастике. Кроме этого, по данным А.Н. Кокосова (1987), оптимально применять дыхательную гимнастику и постуральный дренаж во второй половине дня после физиотерапевтических процедур и лечебных ингаляций.

В предоперационный период В.А. Епифанов (1999, 2012) рекомендует обучать пациентов диафрагмальному дыханию с акцентом на удлиненный и усиленный выдох. Указанное дыхание облегчает опорожнение бронхов от мокроты, увеличивает подвижность диафрагмы, содействует растягиванию плевральных спаек на стороне пораженного легкого и увеличивает дыхательные резервы здорового легкого.

По мнению В. К. Добровольского (1976) применение в предоперационном периоде дыхательных упражнений следует сочетать с упражнениями на растягивание мышц, что мобилизует подвижность ребер и обеспечивает растягивание и расслабление мышц плечевого пояса и грудной клетки.

Лечебная физическая культура также является одним из важных компонентов психологического воздействия на пациента, и способствует формированию положительных эмоций и веры в успех операции (Добровольский В.К., 1976).

Среди противопоказаний к назначению ЛФК у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких можно выделить наличие в анамнезе незадолго до поступления в стационар легочного кровотечения, высокой температуры обусловленной интоксикацией организма, выраженной сердечно - сосудистой недостаточности, инфаркта миокарда или легкого в остром периоде (Кузин М.И., 1984; Дубровский В.И., 2006; Епифанов В.А., 2012). Следует также помнить, что занятия лечебной гимнастикой должны проводиться не ранее чем через два – три часа после плевральных пункций, так как в силу ригидности патологически измененной плевры и ткани легкого у больных с эмпиемой канал после пункции некоторое время остается проходимым, и существует опасность воздушной эмболии (Добровольский В.К., 1976).

Выдающийся хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий выделяет три главные задачи, которые стоят перед врачом в послеоперационный период:

- забота о полном и беспрепятственном истечении гноя;
- содействие расправлению легкого;
- укрепляющее лечение больного.

Важное значение среди реабилитационных мероприятий в этом периоде отводится также дыхательным упражнениям и лечебной гимнастике.

В раннем послеоперационном периоде в первые сутки в занятиях лечебной гимнастикой применяются статические дыхательные упражнения, диафрагмальное дыхание, откашливание, небольшие по амплитуде движения головой, верхними и нижними конечностями. Движения в плечевом суставе на стороне операции включаются на второй - третий день в форме отведения согнутой в локтевом суставе руки в сторону (Добровольский В.К., 1976; Елифанов В.А., 1999).

На протяжении всего раннего послеоперационного периода с целью содействия расправлению оперированного легкого, профилактики ателектаза или застойных явлений больным рекомендуется по несколько раз в день самостоятельно выдувать воздух в камеру от мячей или в стакан с водой через трубочку, при этом следует избегать форсированных выдохов.

На следующий день после операции к ранее выполняемым дыхательным упражнениям добавляются более активные упражнения для рук, повороты туловища, попеременные сгибания и разгибания ног. Занятие ЛФК как правило заканчивается коррекцией положением, при этом больной должен лежать в постели ровно, не отклоняя головы и туловища в оперированную сторону.

Противопоказаниями к проведению ЛФК в раннем послеоперационном периоде являются общее тяжелое состояние больного, обусловленное послеоперационным шоком, нарушением или остановкой сердечной деятельности, воздушной эмболией, внутренним

кровотечением, значительным кровохарканьем, наличием бронхиальных свищей; острая сердечная недостаточность; спонтанный пневмоторакс; гипертермия до 38 – 39° С (Дубровский В.И., 2006; Епифанов В.А., 1999, 2012).

В позднем послеоперационном периоде в задачи лечебной гимнастики входит профилактика послеоперационных осложнений, улучшение функционального состояния дыхательной и сердечно - сосудистой систем, восстановление правильной осанки полного объема движений в плечевом суставе на оперированной стороне, укрепление мышц туловища и конечностей, и адаптация к бытовым нагрузкам.

В течение нескольких дней после подъема с постели большую часть всех упражнений больному следует выполнять в исходных положениях лежа и сидя. Применяются, помимо диафрагмального, грудное и полное дыхание. Число дыхательных упражнений уменьшается в связи тонизирующим влиянием общеразвивающих упражнений. В этот период следует обращать внимание больного на необходимость сохранения положения правильной осанки и в постели и в ходьбе.

Как отмечает Р. Круты (1975), при обнаружении плевральных спаек, больным показаны упражнения, создающие нагрузку на определенные области грудной клетки в зависимости от локализации спаек. Если спайки обнаружены в верхних и средних частях легких, больного следует укладывать на здоровую сторону, чтобы он одновременно с глубоким вдохом поднимал вверх руку, доводя, таким образом, вдох до максимального. При плевральных спайках, локализованных в нижних латеральных частях легких, производятся вращательные движения туловищем и динамическая дыхательная гимнастика в положении больного на здоровой стороне. Если спайки образуются между диафрагмой и базальными частями легких, то больной отрабатывает интенсивное диафрагмальное дыхание лежа на больной стороне тела

В отдаленном послеоперационном периоде лечебная физическая культура направлена на увеличение функциональных резервов основных физиологических систем пациента и защитно - восстановительной регуляции, а также адаптации к физической нагрузке профессионального характера.

В.А. Епифанов (1999) рекомендует проводить утреннюю гимнастику в течение 15 – 20 мин. В занятиях ЛФК увеличивают количество и сложность упражнений, включаются упражнения с отягощением, с сопротивлением, с предметами, в различных исходных положениях.

При оперативном лечении пиопневмоторакса с резекцией нескольких ребер могут быстро развиваться деформация грудной клетки и сколиоз. В связи с этим, как указывает В.К. Добровольский (1976), упражнения, направленные на предупреждение подобных нарушений опорно-двигательного аппарата, включаются в занятия на третий – четвертый день после торакотомии. При ликвидации симптомов гнойной интоксикации корригирующие упражнения приобретают ведущее значение.

Как отмечают многие авторы (Михеев А.В., 2004; Кузин М.И., 2005) трудности при лечении больных с острым абсцессом легких и эмпиемой плевры связаны с выраженным эндотоксикозом, потерями белка и микроэлементов, а также гипоксией. У больных острыми инфекционными деструкциями легких сочетаются все, выраженные в различной степени, виды гипоксии (респираторная, гемическая, гемодинамическая), приводящие в результате к тканевому кислородному голоданию. Как следствие наблюдается непосредственное повреждение клеточных структур и активация процессов перекисного окисления липидов. Пероксидация влечет повреждение всех клеточных мембран, усиливая энергетическое голодание клеток и тканевую гипоксию. Таким образом,

возникает порочный круг (Лукьянова Л.Д., 2001; Bouhafis R.K., 2002; Фуфаев Е.Е., 2006).

В связи с этим, как указывает Г.П. Рычагов (2012), в последнее время у больных с абсцессами легкого для устранения гипоксии различного генеза масштабно применяют гипербарическую оксигенацию, которая не только стабилизирует жизненно важные функции и увеличивает возможности механизмов естественной детоксикации, но и изменяет метаболических фон, на котором протекает нагноительный процесс в легком.

Как отмечают М.И. Кузин (1984) и В.И. Дубровский (2006) после выписки из стационара лечебная гимнастика должна стать неотъемлемой частью дальнейшей реабилитации. Перед выпиской необходимо провести функциональные исследования и определить допустимую индивидуальную нагрузку для больного при проведении ЛФК.

В поликлинике и в домашних условиях процедуры лечебной гимнастики рекомендуется проводить два – три раза в день по 25 – 30 мин. объем нагрузки должен увеличиваться постепенно с учетом переносимости добавочного объема упражнений.

Учитывая многообразие возможных патологических проявлений основного заболевания и его осложнений у больных ГДЗЛ, представляется необходимым постоянное совершенствование средств и методов комплексной реабилитации таких больных. Среди таких средств особое значение имеют немедикаментозные факторы, как правило, физической природы, действие которых основано на щадящей мобилизации собственных резервных возможностей организма больного, активной стимуляции неспецифической резистентности и других физиологических и биохимических механизмов, направленных на снижение повреждающих эффектов факторов гнойно-деструктивного процесса (Bouhafis R.K., 2002; Михеев А.В., 2004; Кузин М.И., 2005).

К одному из таких факторов можно отнести циклические воздействия пониженного содержания кислорода в газовой среде или гипоксическую терапию.

1.2 Возможности использования гипоксической терапии в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких

Первые исследования, посвященные проблеме адаптации человека к условиям недостатка кислорода в окружающей газовой среде, были проведены в конце позапрошлого - начале прошлого века у аборигенов, живущих в горной местности, и у лиц, прибывающих в эти районы из равнинных мест. В дальнейшем были сформулированы общие выводы, касающиеся механизмов адаптации организма человека к условиям пониженного парциального давления в воздухе (Гиппенрейтер Е.Б., 1969; Бободжанов Ю.Р., 1970; Baker P., 1969 и др.). Согласно этим выводам, адаптация к гипоксической гипоксии, как и к другим адаптогенным факторам, включает в себя специфический и неспецифический компоненты.

Специфический компонент адаптации к гипоксии представляет собой ряд структурно-функциональных изменений, направленных на улучшение кислородного снабжения тканей. Среди них - повышение кислородной емкости крови за счет новообразования гемоглобина и эритроцитов, что установлено еще в 1920 г. Дж. Баркрофтом (J. Barcroft) и впоследствии подтверждено многими исследователями.

Общеизвестно также, что в процессе адаптации к гипоксии происходит «перенастройка» физиологических систем организма на более экономичный уровень функционирования. Это сопровождается уменьшением кислородного запроса тканей; повышением способности дыхательного центра длительно поддерживать возбуждение на предельном уровне, увеличением мощности адренергического звена

симпатоадреналовой системы, осуществлением перестройки гуморальных механизмов регуляции функций (Baker P., 1969; Серебровская Т.В. и др., 1977; Сороко С.И. и др., 2007). Кроме этого, повышается доля альвеолярной вентиляции и возрастает диффузионная способность легких, происходит перераспределение системного кровотока в сторону преимущественного кровоснабжения жизненно важных органов (Шевченко Ю.Л., 2000; Павлов Б.Н. и др., 2008).

Впоследствии было доказано, что при адаптации к гипоксической гипоксии уменьшается шунтирование крови в легких, а обеспечение клеток необходимым количеством кислорода достигается путем усиления микроциркуляции крови в тканях, укорочения расстояния диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличения запасов кислорода за счет прироста содержания миоглобина в мышцах (Terrados N. et al., 1990; Chen V. et al., 1997; Peltonen J. et al., 1999; Шевченко Ю.Л., 2000; Павловская Л.И., 2003).

Адаптация к гипоксии стимулирует васкуляризацию и ангиогенез в таких жизненно важных органах, как мозг и сердце (Chen V. et al., 1997; Chavez J.C. et al., 2000; Baker J.E. et al., 2010; Шевченко Ю.Л., 2000). В опытах на животных и культурах клеток, подвергшихся воздействию хронической гипоксии, выявлено значительное увеличение диаметра капилляров в скелетных мышцах, а также улучшение васкуляризации альвеол (Lou Y. et al., 1997; Mimura Y. et al., 2005; Abdelmalki A. et al., 2012).

Одним из компонентов специфических изменений, происходящих в организме при адаптации к гипоксической гипоксии, является перестройка тканевого и клеточного метаболизма в ответ на хроническую кислородную недостаточность. Результатом адаптации являются сдвиги, направленные на поддержание синтеза макроэргов на максимально высоком уровне для уменьшения явлений тканевой гипоксии (Сверчкова В.С., 1985; Берова

М.О. и др., 2005; Benzi G., 1994). В первую очередь, это достигается за счет увеличения числа и объема митохондрий, митохондриальных крист и ферментов в клетках многих тканей, а также повышением активности ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного шунта. Результатом этого является повышение производительности аэробного пути синтеза макроэргов (Zhang L., 1998, 1999).

Кроме того, получены данные, свидетельствующие о значительном увеличении в процессе адаптации к гипоксической гипоксии количества и активности ферментов анаэробного гликолиза в клетках поперечнополосатых и сердечной мышц, мозга, печени и других органов (Барбашова З.И., 1970; Шевченко Ю.Л., 2000; Fisher A.J. et al., 2002). Это приводит к увеличению анаэробной способности организма. Имеются данные, касающиеся значительного повышения активности мембранных Na^+ , K^+ -АТФ-аз в печени и мышцах, а также Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азы в мышцах к 14-15-му дням адаптации к прерывистой гипоксической гипоксии у крыс, что способствует улучшению трансмембранного транспорта катионов и оптимизации специфических функций клеток (Mimura Y., 2005).

Известен факт расслабляющего влияния хронической гипоксической гипоксии на тонус гладкомышечных органов (Kourembanas S. et al., 1994; Czyzyk-Krzeska M.F., 1997; Шевченко Ю.Л., 2000; Fisher A.J. et al., 2002). Указанные и другие авторы предполагают, что данный феномен может быть обусловлен продукцией и накоплением биологически активных веществ, обладающих гипотоническим влиянием на гладкую мускулатуру.

Одним из таких веществ является оксид азота (NO), изменение концентрации которого в печени, легких, мозге, сердечно-сосудистой, мочеполовой и иммунной системах при адаптации к гипоксической гипоксии было сравнительно недавно убедительно доказано (Гурин А.В., 1997; Lin H. et al., 1999; Shaul P.W. et al., 2004; Brindicci C. Et al., 2007).

Углубленные иммунологические исследования, проведенные на лабораторных животных и с участием людей, показали, что адаптация к гипоксии сопровождается сдвигами субпопуляционного соотношения лимфоцитов: происходит достоверное уменьшение абсолютного содержания как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, что, вероятнее всего, связано с миграцией лимфоцитов в костный мозг (Сиротинин Н.Н., 1952; Фролов Б.А., 1994; Горанчук В.В., 1997; Новиков В.С. и др., 1994, 1998). Считается, что уменьшение абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов при одновременном увеличении их функциональной активности отражают те активационные изменения в иммунной системе, которые обеспечивают процессы сохранения антигенно-структурного гомеостаза организма.

При адаптации к гипоксии установлено также постепенное повышение количества В-IgA⁺ и снижение В-IgG⁺ клеток при отсутствии направленных колебаний общего содержания В-лимфоцитов (Горанчук В.В. и др., 1997, 2003). Авторы считают, что повышение абсолютного и относительного содержания В-IgA⁺-лимфоцитов отражает развитие иммунного ответа на эритроидные и лимфоидные аутоантигены, возникающие при хронической гипоксии. Отсутствие выраженного увеличения В-лимфоцитов и уменьшение их активности при адаптации гипоксии обуславливает снижение содержания в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов, что определяет десенсибилизирующий эффект хронической гипоксии.

Известно, что неперенным компонентом адаптации к любому фактору внешней среды являются неспецифические приспособительные изменения организмам (Сапов И.А. и др., 1984; Меерсон Ф.З., 1993; Медведев В.И., 2003). Их выраженность и направленность являются важными критериями адаптивных возможностей организма человека, по которым можно косвенно судить о наступлении фазы относительно

устойчивой адаптации. Одним из механизмов саногенных эффектов циклических гипоксических воздействий является стимулирующее их влияние на неспецифическую резистентность организма, что, в частности, выражается в повышении активности кислородзависимой макрофагальной системы печени (Акимов А.Г., 2002; Павловская Л.И., 2006; Абазова З.Х. и др., 2007).

Таким образом использование циклических гипоксических стимуляций обуславливает сопряженную с активацией эритропоэза структурно-функциональную перестройку иммунной системы, направленную на сохранение антигенно-структурного гомеостаза организма, заключающуюся, с одной стороны, – в усилении механизмов неспецифической защиты, с другой – в снижении выраженности нежелательных гипериммунных реакций (Елисеев Д.Н., 2007).

Одним из доказанных эффектов циклических воздействий гипоксического фактора, который не только увеличивает устойчивость организма к дефициту кислорода (что является прямым защитным свойством), но также повышает толерантность к другим повреждающим факторам (по механизму «перекрестной» адаптации), является также оптимизация соотношения про- и антиоксидантной активности крови и других биологических сред (Загородникова С.И., 2006; Павловская Л.И., 2006; Кислин М.С. и др., 2008; Симоненко В.Б. и др., 2012; Кочетов А.Г., 2013; Chen V. et al., 1997). Авторы показали, что применение циклических гипоксических воздействий у лиц, имеющих признаки повышения уровня пероксидации липидов или гипофункции системы антиоксидантной защиты, сопровождается постепенной оптимизацией соотношения про- и антиоксидантной активности.

Перечисленные и возможные другие структурно-функциональные изменения, происходящие в организме при гипоксической терапии и направленные на повышение устойчивости организма к транзиторному

снижению содержания кислорода, легли в основу целого направления в профилактической, профессиональной и клинической медицине – гипоксической тренировки и гипокситерапии.

В последние десятилетия значительно повысился интерес к возможному использованию искусственной адаптации к гипоксической гипоксии в клинической медицине. Среди этих исследований, вне всякого сомнения, ведущее место занимают работы, направленные на оценку адаптивных (в ответ на хроническую гипоксическую гипоксию и реоксигенацию) изменений миокарда, позволяющих впоследствии легче переносить ишемические эпизоды и реперфузионные осложнения после операции аорто-коронарного шунтирования у больных ИБС (Шевченко Ю.Л. и др., 1997, 2003; Engelman D.T. et al., 2005; Murry C.E. et al., 2006; Giannella E. et al., 2007).

У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией после гипоксической терапии установлены эффекты оптимизации липидного обмена, снижения артериального давления, урежения ангинозных приступов, улучшения переносимости физических нагрузок и эффективности дыхания (Стрелков Р.Б. и др., 2000; Горанчук В.В. и др., 2003; Елисеев Д.Н., 2007; Елизаров А.Н. и др., 2014; Vovc E., 2008).

Учитывая описанные выше механизмы саногенеза циклических воздействий пониженного парциального давления кислорода, одним из направлений эффективного применения гипокситерапии в клинике является лечение больных с различными формами вегетативных дисфункций (нейроциркуляторная дистония, соматоформные вегетативные расстройства, вегетососудистая дистония и т.д.). В ряде исследований продемонстрировано, что назначение гипокситерапии может рассматриваться как метод выбора в немедикаментозном лечении и

реабилитации таких пациентов (Сапова Н.И. и др., 2000; Иванов А.О. и др., 2003; Дмитриев Г.В. и др., 2008, 2012).

Выявлено существенное повышение эффективности комплексной терапии и восстановительных мероприятий в случае использования гипоксической терапии у больных пульмонологического профиля (Урбах В.А., 1995; Рагозин О.Н. и др., 2001; Борукаева И.Х., 2007; Баранов А.В., 2014). В ряде публикаций отмечен непосредственный стимулирующий эффект гипокситерапии на систему кроветворения у больных с хронической железодефицитной анемией (Лустин С.И., 1994; Иванов А.О. и др., 1999).

Таким образом, можно считать, что основными направлениями клинического использования гипоксической терапии являются больные с нетяжелыми формами расстройств кислородтранспортной системы организма, при которых сохранены остаются механизмы компенсации гипоксического воздействия и имеется достаточный адаптационный потенциал в организме.

К настоящему времени научно обоснованы и внедрены в практику несколько вариантов использования циклических гипоксических воздействий или гипоксической тренировки (Советов В.И., 2009).

Тренировка в высокогорных условиях - чаще всего проводится на высоте 2000-2700 метров над уровнем моря в течение не менее 2-3 недель.

Гипоксическая тренировка в барокамере - проводится путем создания разрежения, соответствующего определенной высоте над уровнем моря, с циклическим повторением подобных «подъемов».

Нормобарическая гипоксическая тренировка предполагает курс дыхания гипоксическими газовыми смесями при нормальном атмосферном давлении с применением различных технических средств. Существуют несколько способов технической реализации этого вида тренировки.

Так, возможна подача нейтрального газа (как правило, азота, который составляет основную часть атмосферного воздуха) в изолированное помещение. В спортивной практике использование «высотных помещений» впервые было применено в Финляндии в 90-х годах XX века, а затем распространилось по всему миру. В Австралии в Институте спорта (г. Канберра) построен специальный двухэтажный дом с изолированными комнатами для нахождения спортсменов в условиях пониженного парциального давления кислорода. Такие помещения позволяют создать условия, аналогичные нахождению на высоте 2000-3000 метров над уровнем моря. Обычно они выглядят как специальные палатки и воспроизводят условия, соответствующие высоте до 4000 метров и более над уровнем моря.

Еще один способ - применение специальных дыхательных аппаратов (например, аппаратов возвратного дыхания и гипоксикаторов). Пациент в процессе процедуры вдыхает различные дыхательные смеси, пониженное содержание кислорода в которых меняется с установленной закономерностью в интервале, как правило, от 16 до 14%.

Среди разработанных вариантов использования данного метода в профилактической, спортивной, клинической медицине несомненный приоритет по объему практического применения принадлежит интервальной нормобарической гипоксической тренировке, основанной на чередовании в одной процедуре коротких (как правило, 5-6 мин) гипоксических (содержание кислорода во вдыхаемой смеси 12-10%) и нормоксических циклов (Караш Ю.М. и др., 1988; Коваленко Е.А. и др., 1990; Черников И.Н. и др., 1999; Павловская Л.И., 2003, 2006; Борукаева И.Х. и др., 2007; Колчинская А.З. и др., 2003, 2011; Сокунова С.Ф. и др., 2009; Hamlin M.J. et al., 2007; Советов В.И., 2009 и мн. др.). Механизмы оздоравливающего действия данного варианта гипоксической терапии основаны на частой смене нормоксического и гипоксического стимулов в

течение одной процедуры. Это дает возможность организму адаптироваться к эпизодам выраженной кратковременной (транзиторной) ишемии клеток и тканей, поскольку при дыхании гипоксической смесью создаются условия максимально переносимого снижения парциального давления кислорода в газовой смеси, которые затем быстро нивелируются во время «нормоксического цикла». Не вызывает сомнения целесообразность применения данного варианта гипоксической тренировки при подготовке спортсменов так называемых «циклических» видов спорта; лиц, тренирующих выносливость. Патогенетически оправданным представляется использование интервальной гипокситерапии при «ишемическом прекондиционировании», в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой и другими нозологиями, при которых имеют место эпизоды глубокой транзиторной ишемии.

Вместе с тем, интервальный вариант гипоксической тренировки (терапии) не предусматривает относительно длительного непрерывного пребывания организма в условиях гипоксии-гипоксемии, что зачастую не позволяет достичь необходимых адаптационных эффектов гипоксической гипоксии, развитие которых, как правило, требует большей экспозиции адаптогенного фактора (Горанчук В.В. и др., 2003; Сапова Н.И. и др., 2003; Давыдов Д.В. и др., 2004; Грошилин С.М. и др., 2006, 2012; Елисеев Д.Н., 2007; Иванов А.О. и др., 2012; Кочетов А.Г., 2013). Кроме этого, хорошо известен факт постепенного углубления степени гипоксемии в организме по мере пролонгирования гипоксического воздействия, что описывается экспоненциальной зависимостью (Крепс Е.М., 1959; Кулешов В.И. и др., 2002). Таким образом, по мнению указанных выше авторов, для достижения максимального спектра адаптационных структурно-функциональных эффектов циклических гипоксических и других респираторных воздействий необходимо использование так называемого «периодического» режима тренировки, причем при значительной (не менее

1 часа за одну процедуру) по длительности непрерывной экспозиции воздействующего фактора. Учитывая охарактеризованные выше особенности патологических симптомов при ГДЗЛ, именно такой вариант использования циклических гипоксических воздействий был апробирован в нашей работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач был разработан специальный дизайн исследования, который, прежде всего, включал углубленное обследование профильных больных, прооперированных в торакальном отделении ГАУЗ «Брянская областная больница №1» (в том числе, - при личном участии автора). Кроме этого, для увеличения «мощности» выделяемых выборок исследования при разработке прогностических критериев, были проанализированы истории болезни пациентов, прооперированных в других клиниках. Физиологические исследования проводились в том числе на базе медицинского центра ОАО «АСМ-Мед» (Санкт-Петербург).

2.1 Организация исследования и общая характеристика обследованных лиц

Исследования по теме диссертации проводились в период с 2008 по 2013 г.г.

Дизайн работы включал 2 основных этапа исследования. На 1-м (клинико-физиологическом) этапе с участием испытуемых-добровольцев проводилась разработка оптимального порядка и режима проведения циклических гипоксических воздействий, исследовались саногенные эффекты апробируемого метода. На 2-м (клиническом) этапе работы оценивали эффективность применения разработанного метода в комплексном постоперационном лечении больных ГДЗЛ.

В исследованиях первого этапа принимали участие 24 испытуемых мужского пола в возрасте 22-45 лет со среднестатистическими антропометрическими данными. Отбор добровольцев для участия в исследованиях по оценке приспособительных механизмов, развивающихся в организме человека непосредственно в условиях пребывания в ИНГС, осуществлялся по следующим принципам:

- обязательное добровольное информированное согласие;

- возраст 20-45 лет;
- отсутствие в анамнезе и по данным предварительного углубленного медицинского обследования хронических внутренних заболеваний;
- отсутствие вредных привычек (злоупотребление алкоголем, курение и т.д.);

У испытуемых в процессе проведения курса гипоксических воздействий проводились углубленные физиологические, психофизиологические, лабораторные и инструментальные исследования для подробной характеристики механизмов саногенных эффектов апробированного метода.

В рамках исследований 2-го этапа было проведено комплексное обследование 87 больных, у которых выполнялся торакоцентез, с дренированием плевральной полости по Бюлау-Петрову (см. ниже), а затем назначались реабилитационные мероприятия, зависящие от группы сравнения, в которую распределялся пациент. Обследованные 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%).

Отбор больных ГДЗЛ для участия исследования проводили по следующим критериям (критерии включения):

- верифицированный диагноз ГДЗЛ (абсцесс легкого, пиоторакс, пиопневмоторакс), проведенная операция дренирования плевральной полости по Бюлау-Петрову;
- неосложненное течение послеоперационного периода;
- возраст больных 20-67 лет;

Не привлекались к исследованию (критерии невключения):

- больные с другими клиническими формами ГДЗЛ;
- больные с осложненным течением послеоперационного периода;

- больные с признаками острых инфекций дыхательных путей;
- больные с тяжелой сопутствующей хронической патологией;
- пациенты старше 67 лет и моложе 20 лет;
- беременные женщины.

В случае соблюдения указанных условий после приглашения пациента для участия в исследовании (обязательно после подписания добровольного информированного согласия) с использованием принципа стратифицированной рандомизации больного определяли в одну из групп наблюдения. Группы формировались таким образом, чтобы статистически значимых различий по возрасту больных, гендерному признаку, нозологической форме и длительности заболевания, тяжести течения, клиническим проявлениям до начала лечения в группах сравнения не отмечалось.

Всем больным, принявшим участие в исследованиях, назначали мероприятия традиционной комплексной реабилитации с включением в нее стандартных физиотерапевтических факторов местного и рефлекторного действия. Лечебные мероприятия у пациентов основной группы были дополнены использованием курса гипоксической терапии.

У всех пациентов основной группы и группы сравнения перед началом комплексного лечения, сразу после ее окончания (перед выпиской из стационара) и затем через 3 мес проведены контрольные клинико-лабораторно-инструментальные исследования, направленные на оценку эффективности и отдаленных последствий проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий.

На основании анализа полученных результатов разрабатывались оптимальный порядок и режим применения, показания и противопоказания к применению нормобарической гипоксической терапии, проводимой в виде периодического пребывания пациентов в

помещении с искусственной нормобарической гипоксической средой и уточнялась организация использования метода у больных ГДЗЛ.

2.2 Методы исследования

При описании методов исследования, использованных в работе, нам представлялось целесообразным сделать акцент на методиках, с использованием которых была получена научная информация, которая легла в основу результатов и выводов диссертации. Многочисленные стандартные клинические методы исследования, традиционно применяемые в хирургической клинике при обследовании больных будут упомянуты без подробного описания.

Резерв здоровья оценивался у всех больных перед началом реабилитационных мероприятий раннего постоперационного периода, после их окончания, затем в отдаленном периоде - через 3 мес. после выписки больного по системе АРАСНЕ-II (Acute Physiological Chronic Health Evolution – шкала оценки острых и хронических изменений), предложенной W.A. Knaus et al. (1985) и являющейся одной из наиболее распространенных и широко используемых в клинической практике шкал оценки состояния больных с хирургической (в том числе - бронхолегочной) патологией (табл.2.2).

Таблица 2.2 Система APACHE – II

№ п/п	Показатель, ед. изм.	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1.	Т, С°	41,0	39,0 – 40,9		38,5 – 38,9	36,0 – 38,4	34,0 – 35,9	32,0 – 33,9	30,0 – 31,9	<29,9
2.	СДД, мм. рт. ст.	160	130 – 159	110 – 129		70 – 109		50 – 69		<49
3.	ЧСС, уд./мин	180	140 – 179	110 – 139		70 – 109		55 – 69	40 – 54	<39
4.	ЧД, мин	50	35 – 49		25 - 34	12 – 24	10 - 11	6 - 9		<5
5.	Гематокрит, %	60		50 – 59,9	46 – 49,9	30 – 45,9		20 – 29,9		<20
6.	Лейкоциты, *10 ⁹	40		20 – 39,9	15 – 19,9	3 – 14,9		1 – 2,9		<1
7.	Креатинин, ммоль/л	300	170 – 299		121 – 170	50 – 120		50		
8.	Натрий, ммоль/л	180	160 – 179	155 – 159	150 – 154	130 – 149		120 – 129	111 – 119	<110
9.	Калий, ммоль/л	7,0	6,0 – 6,9		5,5 – 5,9	3,5 – 5,4	3,3 – 3,4	2,5 – 2,9		<2,5
10.	pНарт.	7,7	7,6 – 7,69		7,5 – 7,59	7,33 – 7,49		7,25 – 7,32	7,15 – 7,24	<7,15
11.	НСО ₃ , ммоль/л	52	41 – 51,9		32 – 40,9	23 – 31,9		18 – 21,9	15 – 17,9	<15
12.	SaO ₂ арт., %					97-100	94 – 96	91-93	88 – 90	<88

Дополнительные шкалы:

-возраст: до 45 лет = 0 баллов, 45 – 54 = 2 балла, 55 – 64 = 3 балла, 65 – 75 = 5 баллов, более 75 = 6 баллов;

-хронические заболевания, наблюдающиеся до поступления: хронические заболевания печени с гипертензией или печёночной недостаточностью, энцефалопатией или комой; хроническая недостаточность IV степени; хроническое легочное заболевание с ограничением физической активности, гипертензией; заболевание почек, требующее диализа; иммуносупрессия при лучевой болезни, химиотерапии, недавней или длительной терапии высокими дозами стероидов, лейкопения - 2 балла;

-плановым хирургическим больным - 2 балла;

-при экстренных оперативных вмешательствах - 5 баллов.

При вычислении интегрального показателя системы АРАСНЕ-II баллы по основным и дополнительным шкалам суммируются.

Общее количество баллов может быть от 0 до 71, большее количество баллов свидетельствует о серьезности состояния.

Самооценку состояния обследованных лиц проводили с использованием методики САН (Доскин В.А. и др., 1975). Вопросник представляет собой 30 пар антонимов, причем каждую из упомянутых категорий (самочувствие, активность, настроение) характеризует 10 пар слов. Метод оценки заключается в том, что обследуемому предлагается соотнести свое состояние с рядом признаков. Степень выраженности каждого признака устанавливается по семиступенчатой шкале (от -3 до +3), и таким образом результаты квантифицируются. При расшифровке заполненной карты оценки признака перекодируются в ряд от единицы до семи. Бланки САН заполнялись до начала и сразу после окончания контрольных процедур гипоксических воздействий.

Для выявления и оценки жалоб на самочувствие был использован специализированный вопросник (Горанчук В.В. и др., 2003), где по пятибалльной шкале (от 0 до 4 баллов) тестируемые оценивали свое самочувствие перед началом и в процессе гипоксического воздействия. Определяли количество и выраженность жалоб, а также среднюю выраженность жалоб.

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) измеряли аускультативно по методу Короткова с использованием автоматизированного тонометра (Япония), позволяющего регистрировать АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Рассчитывали пульсовое давление (ПД) и среднединамическое давление (СДД) (Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло З.К, 1991).

Частоту сердечных сокращений определяли с использованием тонометра, методом электрокардиографии или реографии (см. ниже).

Для оценки ряда физиологических параметров был использован аппаратно-программный комплекс (АПК) «ВНС Спектр» (РФ), представляющий собой компьютеризированный вариант полиграфа.

Прибор включал электрокардиографический и реографический модули, объединенные единой программной оболочкой.

Для оценки кровообращения в сосудах головного мозга использовали метод реоэнцефалографии (РЭГ) с использованием реографического модуля АПК. Реоэнцефалограмму регистрировали в доминантном фронто-мастоидальном отведении. Анализировали общепринятые показатели РЭГ (Новиков В.С., 1993): ПП – средний пульсовой приток (реографический индекс, Ом-1); КТН - коэффициент тонического напряжения сосудов (%); ДКИ - дикротический индекс (%); МП - минутный приток крови в сосуды исследуемой области (МП = ПП*ЧСС/10, усл. ед.). Во всех случаях регистрировали 10 последовательных реографических волн.

Основным методом исследования состояния микроциркуляции являлась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), осуществляемого с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-М) отечественного производства. Определяли интегральный показатель микроциркуляции (ИПМ, усл. ед.). Исследование проводилось с использованием лазерного датчика, размещенного на тыльной поверхности первого межпальцевого промежутка кисти. В последующем имеющуюся 10-минутную запись ЛДФ трансформировали (с помощью специальной функции программной оболочки АПК) в кривую колебаний ИПМ.

Параметры функционирования системы внешнего дыхания оценивали с использованием спирографических комплексов «Pneumoscreen» (Германия), «Shiller SC-200» (Швейцария).

Регистрировали: показатели вентиляции легких: минутный объем дыхания (МОД, л/мин), дыхательный объем (ДО, л), частоту дыхания (ЧД, ед./мин); показатели газообмена: потребление кислорода ($\dot{V}O_2$, мл/мин) и выделение углекислого газа ($\dot{V}CO_2$, мл/мин). Рассчитывали вентиляционный эквивалент (ВЭ) (Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло З.К., 1990).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) обследованных больных оценивали на основании изучения состояния объемов легких и скоростных показателей форсированного выдоха (петли «поток-объем») на установках «Pneumoscreen» фирмы (Германия), «Oxycap Pro» (Германия), «SCHILLER CARDIOVIT CS-200» (Швейцария). Исследования проводились в нормальных условиях в утренние часы на выбранных этапах наблюдения (см. выше).

Оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду дыхательного маневра (ОФВ1), отношение ОФВ1 к ЖЕЛ (индекс Тиффно), пиковую объемную скорость (ПОС) выдоха, среднюю объемную скорость выдоха, определяемую в процессе выдоха от 25 до 75% ЖЕЛ (СОС25-75), мгновенные максимальные объемные скорости (МОС), рассчитываемые при определенном объеме выдоха (25, 50 и 75% от ЖЕЛ). Для стандартизации полученных данных (в связи с различием пола и возраста обследованных больных) все показатели приводили в процентах от нормативных значений (по В.Л. Баранову и соавт., 2002; А.Г. Чучалину и соавт., 2005), рассчитанных для каждого больного.

Показатели, характеризующие состояние клеточного звена системы крови (число эритроцитов - RBC, гемоглобина - HGB, средний объем эритроцитов - MCV, гематокрит - HCT, среднее содержание (MCH) и концентрацию (MCHC) гемоглобина в эритроците) определяли с использованием автоматического счетчика клеток Medonik M модель M-20 (Швеция).

Биохимический анализ крови с оценкой традиционных параметров, характеризующих обменные процессы, концентрацию микроэлементов, других гуморальных факторов проводился с использованием биохимического анализатора SpotChem SP-4430 Arkray (Япония).

Исследование интимных механизмов свертываемости крови, ее реологических свойств проводилось при помощи метода низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемокоагулографии или тромбоэластографии (ТЭГ), выполняемой с использованием аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований биологических жидкостей АРП-01М «МЕДНОРД» (РФ).

Исследования цельной крови проводится на различных этапах ее свертывания, в чем и заключается процедура ТЭГ. Конечным итогом ТЭГ является запись кривой свертываемости крови во времени – тромбоэластограмма, на которой выделяется несколько амплитудных и временных показателей (фаз свертываемости). Оценивались I-III фазы свертывания крови по следующим показателям: T1 – время контактной коагуляции (мин); A1 – амплитуда контактной фазы коагуляции (отн. ед.); ИКК – интенсивность контактной коагуляции (у.е.); T3 – время свертывания крови (точка желирования) (мин); ИКД – интенсивность коагуляционного драйва (у.е.); A4 – амплитуда полимеризации сгустка (отн. ед.); T4 – время полимеризации сгустка (мин); ИПС – интенсивность полимеризации сгустка (отн. ед.).

Оценка интенсивности продукции NO проводилась с помощью определения нитритов в крови согласно методу, описанному Р.И. Сепиашвили (2001). Значительное снижение активности азота вызывает констрикцию и тромбоз сосудов. Оксид азота является предшественником так называемого Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), фактора, расслабляющего эндотелий сосудов, который приводит к вазодилатации последних и улучшению микроциркуляции крови.

Для анализа содержания токоферола и его метаболитов применялся хроматографический способ, а именно высокоэффективная жидкостная хроматография. Концентрацию токоферолов в пробе определяют по величине амплитуды пиков, полученных на хроматограмме в пересчете на стандарт, и выраженном в мг%. Предварительно проводилась калибровка системы по стандартам различного разведения.

Состояние гуморального иммунитета оценивали посредством определения в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов 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 А.Н.Маянскому (1977), а также лизосомально-катионного теста (ЛКТ) по В.Е.Пигаревскому и Ю.А.Мазингу (1981).

Подробнее организация и методики проведения научных исследований изложены в соответствующих главах результатов.

2.3 Характеристика операций, проведенных у больных ГДЗЛ, участвовавших в исследовании

Клиническое обследование больных, которые участвовали в исследованиях было традиционным и включало обязательные инструментальные методы исследования: рентгенографию органов грудной клетки («Электрон КРТ ОКО», Россия); ультразвуковое исследование плевральной полости («Toshiba Artida SSA 880CV» Япония); бронхоскопию («Pentax EB-1970K», Япония); компьютерную томографию («Philips Brilliance-64», США).

Характеристика операций, проведенных у больных основной группы, представлена в табл. 2.1. Как видно из представленных сведений,

всего нами было выполнено 87 торакоцентезов, с дренированием плевральной полости по Бюлау-Петрову. Из них 21 операция по поводу абсцесса легкого; 32 операции по поводу пиоторакса и 34 операции по поводу пиопневмоторакса.

Таблица 2.1

Общая характеристика выполненных у обследованных больных операций за период исследований

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

Набор оборудования и инструментов для выполнения торакоцентеза включает:

Аппаратура

1. Стол перевязочный
2. Лампа бестеневая хирургическая
3. Аспиратор медицинский

Хирургические инструменты

1. Стерильный лоток
2. Пинцет хирургический
3. Скальпель
4. Иглодержатель, с иглой для подшивания дренажа
5. Ножницы хирургические
6. Зажим Бильрот 2 шт

7. Троакар 8 мм
8. Дренажная трубка 7мм
9. Система для дренирования по Бюлау-Петрову
10. Шприц Жане

После комплексного обследования больного (рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях; УЗИ органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки), и определившись с локализацией гнойного процесса плевральной полости и местом выполнения плевральной пункции, транспортировали пациента в перевязочную. Торакоцентез мы выполняли по классическим методикам, в положении больного сидя вертикально на стуле, с опорой руками на операционный стол. Производили инфильтрационную анестезию 0,5% раствором новокаина до париетальной плевры. Следующим этапом осуществляли смену иглы на пункционную 18Gx10см. Выполнялась пункция плевральной полости, в намеченной точке. После получения гнойного экссудата, и удостоверившись в правильно выбранной точке, скальпелем делали разрез-прокол кожи и поверхностной фасции размером немного больше диаметра троакара. К нему подбирают дренажную трубку, которая должна свободно проходить через трубку троакара. Через кожную рану вводили в плевральную полость троакар со стилетом по верхнему краю ребра. Необходимо приложить определенное усилие на троакар, проводя одновременно небольшие вращательные движения им. Проникновение в плевральную полость определяется ощущением «провала» после преодоления париетальной плевры. Извлекают стилет и проверяют положение трубки троакара. Если конец ее в свободной плевральной полости, то по ней поступает воздух в такт с дыханием или выделяется плевральный экссудат (гной). Через трубку троакара вставляют подготовленную дренажную трубку, в которой

делают несколько боковых отверстий (рис. 2.1). Металлическую трубку троакара извлекают, а дренажную фиксируют к коже шелковой лигатурой, обводя нитку 2 раза вокруг трубки и плотно затягивая узел для предотвращения выпадения дренажа при движениях больного и во время транспортировки.

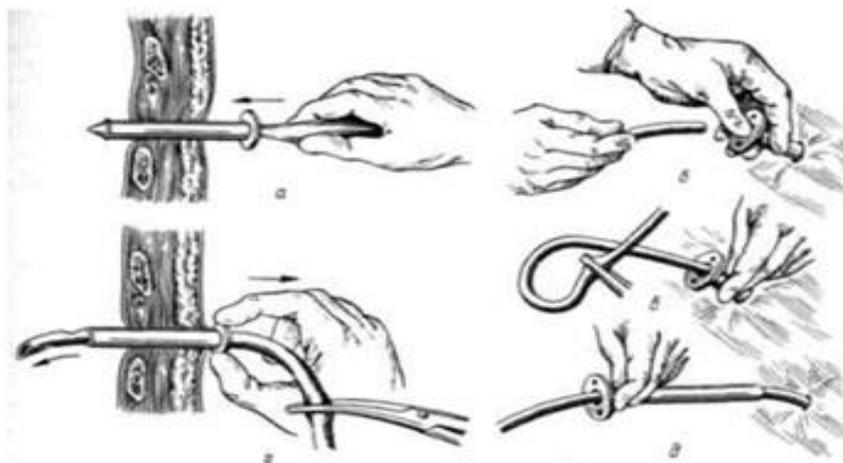


Рис. 2.1 Торакоцентез. Введение дренажной трубки с помощью троакара. а — введение троакара в плевральную полость; б — извлечение стилета, отверстие в трубке троакара временно прикрыто пальцем; в — введение в плевральную полость дренажной трубки, конец которой пережат зажимом; г, д — извлечение трубки троакара.

Если необходимо ввести дренаж диаметром шире, чем трубка троакара, использовали методику, показанную на рис. 2. После разреза-прокола кожи и фасции в мягкие ткани межреберья (по верхнему краю ребра) вводили с некоторым усилием сведенные бранши зажима Бильрота, раздвигали мягкие ткани, париетальную плевру и проникали в плевральную полость. Зажим поворачивали кверху, параллельно внутренней поверхности грудной стенки и раздвигали бранши, расширяя рану грудной стенки. Захватывали извлеченным зажимом дренажную трубку и вместе их вводили в плевральную полость по ранее подготовленному раневому каналу. Зажим с разведенными браншами извлекали из плевральной полости, одновременно придерживая и проталкивая вглубь дренажную трубку, чтобы она не смещалась вместе с

зажимом. Проверяли положение трубки, отсасывая по ней шприцем воздух или гнойный экссудат. Дренажную трубку фиксировали к коже аналогично, как и в первой методике.

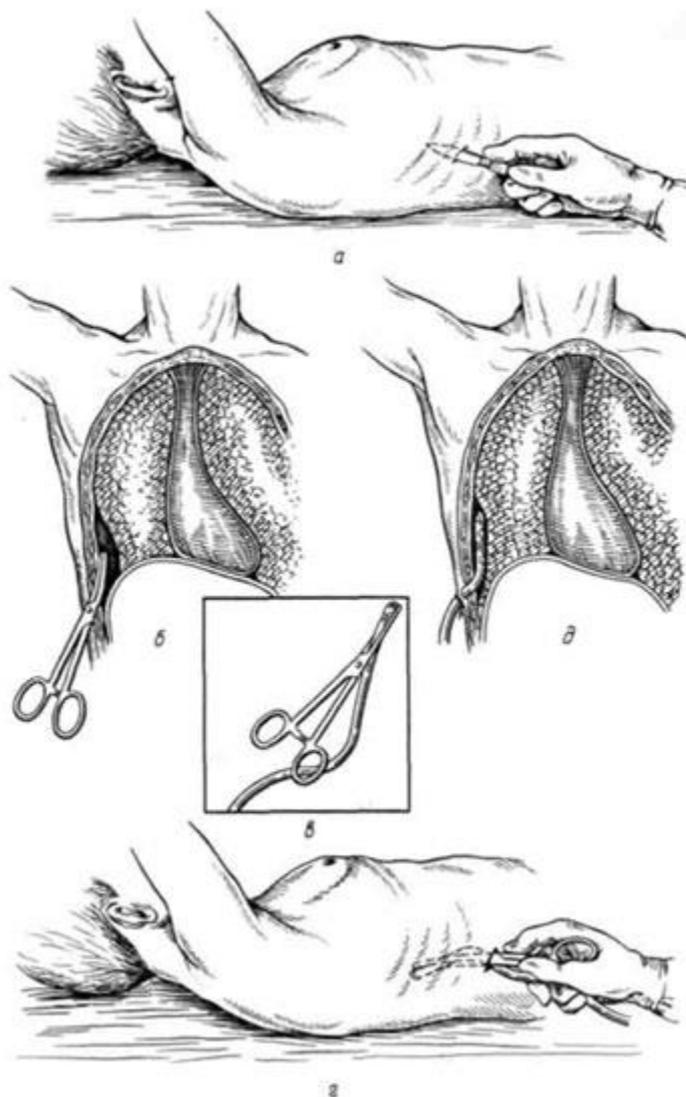


Рис 2.2 Введение плеврального дренажа с помощью зажима. а — разрез-прокол кожи и подкожной жировой клетчатки; б — тупое раздвижение мягких тканей межреберья зажимом Бильрота; в — наложение зажима на конец дренажной трубки; г — введение дренажа в плевральную полость через подготовленный раневой канал; д — фиксация дренажной трубки к коже лигатурой.

На свободный конец дренажной трубки надевали и фиксировали циркулярной лигатурой палец резиновой перчатки с рассеченной верхушкой и помещали в банку с антисептическим раствором

(фурацилином), покрывающим только конец трубки. Создается своеобразная клапанная система, позволяющая жидкости и воздуху только выходить из плевральной полости наружу, но препятствующая поступлению его из банки. При транспортировке больного конец дренажа помещают во флакон, который привязывают к носилкам или к поясу больного, находящегося во время транспортировки в вертикальном (сидячем) положении. Даже если трубка (с рассеченным пальцем от перчатки на конце) выпадает из флакона, то действие клапанного механизма дренажа сохранится: при возникновении отрицательного давления в плевральной полости спадаются стенки пальца от перчатки и перекрывается доступ воздуха в периферический конец дренажа. В некоторых случаях дренажную трубку подсоединяют к отсосу (системе активной аспирации), что позволяет поддерживать легкое в расправленном состоянии.

1.4 Общая характеристика лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых у больных на послеоперационном этапе

В послеоперационном периоде пациентам назначались традиционная медикаментозная терапия (антибиотикотерапия, инфузионная терапия).

Наиболее часто встречающимися возбудителями ГДЗЛ у обследованных нами больных оказались *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк); *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк); *Haemophilus influenza* (гемофильная палочка); *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка).

Антибиотикотерапию проводили с учетом чувствительности возбудителей к антибиотикам. Антибиотиками выбора являлись: амоксициллин/клавуланат; ампициллин/сульбактам; цефалоспорины III-IV поколений; ципрофлоксацин или левофлоксацин + метронидазол или карбапенемы. Длительность терапии определяется индивидуально, но как правило составляет не менее 3-4 недель.

Примерно спустя 6-12 суток после дренирующей операции и начала проведения антибактериальной терапии назначались курсы реабилитационных мероприятий. Критериями возможности их начала служили: снижение явлений общей интоксикации (нормализация температуры тела, уменьшение общей слабости, появление аппетита); уменьшение, либо прекращение гнойного отделяемого по дренажу; уменьшение дыхательной недостаточности.

По содержанию проводимых реабилитационных программ обследованные пациенты методом стратифицированной рандомизации (метод «конвертов») были разделены на 2 группы: основную (42 пациента) и группу сравнения (45 больных). Подробнее характеристика групп сравнения будет дана в главе 4.

Больным обеих групп назначались следующие реабилитационные мероприятия:

- с первых суток, наряду с активной аспирацией гнойного отделяемого, применяли ингаляции (щелочные; щелочно-морские) с раствором гидрокарбоната натрия, фурацилина. При явлениях бронхоспазма назначали ингаляции бронхолитиков (атровент, беродуал) и препаратов, разжижающих мокроту (лазолван, амбробене), вначале через небулайзер (ингалятор компрессорный Flaem Nuova Бореал F400 Италия) беродуал (10-20 кап) и лазолван (2,0), далее через 10 мин после процедуры - щелочно-морские ингаляции и фурацилин (ингалятор ультразвуковой «Вукан» Россия);

- с 5-10 суток (после очищения плевральной полости, снижение СОЭ меньше 40 мм/ч, лейкоцитоза меньше 12×10^9 /л, снижении температуры) назначали (по показаниям) УВЧ на грудную клетку № 5-10 («УВЧ-60» Россия) в сочетании с магнитотерапией на грудную клетку № 10 (аппарат «Градиент-1», Россия);

- после удаления дренажа строго по показаниям применяли электрофорез с новокаином или йодидом калия (аппарат «ПоТок», Россия); лазеротерапию на грудную клетку (аппарат лазерной терапии «Матрикс», Россия).

- также по показаниям пациентам назначали массаж грудной клетки с постуральным дренированием, лечебную дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру.

Только у больных, включенных основную группу, параллельно с назначением стандартной реабилитационной программы (исключая одно или несколько физиотерапевтических средств) проводили курс гипоксической терапии с использованием гипоксического оборудования «Нурохисо» (США, РФ), позволявшего формировать и поддерживать в условно герметичном помещении («гипоксической палате») искусственную нормобарическую гипоксическую среду в диапазоне 9-20% кислорода. Был применен следующий основной режим воздействий: 1,5 часовое пребывание обследуемых (пациентов) в помещении с ИНГС с содержанием кислорода 15% ежедневно, общее число процедур - 15. Подробнее описание организации проведения гипоксических процедур будет дано в соответствующих разделах результатов исследования, а также в практических рекомендациях.

2.5 Статистическая обработка полученных данных

Анализ данных проводился в соответствии с имеющимися требованиями и рекомендациями (Гржибовский А.М., 2008; Ермолаев О.Ю., 2003; Юнкеров В.И. и др., 2005). Определению различий показателей во всех случаях предшествовала проверка соответствия распределения в сравниваемых выборках нормальному (по критерию Shapiro-Wilk).

При распределении показателя, приближенном к нормальному, в таблицах и на рисунках результаты представлялись в виде средних

значений (M) и среднеквадратического отклонения (σ). В случае распределения показателя, отличающегося от нормального, результаты представлялись в виде медиан (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} , Q_{75}).

Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, сравнивались с использованием t-критериев Стьюдента для связанных или несвязанных выборок.

Сравнение несвязанных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилось с использованием непараметрического парного U - критерия Mann-Whitney или H –критерия Kruskal – Wallis для множественных сравнений. Связанные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, анализировались с использованием T-критерия Wilcoxon или chi-square Friedman.

Анализ номинальных данных проводился с расчетом точного критерия ϕ -Fisher для парных связанных или несвязанных выборок (Fishers exact test one tailed or two tailed).

Как статистически значимые принимались различия при уровне значимости $p < 0,05$, статистически высоко значимыми - при $p < 0,01$. Анализ и обработку материала производили с использованием пакетов прикладных программ “STATISTICA”, версия 6.0 для “WINDOWS”, “Microsoft Excel”.

ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ РЕЖИМА И САНОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ (результаты собственных исследований и их обсуждение)

Основным содержанием данного этапа работы явилась детальная характеристика приспособительных (компенсаторных и адаптационных) сдвигов в организме, возникающих при периодическом пребывании человека в нормобарической гипоксической среде, которые могут рассматриваться в качестве саногенных (оздоравливающих) эффектов данного метода для оценки возможностей его использования в комплексном лечении больных ГДЗЛ.

Учитывая, что применение гипокситерапии в торакальной хирургической клинике практически не имеет истории, тем более в случае использования гипоксических камер и назначения процедур в периодическом режиме, нами была проведена детальная оценка функциональных и органических изменений в организме человека в процессе проведения гипоксической терапии, которые предположительно должны благоприятно отразиться на течении восстановительных процессов в организме больных ГДЗЛ в послеоперационном периоде.

При этом учитывалось, что многие клинические эффекты гипокситерапии являются направленными на нивелирование патогенетических механизмов, во многом совпадающих с таковыми при ГДЗЛ, использование данного немедикаментозного метода в реабилитации данных категорий пациентов представлялось оправданным, определив основную гипотезу данного исследования.

При этом, несмотря на очевидную перспективность применения гипокситерапии в практике реабилитации больных с хирургической патологией нижних дыхательных путей, данный способ немедикаментозного лечения в настоящее время не получил достаточного обоснования и апробации, в частности, в лечении пациентов с ГДЗЛ.

При планировании исследований данной серии и разработке адекватного режима гипоксической терапии у выбранной категории больных были приняты во внимание имеющиеся сведения об особенностях адаптирующего влияния на организм человека, показаний и противопоказаний к применению различных вариантов данного немедикаментозного метода. Учитывались такие наиболее распространенные способы реализации гипоксической терапии, как барокамерная гипобаротерапия (Меерсон Ф.З. и др., 1993; Лустин С.И., 1993; Новиков В.С. и др., 1994); нормобарическая интервальная гипокситерапия (Караш Ю.М. и др., 1988; Коваленко Е.А. и др., 1990; Колчинская А.З. и др., 2003, 2011; Сокунова С.Ф. и др., 2009; Hamlin M.J. et al., 2007 и др.); нормобарическая гипокситерапия в периодическом режиме с использованием гипоксикаторов (Шевченко Ю.Л. и др., 1997, 2003; Горанчук В.В. и др., 2003; Елисеев Д.Н., 2007; Иванов А.О. и др., 2000, 2008 и др.). При анализе перечисленных и других литературных источников оказалось, что все указанные варианты использования оздоравливающего действия циклических гипоксических воздействий имеют те или иные недостатки, априори не позволяющие использование данных методов у такой сложной категории больных, как пациенты с ГДЗЛ, находящиеся в постоперационном периоде.

В частности, применение гипобаротерапевтической техники, подразумевающей использование специальных камер, создание герметичных условий замкнутого пространства, перепадов барометрического давления (разрежения и последующей рекомпрессии), представляется мало приемлемым у выбранной категории пациентов. Это связано не только с многофакторностью формируемых воздействий (причем отнюдь не безопасных) на организм и трудностью учета действия каждого фактора в отдельности, но и со сложностью непосредственного контроля медицинским персоналом функционального состояния пациента,

ограничение возможностей корректировки воздействия в процессе проведения процедур по индивидуальным показаниям.

Интервальная нормобарическая гипоксическая терапия – метод, которому в гипоксической медицине в настоящее время посвящено подавляющее число научных публикаций, для решения задач лечения больных с хронической хирургической патологией нижних дыхательных путей также представлялся нам малоперспективным. Это связано с тем, что данный метод, представляющий собой, как указывалось выше (глава 1), чередование в одной процедуре гипоксических и нормоксических циклов, требует от организма пациента отсутствия дыхательной недостаточности, сохранности компенсаторных механизмов со стороны других газотранспортных систем (кровообращения, крови). Кроме этого, данный вариант гипоксической терапии не дает возможности создания необходимого периода непрерывного пребывания организма в условиях гипоксии-гипоксемии, что зачастую не позволяет достичь целевых саногенных эффектов метода (Сапова Н.И. и др., 2003; Давыдов Д.В. и др., 2004; Елисеев Д.Н., 2007; Кочетов А.Г., 2013). Поэтому данный вид гипоксических циклических воздействий основное применение нашел в тренировках спортсменов, а также в так называемой «реперфузионной подготовке» пациентов к операциям аортокоронарного шунтирования (Шевченко Ю.Л. и др., 2003).

Что касается менее разработанного в профилактической и клинической медицине метода «периодической гипокситерапии», подразумевающего использование так называемых гипоксикаторов, то основным его недостатком, отмечаемым авторами-разработчиками (Сапова Н.И. и др., 2000; Горанчук В.В. и др., 2003; Давыдов Д.В., 2005; Елисеев Д.Н., 2007; Дмитриев Г.В., 2012 и др.), является «масочный» вариант дыхания, доступный только для лиц, не имеющих выраженной патологии дыхательной системы. При таком варианте формирования

гипоксических условий в связи с неудобствами, создаваемыми дыхательной маской, также невозможным является применение «щадящих» режимов гипокситерапии, когда саногенные эффекты метода подразумевают использование низкоинтенсивных, но относительно пролонгированных и непрерывных вариантов воздействия гипоксических стимулов.

В связи с изложенным, наиболее часто используемые в профилактической, спортивной, клинической, реабилитационной практике варианты гипоксической терапии представлялись нам неперспективными в применении у больных с рассматриваемой нозологией (ГДЗЛ). Однако, как указывалось выше, доказанные оздоравливающие эффекты циклических гипоксических воздействий у ряда категорий хронических пациентов с разнообразной патологией кислородтранспортных систем (бронхиальная астма, ХНЗЛ, ИБС, железодефицитная постгеморрагическая анемия, воспалительные заболевания сердца, сосудов, бронхов и т.д.) побудили нас осуществить научный поиск и разработку нового подхода к использованию гипоксической терапии, по своим техническим характеристикам вполне применимого в реабилитации больных с ГДЗЛ и основанного на периодическом пребывании пациентов в палате (помещении) с создаваемой искусственной нормобарической гипоксической газовой средой. При данном варианте формирования условий пониженного содержания кислорода во вдыхаемом пациентом воздухе отсутствуют практически все негативные факторы, имеющие место при барокамерной гипобарической терапии, интервальной и периодической гипокситерапии, проводимой с использованием гипоксикаторов «масочного» типа. Кроме этого, при нахождении человека в искусственной нормобарической гипоксической среде имеет место воздействие на организм дополнительного физико-химического фактора – умеренно повышенного по сравнению с обычными атмосферными

условиями парциального давления азота. Известно, что повышенное содержание азота в окружающей газовой среде может сопровождаться целым спектром специфических эффектов, связанных как с его воздействием на организм через систему внешнего дыхания, так и посредством чрескожного пути взаимодействия с внутренней средой организма (Павлов Б.Л. и др., 2008). Характер указанных эффектов, распространяющихся вплоть до так называемого «наркотического» токсического действия, напрямую обусловлен степенью избыточного содержания азота, что ограничивает, например, использование азотсодержащих дыхательных смесей в барофизиологии (Сапов И.А. и др., 1986). При этом умеренное повышение содержания данного газа в среде обладает стабилизирующим и синхронизирующим действием на процессы транспорта дыхательных газов в организме (Кулешов В.И. и др., 2002; Павлов Б.Л. и др., 2008; Иванов А.О. и др., 2014), что, безусловно, значимо для больных с патологией респираторной системы.

Проведенные нами предварительные пилотные исследования, а также результаты исследований других авторов (Шатов Д.В. и др., 2014; Грошили В.С. и др., 2014; Баранов А.В., 2014) показали, что нормобарическая гипокситерапия, реализуемая в виде периодического пребывания пациента в помещении с ИНГС, является наиболее эффективным и безопасным вариантом ее использования в комплексном лечении больных с хирургической патологией нижних дыхательных путей, в частности, - с ГДЗЛ.

Естественно, что сложность и специфичность данной нозологии, наличие у таких больных различных нарушений кислородного обеспечения организма, подразумевала разработку особых, «щадяще-восстановительных» режимов применения ИНГС, которые, являясь безопасными для пациента и не углубляя имеющихся место дыхательных и

других расстройств, сопровождались при этом запуском активных саногенных процессов в организме.

Проведенные нами многочисленные предварительные исследования с участием добровольцев-испытуемых и различных категорий соматических больных с нетяжелой хронической патологией позволили разработать режим проведения ИНГС, учитывающий перечисленные выше требования и в связи с этим с большой долей вероятности применимый к выбранной нами категории пациентов.

Как указывалось в главе 2, процедуры заключались в непрерывном 1,5-часовом пребывании пациентов (испытуемых) в помещении (палате) гипоксического комплекса, где создавалась ИНГС с содержанием кислорода, пониженным до 15%; общее количество ежедневно (как правило) проводимых процедур - 15. Комплексная оценка физиологических изменений в организме человека, происходящих в условиях воздействия данного фактора (непосредственно в процессе проведения процедур и в результате всего цикла), явилась главной задачей данного этапа исследования. Полученные результаты планировалось использовать для обоснования целесообразности апробации использования гипоксической терапии в послеоперационном лечении больных с ГДЗЛ.

В исследованиях данной серии принимали участие 24 испытуемых мужского пола в возрасте 22-45 лет. Всем испытуемым предписывалось ежедневное периодическое (1 раз в день) пребывание в условиях ИНГС с заданными параметрами, в процессе каждой процедуры проводились углубленные физиологические, психофизиологические и иные исследования. Организация данного этапа работы отличалась от дизайна клинических исследований, прежде всего, углубленной оценкой физиологических сдвигов в организме, происходящих непосредственно в процессе действия коррекционно-адаптирующего фактора (нормобарической гипоксии). На основании получаемых данных

выявлялись закономерности течения адаптационного процесса, имелась возможность текущей корректировки режима, экстраполяции данной информации на следующие этапы исследования, где подобной детализации не проводилось.

Оценка непосредственного влияния гипокситерапии на субъективное состояние испытуемых была проведена с использованием специальной анкеты жалоб (глава 2). Исследования в нормоксических или в гипоксических условиях проводились у участников исследований ежедневно, однако для снижения избыточности представляемой информации мы ограничились выборочным приведением этих результатов (1, 5, 10, и 15-я процедуры). Результаты этих исследований представлены в табл. 3.1.

Характерным для исходного состояния оказалось наличие для большинства обследованных нами лиц неглубоких признаков астенических субъективных проявлений. Это можно связать с тем, что у большинства испытуемых исследования проводились в послеобеденное время в период напряженной профессиональной (учебной) деятельности. Средняя выраженность жалоб астенического круга находилась у всех участников исследования в пределах 1,20-1,28 баллов, что определяло состояние как «наличие непостоянных жалоб легкой степени выраженности». Наибольшей была выраженность жалоб на «общую слабость» и «головную боль». Указанные особенности субъективного статуса свидетельствовали о незначительной астенизации большинства испытуемых, обусловленной их напряженной профессиональной (учебной) деятельностью.

Таблица 3.1 Динамика выраженности соматических жалоб (балл) у обследованных лиц ($n = 24$) при их циклическом пребывании в условиях ИНГС ($M \pm \sigma$)

Жалобы	Период обследования Условия регистрации							
	1-я процедура		5-я процедура		10-я процедура		15-я процедура	
	Нормо- ксия	ИНГС	Нормо- ксия	ИНГС	Нормо- ксия	ИНГС	Нормо- ксия	ИНГС
Затрудне- ния дыхания	0+0	1,28± 0,18 P=0,013	0+0	0,55± 0,11 P=0,048	0+0	0,11± 0,11 p=0,005	0+0	0,05± 0,05 p=0,001
Головная боль	1,28± 0,15	1,48± 0,18 P=0,043	1,01± 0,12	0,55± 0,14	1,09± 0,12 p=0,001	0,55± 0,10 P=0,05 p=0,004	0,89± 0,12 p=0,046	0,25± 0,14 p=0,001
Общая слабость	1,24± 0,14	1,48± 0,12 P=0,040	0,93± 0,12	0,50± 0,13	0,89± 0,12	0,54± 0,10 p=0,040	0,30± 0,14 p=0,040	0,04± 0,04 p=0,001
Апатия, вялость	1,20± 0,39	1,46± 0,23 P=0,052	0,20± 0,20 p=0,001	0,40± 0,20 p=0,003	0,23± 0,12 p=0,032	0,24± 0,13 p=0,036	0,22± 0,16 p=0,044	0,20± 0,14 p=0,025

Примечание. Уровень достоверности различий: по сравнению с 1-й процедурой - p; между условиями нормоксии и ИНГС в рамках одной процедуры – P.

Другой характерной особенностью оказалось некоторое углубление негативных субъективных ощущений в процессе проведения первых процедур курса. При этом максимальная выраженность данного феномена отмечена в первые 3-4 дня курса, когда средняя выраженность и среднее число жалоб астенического круга возрастали достоверно.

Этап 5-6-го дней проведения циклических гипоксических воздействий, как показали наши наблюдения, оказался в определенной степени «переломным» в отношении динамики субъективного состояния для большинства наших испытуемых.

В дальнейшем на протяжении цикла процедур мы наблюдали постепенное, стабильное, хотя и неравномерное снижение числа жалоб и их выраженности у большинства обследованных лиц.

Так, к 10-й процедуре отмечали достоверное снижение выраженности ряда астенических проявлений как в условиях дыхания атмосферным воздухом, так и при гипоксии.

Углубление отмеченных тенденций привело к тому, что к окончанию цикла были зафиксированы статистически значимые различия по большинству представленных параметров (как в нормоксических, так и в гипоксических условиях) по сравнению с результатами, отмеченными при проведении первой процедуры. Все отмеченные закономерности можно проследить на диаграммах, где представлена динамика средней выраженности соматических жалоб у обследованных лиц при проведении циклических процедур гипоксического воздействия (рис. 3.1).

Так, начальные процедуры приводили к умеренному повышению средней выраженности субъективной соматической симптоматики обследованных лиц. Однако уже к середине курса негативное влияние пребывания в гипоксической среде практически нивелировалось. После 10-й процедуры наблюдались даже противоположные тенденции в реактивности средней выраженности жалоб на самочувствия в группе испытуемых, что мы связываем, во-первых, с развитием адаптированности испытуемых к гипоксии, во-вторых, с умеренно седативным и депримирующим непосредственным воздействием гипоксического стимула, позволяющим снизить эмоциональное напряжение, связанное, по всей видимости, с так называемой «застойной рабочей доминантой» (по В.И. Медведеву, 2003), обусловленной, как указывалось выше, сложной предшествовавшей профессиональной (учебной) деятельностью. По нашему мнению, указанные эффекты периодических гипоксических воздействий умеренной интенсивности можно рассматривать как благоприятные для пациентов с хронической патологией, сопровождающейся нозогенными коморбидными психоэмоциональными отклонениями.

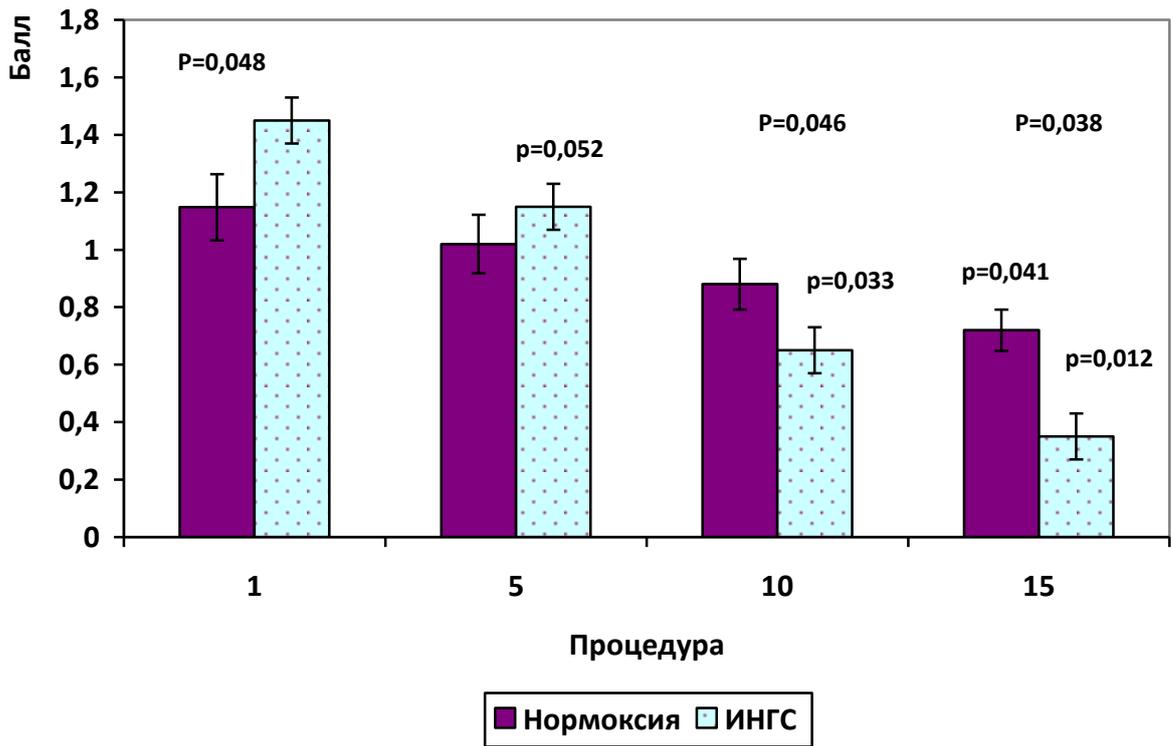


Рис. 3.1. Динамика средней выраженности соматических жалоб испытуемых ($n = 24$) при их циклическом пребывании в условиях ИНГС ($M \pm \sigma$)

Примечание. Уровень достоверности различий: по сравнению с 1-й процедурой - p ; между условиями нормоксии и ИНГС в рамках одной процедуры – P .

Как показали наши предварительные исследования (Мазур М.В. и др., 2014; Грошилин В.С. и др., 2014), такие расстройства являются весьма характерными для больных с патологией нижних дыхательных путей, в частности – для ГДЗЛ, причем как в остром, так и в постоперационном периоде.

Важным фактом, отражающим адаптационные эффекты циклического пребывания испытуемых в условиях ИНГС, явились достоверные углубляющиеся тенденции к снижению выраженности негативной субъективной симптоматики, определяемой в нормоксических (обычных) условиях, по мере проведения курса гипоксических

воздействий. Как будет показано далее, такие сдвиги являются отражением саногенных оздоравливающих эффектов гипоксической терапии на целостный организм, сопровождающихся, по нашему мнению, в том числе, оптимизацией субъективного статуса человека.

Представленные факты, на наш взгляд, являются свидетельством имеющегося существенного влияния пребывания в условиях ИНГС на субъективный статус человека, и, естественно, должны быть учтены при назначении гипоксической терапии больным с патологией системы внешнего дыхания.

Практически полностью отмеченные нами тенденции подтвердились при анализе результатов других методик субъективного и психофизиологического исследования у пациентов описываемых групп.

В табл. 3.2 представлены результаты анкетирования обследуемых лиц с использованием вопросника САН. Как следует из анализа данных фоновых (перед входом в помещение с ИНГС) данных, у многих испытуемых имели место отклонения в самочувствии, активности, настроении. Диапазон значений самооценок составлял 4,50 – 6,10 баллов. Наиболее низкими у обследованных лиц были значения оценок «активности», что является характерной особенностью астенической симптоматики (Доскин В.А. и др., 1975).

Начальные этапы проведения процедур выявили наличие некоторого снижения показателей теста САН у большинства испытуемых. На наш взгляд, это отражает напряжение приспособительных механизмов при адаптации к гипоксическому фактору. Так, во время первых 2-3 процедур уровень самооценок состояния снижался в среднем на 10% от нормоксического уровня.

Таблица 3.2 Динамика показателей теста САН у обследованных лиц (n=24) в процессе циклического пребывания в условиях ИНГС [Me (Q25; Q75)]

Показатель, балл	Период наблюдения и условия измерения					
	1-я процедура		10-я процедура		15-я процедура	
	I	II	I	II	I	II
Самочувствие	5,75 (5,20; 5,90)	5,55 (5,10;5,90)	5,85 (5,40; 6,20)	5,85 (5,50; 6,20) p=0,048	5,90 (5,50; 6,20) p=0,051	6,35 (5,70; 6,40) P=0,043 p=0,002
Активность	5,25 (4,80; 5,50)	5,15 (4,70; 5,30)	5,35(5,00; 5,80)	5,55 (4,90; 5,60)	5,30 (5,20; 5,40)	5,40 (5,30; 5,70) P=0,043 p=0,018
Настроение	5,80 (5,20; 6,10)	5,50 (5,20; 6,10)	6,00 (5,70; 6,30)	6,00 (5,30; 6,40)	6,05 (5,80; 6,20) p=0,051	6,30 (5,50; 6,10) P=0,053 p=0,001

Примечание 1. Условия измерения: I – обычные условия (нормоксия); II – измерение после 1,5-часового пребывания в условиях ИНГС.

Примечание 2. Уровень достоверности различий: по сравнению с 1-й процедурой - p; между условиями нормоксии и ИНГС в рамках одной процедуры – P.

Однако примерно с середины курса степень снижения показателей теста САН при гипоксии по сравнению с нормоксическим уровнем стала постепенно уменьшаться, что, на наш взгляд, можно связать с появлением ранних признаков «привыкания» организма к действию адаптогенного гипоксического фактора. Кроме этого, указанные факты могут свидетельствовать об адекватности выбранного режима проведения процедур (Шевченко Ю.Л. и др., 2003; Елисеев Д.Н. и др., 2007).

К 10-й процедуре курса у большинства обследованных лиц отмечены явления повышения значений практически всех самооценок по сравнению с исходным уровнем (1-я процедура). Отмечено также некоторое улучшение субъективной переносимости гипоксических воздействий.

В дальнейшем наблюдалось развитие отмеченных тенденций в субъективном состоянии обследованных лиц. Следовательно, именно конечный этап проведения циклических гипоксических воздействий

следует рассматривать как консолидирующий момент, определяющий эффективность данного метода, что необходимо учитывать при его назначении различным категориям пациентов, в том числе – больным с легочной патологией.

Как указывалось выше, большинство физиологических исследований, выполнялись непосредственно в процессе циклических периодических воздействий гипоксического фактора в формате «step by step» - от процедуры к процедуре (см. главу 2). Естественно, что наибольший интерес для нас представляли приспособительные изменения параметров газотранспортных систем организма обследованных лиц как возможная «точка приложения» саногенных эффектов апробируемого метода у больных с патологией органов внешнего дыхания и сопутствующей дыхательной недостаточностью.

Учитывая специфику воздействия на организм гипоксического стимула, а также патогенетические звенья нарушений функционального состояния больных ГДЗЛ, особое внимание в анализе функционирования кислородтранспортных механизмов организма испытуемых было уделено динамике показателя, отражающего уровень насыщения кислородом артериальной крови (SaO_2). Известно, что этот параметр находится, во-первых, в прямой корреляционной зависимости от парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, во-вторых, по уровню SaO_2 имеется возможность судить о состоянии кислородного бюджета организма и сохранности компенсаторных антигипоксических механизмов. В связи с этим, SaO_2 входил в спектр параметров, определяемых в процессе проведения каждого воздействия, причем не реже 4 раз за период пребывания в помещении гипоксического комплекса. В таблице 3.3 показана динамика данного параметра в процессе наблюдения.

Таблица 3.3 Динамика значений показателя сатурации (%) капиллярной крови испытуемых (n=24) на этапах периодического пребывания в условиях

ИНГС ($M \pm \sigma$)

Порядковый № процедуры (этап курса)	Условия измерения				
	Фон (нормоксия),	Период пребывания в условиях ИНГС			
		0-10-я мин	11-40-я мин	41-70-я мин	71-90-я мин
		1-й период	2-й период	3-й период	4-й период
1 (I этап)	97,05±0,90	91,95±1,76	92,00±1,57	91,27±2,20	91,11±1,69
5 (II этап)	96,90±0,82	91,42±1,52	91,76±1,24	92,13±1,56	92,69±1,20
10 (III этап)	97,18±0,73	92,15±1,15	92,19±1,64	92,73±0,96	93,00±0,63
15 (IV этап)	96,93±0,52	93,20±1,21	92,83±1,37	92,81±0,89	92,88±0,70
				<i>P_{III-I}=0,040</i>	<i>P_{III-I}=0,039</i>
				<i>P_{IV-I}=0,048</i>	<i>P_{IV-I}=0,042</i>

Примечание: различия между нормоксическими и гипоксическими условиями статистически значимы ($p < 0,001$) в течение всего периода курса; P – уровень значимости различий данных выбранных периодов наблюдения: P_{II-I} – различия между 1-м и 2-м этапами (1 и 5-я процедуры), P_{III-I} – между 3-м и 1-м этапами и т.д.

Учитывая, что распределение показателя SaO₂, определяемого при многократных обследованиях испытуемых, подчинялось «нормальному закону», имелась возможность представления данных в виде $M \pm \sigma$ и статистической обработки их с использованием параметрических критериев (t-критерия Стьюдента, F-критерия Фишера).

Анализ полученных данных позволил заключить, что нахождение испытуемых в условиях ИНГС сопровождалось закономерным высоко статистически значимым снижением SaO₂ по сравнению с нормоксическими условиями измерения. Степень выраженности данных сдвигов на всех этапах измерений колебалась в диапазоне 4-5 % от нормоксического уровня, что, согласно закону «кривой диссоциации оксигемоглобина», соответствует умеренно сниженному содержанию кислорода в артериальной крови, свидетельствуя о компенсации гипоксического воздействия, что позволяет организму сохранять нормальный уровень функционирования.

Важно отметить, что за 1,5-часовой период нахождения в условиях ИНГС у испытуемых не отмечено прогрессирующего достоверного снижения SaO_2 по сравнению с первыми минутами воздействия гипоксического стимула. Более того, за исключением 1-го этапа исследования, на последующих этапах наблюдения, начиная примерно с 11-й мин пребывания в гипоксических условиях имели место тенденции к постепенному повышению SaO_2 в сравнении с 1-м периодом воздействия (рис. 3.2).

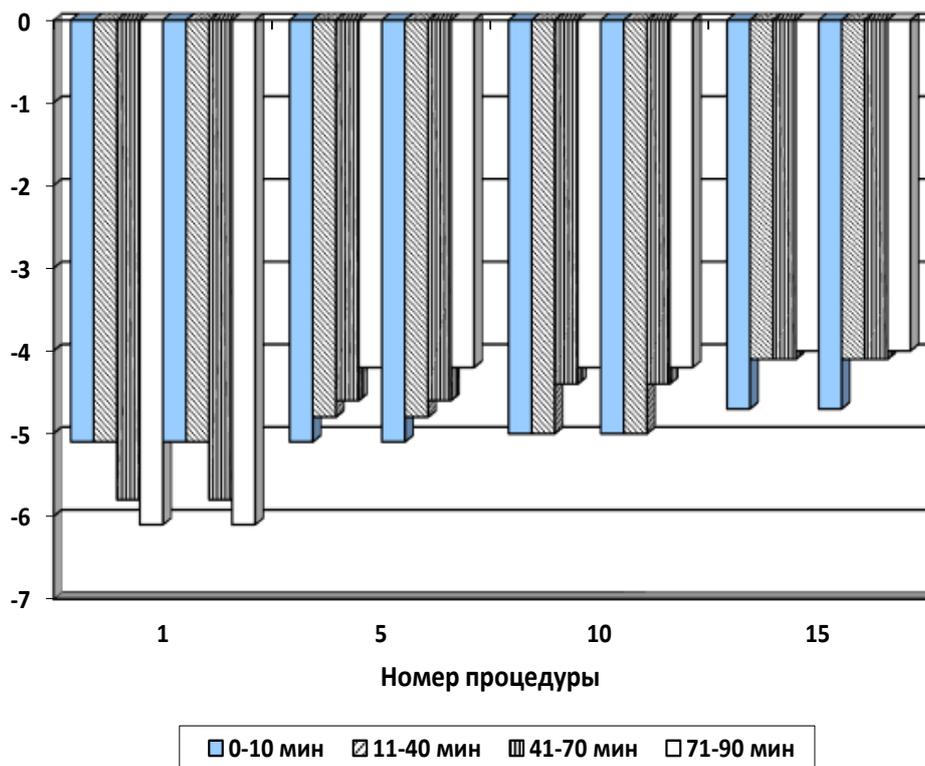


Рисунок 3.2 Динамика абсолютных изменений среднегрупповых значений SaO_2 у испытуемых при гипоксических воздействиях по сравнению с соответствующим нормоксическим уровнем

Из данных, представленных в табл. 3.3 и на рис. 3.2, следует также, что, начиная со 5-й процедуры проведения циклических гипоксических воздействий выбранной интенсивности у многих испытуемых

наблюдалось постепенное снижение реактивности SaO_2 в ответ на гипоксический стимул. Так, за период 2 последних этапов исследования (10-15-я процедуры) среднегрупповые значения SaO_2 при гипоксии существенно (примерно на 1,2-1,5%) превышали соответствующие величины показателя, регистрируемые у испытуемых в течение начальных процедур. Характерно, что наиболее выраженными и достигшими степени достоверности ($p=0,039-0,048$) эти различия оказались между значениями показателя, определяемыми в течение 3-4-го периодов пребывания в условиях ИНГС.

Важно подчеркнуть, что первичные адаптационные процессы в условиях выбранных параметров ИНГС в организме человека начинают формироваться, начиная уже с 5-й процедуры циклических воздействий пониженного парциального давления кислорода.

Полученные данные, на наш взгляд, во-первых, отражают сохранность основных механизмов компенсации моделируемых условий гипоксии в организме человека. Во-вторых, динамика состояния кислородтранспортной функции крови свидетельствует о совершенствовании данной функции в процессе проведения курса процедур, что может рассматриваться как желательный саногенный эффект апробируемого метода у больных с недостаточностью кислородного обеспечения организма, в частности у пациентов с ГДЗЛ.

Исследования функции внешнего дыхания при нахождении испытуемых в состоянии «оперативного покоя» проводились с выбранной дискретностью и состояли из 2 этапов: фоновое (нормоксическое) обследование; обследование через 80 мин пребывания испытуемых в условиях ИНГС. Показатели определяли после 3-4-минутной адаптации к условиям масочного дыхания. Регистрацию проводили в течение 4-5 мин каждые 10 с, затем показатели были усреднены.

Статистически значимые сдвиги показателей вентиляции легких и газообмена при заданной респираторной нагрузке, представленные в табл. 3.4, наблюдались практически в течение всего периода пребывания испытуемых в условиях ИНГС

Важным фактом, наблюдавшимся на всех этапах измерений, явилось достоверное снижение показателей газообмена при параллельном увеличении минутного объема дыхания условиях ИНГС по сравнению с нормоксией (рис. 3.3). Возможно, что подобная реакция системы внешнего дыхания при гипоксических нагрузках является следствием трудности для организма обеспечить обычный (нормоксический) уровень объемной скорости поступления кислорода в организм при снижении градиента парциальных давлений по O_2 между альвеолярным воздухом и кровью. В этих условиях организм, по всей видимости, «переходит» на более «экономный» уровень деятельности, ограничивая энерготраты и функциональную активность тех клеток и тканей, которые не выполняют жизненно важных на данный момент задач.

При этом наблюдается компенсаторная активация механизмов вентиляции легких, которые, кроме собственно интенсификации дыхательных движений («экстенсивный» механизм), возможно, реализуются за счет аэрации дополнительных групп альвеол, рефлекторного расширения бронхиол, и других приспособительных («интенсивных») механизмов.

Здесь важно подчеркнуть специфический стимулирующий характер влияния на систему вентиляции легких примененного нами респираторного стимула – гипоксической гипоксии.

Таблица 3.4 Параметры внешнего дыхания в покое у испытуемых (n=24) в динамике пребывания в условиях ИНГС [Ме, (Q25; Q75)]

Порядковый № процедуры (этап курса)	Условия измерения	Показатели, ед. изм.						
		ЖЕЛ, л	Индекс Тиффно, %	МОД, л/мин	VO ₂ , л/мин	VCO ₂ , л/мин	ДК, отн. ед.	КИО ₂ , мл/л
1 (I этап)	Нормоксия	5,03 (4,29; 5,48)	96 (93; 96)	16 (11; 17)	0,493 (0,352; 0,516)	0,400 (0,302; 0,470)	0,82 (0,76; 0,85)	31,3 (30,0; 38,8)
	ИНГС	5,00 (4,08; 5,18) p=0,041	93 (92; 94) p=0,045	19 (12; 18) p=0,043	0,352 (0,311; 0,409) p=0,012	0,277 (0,210; 0,335) p=0,002	0,81 (0,66; 0,82)	29,4 (28,0; 36,3)
5 (II этап)	Нормоксия	5,06 (4,42; 5,58)	96 (93; 96)	16 (11; 17)	0,426 (0,378; 0,509)	0,403 (0,277; 0,426)	0,79 (0,75; 0,84)	32,3(27,7; 34,5)
	ИНГС	5,01 (4,18; 5,22)	94 (93; 94)	17 (14; 19) p=0,028	0,345 (0,314; 0,441) p=0,021	0,275 (0,250; 0,360) p=0,022	0,79 (0,77; 0,82)	29,0 (28,0; 32,8)
10 (III этап)	Нормоксия	5,12 (4,59; 5,62)	96 (95; 97)	15 (13; 17)	0,445 (0,345; 0,508)	0,388 (0,292; 0,462)	0,78 (0,74; 0,84)	32,8 (28,9; 33,5)
	ИНГС	5,12 (4,65; 5,48)	96 (95; 97)	15 (11; 12)	0,392 (0,324; 0,416) p=0,035 P_{III-I}=0,049	0,298 (0,274; 0,322) p=0,033	0,77 (0,76; 0,83)	30,7 (26,9; 31,5)
15 (IV этап)	Нормоксия	5,34 (5,12; 6,02) P_{IV-I}=0,036	97 (97; 97) P_{IV-I}=0,051	16 (15; 16)	0,402 (0,384; 0,420)	0,421 (0,377; 0,439)	0,83 (0,77; 0,89)	31,2 (30,5; 32,5)
	ИНГС	5,28 (5,22; 6,09) P_{IV-I}=0,032	97 (96; 97) P_{IV-I}=0,026	16 (12; 14)	0,369 (0,355; 0,403) p=0,047 P_{IV-I}=0,023	0,353 (0,294; 0,358) p=0,051 P_{IV-I}=0,015	0,81 (0,73; 0,88)	30,8 (29,4; 30,2)

Примечание: p – уровень значимости различий между нормоксией и ИНГС в рамках одной процедуры; P – уровень значимости различий соответствующих показателей на этапах наблюдения: P_{II-I} – различия между 1-м и 2-м этапами курса (1-й и -5-й процедурами), P_{III-I} – между 3-м и 1-м этапами и т.д.

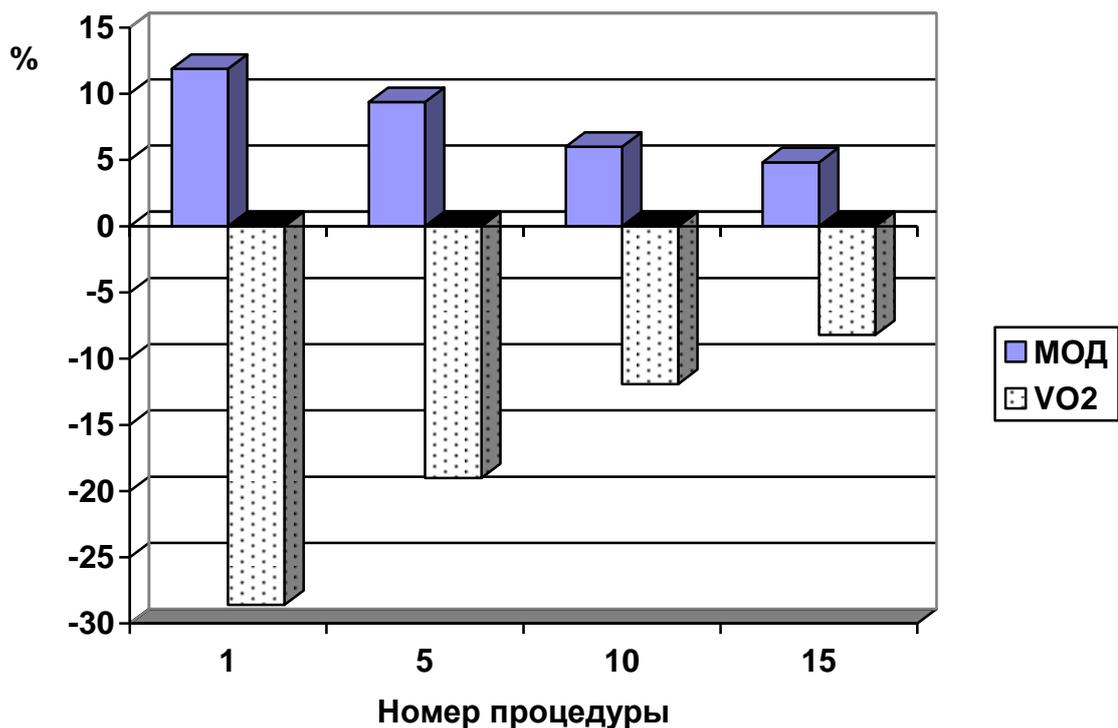


Рисунок 3.3 Относительные сдвиги показателей внешнего дыхания (в % по сравнению с соответствующим нормоксическим уровнем) у испытуемых (n=24) в процессе проведения гипоксических процедур

Последующее наблюдение показало, что уже примерно к 5-й процедуре выраженность наблюдавшихся ранее изменений респираторных показателей в ответ на гипоксию несколько снижалась. Данный факт, по-видимому, является очередным подтверждением формирования первичных адаптивных процессов со стороны газотранспортных систем в ответ на циклические гипоксические воздействия, обеспечивающие повышение гипоксической резистентности организма испытуемых.

Отмеченные тенденции углублялись по мере дальнейшего продолжения испытаний и привели к тому, что при проведении заключительных процедур курса непосредственно в период гипоксического воздействия значения таких показателей, как ЖЕЛ, индекс Тиффно, VO_2 , VCO_2 , МОД достоверно отличались от их уровня, зафиксированного при проведении начальных воздействий.

Важно заметить, что к заключительному этапу курса у большинства испытуемых (особенно у лиц с исходно пониженными значениями максимального объема легких) отмечены тенденции к повышению показателя ЖЕЛ, регистрируемого в нормоксических условиях, по сравнению с результатами первичного обследования функции внешнего дыхания. По всей видимости, данный факт отражает расширение функциональных возможностей респираторной системы и организма в целом в результате проведения циклических гипоксических воздействий, которые можно рассматривать как «гипоксическую тренировку».

Характерно, что несмотря на выраженные сдвиги основных параметров вентиляции и газообмена в ответ на действие гипоксического стимула, показатели, характеризующие эффективность внешнего дыхания и механизмы энергообеспечения клеток (КИО₂, ДК и другие), значимо не изменялись на протяжении всего рассматриваемого периода. На наш взгляд, данный факт свидетельствует об отсутствии системных глубоких перестроек метаболических и пластических процессов в клетках при действии гипоксического фактора выбранной интенсивности, данная реакция может рассматриваться, как стремление организма максимально снизить потребность в кислороде за счет реализации мобильных компенсаторных возможностей.

Кратко резюмируя обсужденные результаты, можно отметить, что даже на начальном этапе испытаний все рассматриваемые респираторные параметры не выходили за пределы возрастных норм, отличаясь высокой вариабельностью не только среди испытуемых, но и у одного и того же испытуемого на протяжении периода обследований. Данный факт наряду с малой численностью группы не позволил выявить большее число достоверных закономерностей в динамике рассматриваемых показателей внешнего дыхания, которые можно было ожидать, учитывая модальность

исследуемого возмущающего фактора – респираторной (гипоксической) нагрузки.

Тем не менее, даже установленные закономерности позволяют рассматривать особое действие периодической нормобарической гипоксии на систему внешнего дыхания: с одной стороны, компенсаторная стимуляция механизмов вентиляции легких, с другой – «переход» организма на более экономичный уровень функционирования, позволяющий снизить кислородный запрос клеток и тканей. На наш взгляд, оба указанных механизма гипоксической терапии могут рассматриваться как элементы патогенетического лечения больных с патологией дыхательной системы, хронической легочной недостаточностью, в частности - ГДЗЛ.

Следующим направлением клинико-физиологического этапа проведенных исследований явился анализ изменений параметров системной гемодинамики при пребывании испытуемых в условиях ИНГС. Общей закономерностью реактивности исследуемых показателей на гипоксический стимул выбранной интенсивности свилась умеренная компенсаторная активация гемодинамических механизмов, направленных на поддержание кислородного гомеостаза. При этом показатели кровообращения, фиксируемые у участников обследования в «фоновых» (нормоксических) условиях, в течение всего наблюдения достоверной динамики не имели, находясь в пределах среднестатистических норм, что позволило нам ограничиться демонстрацией лишь изменений ряда гемодинамических параметров в ответ на циклическое пребывание испытуемых в условиях ИНГС.

На рис. 3.4 показаны относительные сдвиги показателей, характеризующих системное артериальное давление, при 1,5 часовом нахождении испытуемых в гипоксических условиях, регистрируемые на выделенных этапах наблюдения.

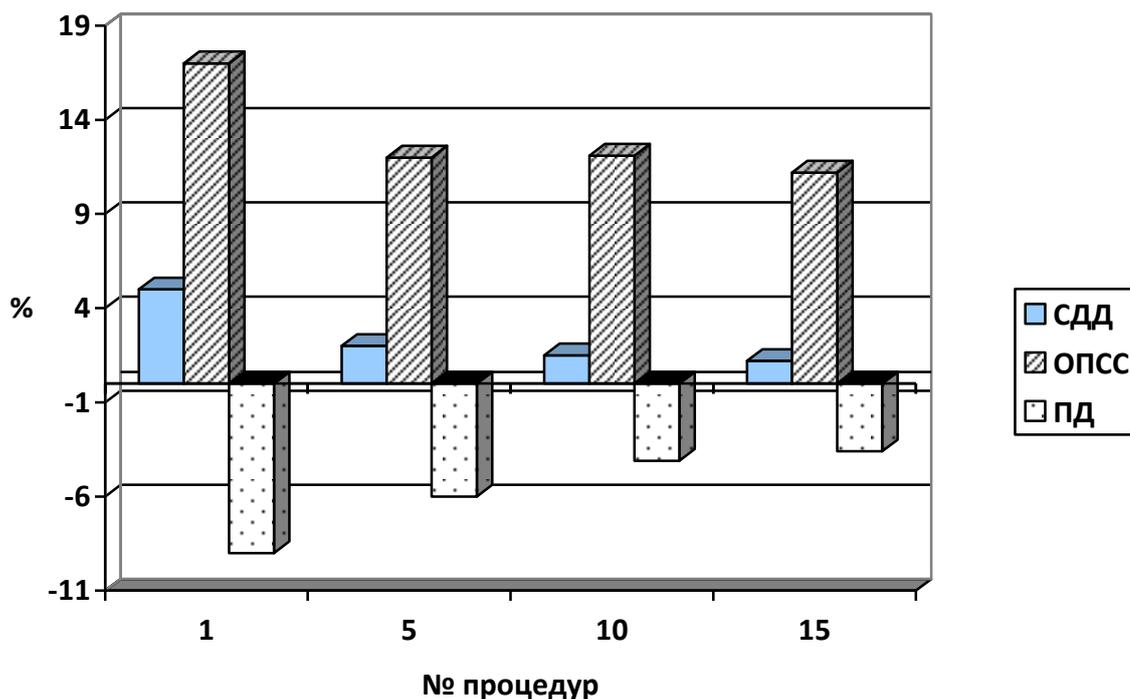


Рисунок 3.4 Изменения среднегрупповых значений показателей артериального давления у испытуемых (n=24) при гипоксических воздействиях в динамике наблюдения (в % по сравнению с соответствующим нормоксическим уровнем)

Примечание. СДД – среднединамическое давление, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; ПД – пульсовое давление

Как видно из представленной диаграммы, стабильной реакцией системной гемодинамики на воздействие гипоксического стимула выбранной интенсивности была умеренная (СДД максимально повышалось в среднем до 6% от соответствующего нормоксического уровня, $p=0,001$) гипертензия, обусловленная, главным образом, ростом общего периферического сосудистого сопротивления (максимально до 23% от фона, $p<0,001$), что сопровождалось закономерным снижением ПД (примерно на 10% от фоновых среднегрупповых значений, $p=0,003$). Указанные реакции, отражающие так называемую «централизацию» кровообращения, направлены на повышение кровоснабжения жизненно

важных органов при дефиците кислорода во вдыхаемом воздухе. При этом умеренная выраженность этих сдвигов (при отсутствии, как указывалось выше, субъективных симптомов кислородной недостаточности) свидетельствовала, в целом, о компенсации гипоксического воздействия выбранной интенсивности.

Как показали динамические наблюдения, реактивность рассматриваемых параметров на гипоксический стимул имела явную тенденцию к снижению по мере проведения курса воздействий ИНГС. Так, на при проведении заключительных процедур максимально выраженные относительные сдвиги СДД при гипоксии составили в среднем около 1,2% от нормоксического уровня и не имели статистической значимости ($p > 0,05$), изменения ОПСС не превышали 14% ($p = 0,014$), снижение ПД составляло в среднем около 4% ($p > 0,05$).

По всей видимости, подобная динамика реактивности параметров, характеризующих артериальное давление крови, свидетельствует о развитии в организме испытуемых ранних адаптивных сдвигов, позволяющих компенсировать повторяющиеся воздействия адаптогенного фактора с меньшими «физиологическими затратами».

Об отсутствии выраженных компенсаторных сдвигов в системе кровообращения испытуемых в условиях ИНГС выбранной интенсивности также свидетельствовала низкая реактивность таких показателей, как частота сердечных сокращений, ударный индекс, внешняя работа сердца и других, которые за редким исключением достоверно не изменялись по сравнению с нормоксическим уровнем в течение всего 1,5-часового пребывания в среде с 15%-ным содержанием кислорода на протяжении всего курса воздействий. При этом практически во время каждой процедуры наблюдались разнонаправленные колебания перечисленных параметров, что является характерным для обычных условий

жизнедеятельности при достаточно длительном нахождении в состоянии «оперативного» покоя.

Еще одним фактом оказалась тенденция к постепенному снижению значений этих показателей в процессе пребывания в гипоксических условиях на протяжении всего рассматриваемого периода наблюдения. По всей видимости, данный факт можно объяснить не только невысокой «нагрузочностью» возмущающего фактора (ИНГС), но и длительным пребыванием в стационарных условиях (в одном помещении), что, как правило, у здоровых лиц приводит к прогрессивному падению тонуса активирующих регуляторных механизмов, сопровождаясь снижением энергозатрат организма, и проявляется, в том числе, в «переходе» функционирования системного кровообращения на более экономичный уровень.

Данное предположение подтверждалось достоверной динамикой реактивности интегрального показателя, характеризующего нагнетательную функцию сердца – сердечного индекса, а также расчетных параметров, которые отражают тонус активирующих регуляторных влияний на системную гемодинамику – индексов Кердо («вегетативный индекс») и Робертсона («двойное произведение»). Как показал проведенный статистический анализ полученных данных, значения этих показателей по сравнению с первичной реакцией на гипоксию (вход в помещение) при дальнейшем 1,5 часовом пребывании в условиях ИНГС прогрессивно снижались.

При этом указанные тенденции, как правило, углублялись по мере продолжения циклов воздействий (рис. 3.5), так что максимальная за весь период наблюдения степень снижения описываемых индексов (значения вегетативного индекса Кердо не приведены из-за существенно большей масштабности его изменений в процессе наблюдения) при пребывании в

состоянии оперативного покоя в помещении гипоксического комплекса была зафиксирована на последних 2 этапах наблюдения.

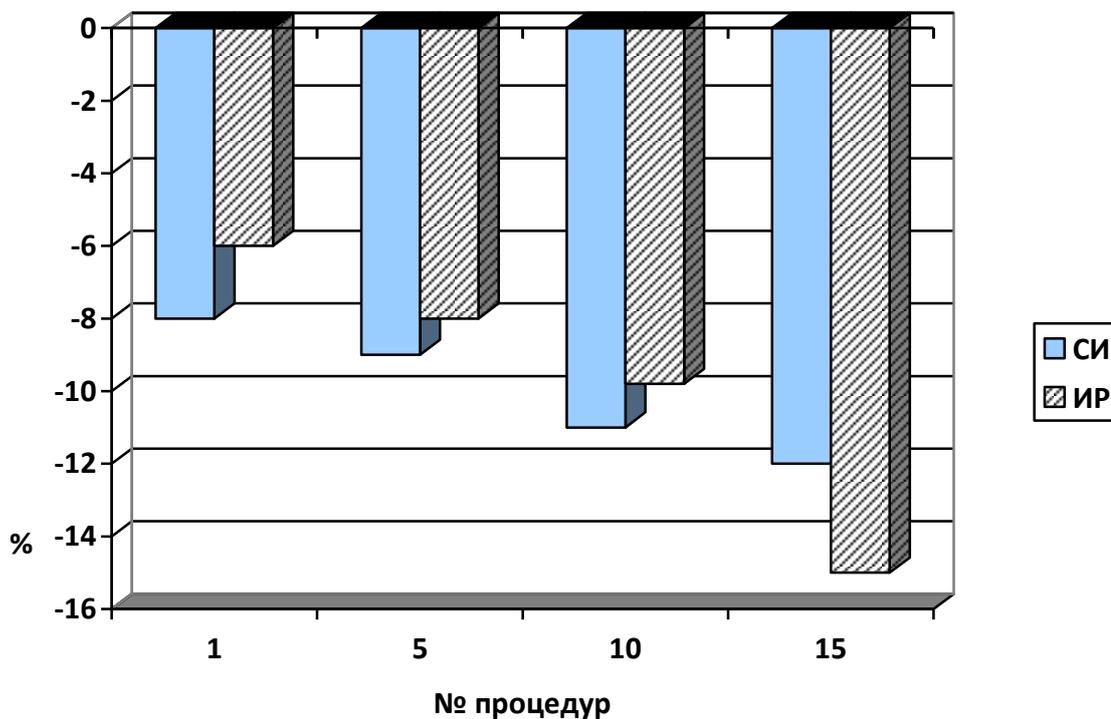


Рисунок 3.5 Изменения среднегрупповых значений интегральных показателей сердечной деятельности у испытуемых (n=24) при гипоксических воздействиях в динамике наблюдения (в % по сравнению с соответствующим нормоксическим уровнем)

Примечание. СИ – сердечный индекс; ИР – индекс Робертсона.

Так, при относительном снижении среднего СИ в течение начального периода наблюдения около -10% от нормоксического уровня, при проведении 5 последних процедур его сдвиги составили -13 - -14%; аналогичные соотношения для индекса Робертсона: -6% - 1-я процедура и -12 - -14% - 10-15-я процедуры.

Следовательно, в процессе проведения циклических гипоксических воздействий отмечалось прогрессивное уменьшение активности нейрогуморальных механизмов, стимулирующих деятельность системы кровообращения, что выразилось, главным образом, в отрицательном

эффекте на инотропную, хронотропную, батмотропную, дромотропную функции сердца.

На наш взгляд, представленные результаты также могут служить свидетельством развития в функционировании и регуляции системной гемодинамики адаптивных изменений, отражающих совершенствование реакции кислородтранспортных механизмов организма обследованных лиц на формируемые гипоксические воздействия.

Естественно, что при назначении курсов гипоксической терапии больным с патологией системы внешнего дыхания и других газотранспортных систем, необходимо иметь в виду наличие первой фазы адаптации, когда наблюдается напряжение механизмов кислородтранспортной функции, то есть нагрузка на систему кровообращения еще более усиливается. Следовательно, гипоксические процедуры должны назначаться только тогда, когда явления обострения заболевания купированы, и ставятся задачи либо «закрепления» достигнутых результатов лечения, либо профилактики возможных рецидивов.

Современные представления об изменениях периферического кровотока в ответ на гипоксическое воздействие заключаются в признании большинством авторов факта компенсаторного перераспределения кровообращения с целью преимущественного кислородного обеспечения жизненно важных органов, в частности – головного мозга, сердца, легких (Шевченко Ю.Л. и др., 2003; Колчинская А.З. и др., 2003, 2008; Елисеев Д.Н., 2007; Иванов А.О. и др., 2014). В связи с этим нам представлялась необходимой детальная оценка динамики сдвигов регионарного кровообращения при гипоксии в различные периоды проведения курса гипоксических процедур.

Для оценки изменений регионарного кровотока была использована стандартная методика реоэнцефалографии (глава 2), которая позволяет

детально охарактеризовать не только состояния кровообращения в сосудах головы, но и центральной гемодинамики (в том числе легочной) в целом. Исследования мозгового кровотока методом реоэнцефалографии (фронтально-мастоидальное отведение, доминантное полушарие головного мозга) проводились у всех обследованных лиц непосредственно перед гипоксическим воздействием, а затем в условиях ИНГС примерно за 10 мин до окончания процедур. Регистрация реоэнцефалограмм по этой схеме проводилась четырежды: в 1-й, 5-й, 10-й и 15-й дни курса (табл. 3.5).

Таблица 3.5 Динамика показателей РЭГ у испытуемых в динамике наблюдения ($M \pm \sigma$, $n=24$)

Показатель, ед. изм.	Этап наблюдения Условия измерения							
	1 процедура		5 процедура		10 процедура		15 процедура	
	Норм- оксия	ИНГС	Норм- оксия	ИНГС	Норм- оксия	ИНГС	Норм- оксия	ИНГС
МП, усл.ед.	10,3±1,2	14,0±1,2 P=0,006	10,5±1,2	13,1±1,1 P=0,026	11,4±1,0	12,0±1,1 P=0,047 p=0,054	10,8±1,2	11,2±1,1 p=0,009
КТН, %	14,0±1,1	15,9±1,3 P=0,016	14,4±1,0	15,1±0,9 P=0,032	14,8±0,8	15,6±0,8 P=0,032	13,7±1,2	13,9±1,4 p=0,012
ДКИ, %	65,2±2,3	75,0±2,4 P=0,004	68,5±2,3	73,4±4,8 P=0,012	66,9±1,5	68,6±1,3 P=0,037 p=0,041	62,5±1,8	63,8±1,8 p<0,001

Примечание. Уровень достоверности различий: по сравнению с 1-й процедурой - p; между условиями нормоксии и ИНГС в рамках одной процедуры – P.

Исходные значения реографических показателей у всех обследованных лиц не выходили за рамки референтных значений («Методы исследования в физиологии...», 1993). Начальные процедуры гипоксических воздействий приводили к достоверному увеличению среднегрупповых значений исследуемых параметров, что отражало тенденции к интенсификации мозгового (центрального) кровообращения

при параллельном нарастании тонуса как магистральных (судя по показателю КТН), так и резистивных (судя по показателю ДКИ) сосудов.

Указанные сдвиги, на наш взгляд, являются отражением централизации кровообращения, наблюдающихся при любых стрессорных воздействиях на организм и указывающих на преобладание симпатических влияний в вегетативной регуляции функций (Айдаралиев А.А., 1978; Иванов К.П., 1997 и др.). Основная направленность данных сдвигов – обеспечение уровня кислородного снабжения жизненно важных органов, максимально приближенного к нормоксическому.

Дальнейшие наблюдения показали постепенное нивелирование указанных явлений стресс-реакции в процессе развития начальных явлений адаптированности к гипоксическому фактору.

Зарегистрированные перед заключительной процедурой (в нормоксических условиях) показатели РЭГ, отражающие кровенаполнение магистральных сосудов доминантного полушария мозга, были несколько ниже соответствующих параметров в исходном состоянии. В ответ на гипоксическое воздействия во время этой процедуры мозговой кровотока в среднем по группе испытуемых умеренно повышался в основном лишь за счет нерезкого увеличения пульсового притока. При этом отмечалось значительно менее выраженное, чем во время первых сеансов, повышение тонуса артериальных сосудов.

По нашему мнению, последние представленные феномены отражают оптимальность реакции мозгового кровотока на гипоксическую гипоксию и служат свидетельством повышения в целом резистентности к гипоксии лиц, принявших участие в исследовании.

Уменьшение объемного кровотока по магистральным сосудам головного мозга, как результат адаптации к гипоксии, приводит к снижению как внутричерепного, так и системного артериального давления, препятствуя застойным явлениям в головном мозге и сопровождаясь

облегчением работы сердечной мышцы. Указанные функциональные сдвиги благоприятны для организма, поскольку носят «охранительный», щадящий характер, снижая интенсивность основных физиологических процессов адаптированного человека.

Приведенные факты подтверждают концепцию о постепенном снижении к концу проведенного курса активности гемодинамических компенсаторных механизмов, направленных на централизацию кровообращения, в том числе и при дыхании атмосферным воздухом.

На наш взгляд, выявленные феномены отражали, во-первых, один из благоприятных непосредственных эффектов гипоксической стимуляции, заключающийся в «стремлении» организма к увеличению перфузии жизненно важных органов, улучшении их кислородного снабжения за счет мобилизации имеющихся резервных возможностей. Во-вторых, результаты исследования регионарного кровотока свидетельствовали о постепенном развитии реакций, направленных на оптимизацию регуляции центрального и периферического кровообращения в динамике курса циклического пребывания в условиях ИНГС. К механизмам оптимизирующего влияния адаптации к гипоксии следует, по всей видимости, относить как функциональные, так и органические изменения в системах кровообращения и крови, заключающиеся в улучшении нервно-рефлекторной регуляции сосудистого тонуса, активизации коллатерального кровообращения, изменениях реологии крови, что будет показано ниже.

Такие значительные изменения регионарного кровообращения при гипоксических воздействиях позволяли ожидать определенных сдвигов и со стороны микроциркуляции, непосредственно определяющей состояние газообмена между кровью и тканями и особенно важной при описании гемодинамических сдвигов при патологии кислородтранспортных систем организма, в частности ГДЗЛ.

Как свидетельствуют данные литературы, действие гипоксии на регуляцию микроциркуляции неоднозначно (Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б., 1977; Елисеев Д.Н., 2007; Шахнович П.Г. и др., 2014). С одной стороны, стимуляция симпатической нервной системы вызывает сужение микрососудов. С другой – на сосудистую стенку действуют продукты тканевого метаболизма, способствующие вазодилатации. Кроме того, в условиях тканевой и гипоксической гипоксии изменяются основные показатели центральной гемодинамики.

В целом при гипоксии (по результатам экспериментальных исследований) наблюдается увеличение объемной скорости кровотока и снижение линейной, что может свидетельствовать об увеличении сечения микроциркуляторного русла (Блощинская И.А., 2003).

Для уточнения особенностей изменений капиллярного кровотока, обусловленных влиянием гипоксических воздействий в разработанном режиме, исследования микроциркуляции проводились несколько раз в течение одной процедуры: нормоксия перед началом гипоксического воздействия; 30-я, 60-я, 90-я мин пребывания в ИНГС; нормоксия через 30 мин после выхода испытуемых из гипоксической камеры. Анализ полученных данных позволил определить типичную картину динамики микроциркуляторного кровотока (оцениваемого по интегральному показателю микроциркуляции), имевшую фазный характер и наблюдавшуюся с незначительными изменениями при проведении всех контрольных процедур (рис. 3.6).

Из формы типовой кривой ИПМ видно, что для начального этапа гипоксического воздействия (примерно первые 30 мин) характерным оказалось снижение ИПМ, составлявшее почти 20% от исходного уровня. По всей видимости, наличие данной фазы связано с первичной симпатикотонической реакцией вегетативной нервной системы в ответ на

острую гипоксию, проявляющуюся в спазме периферических резистивных сосудов.

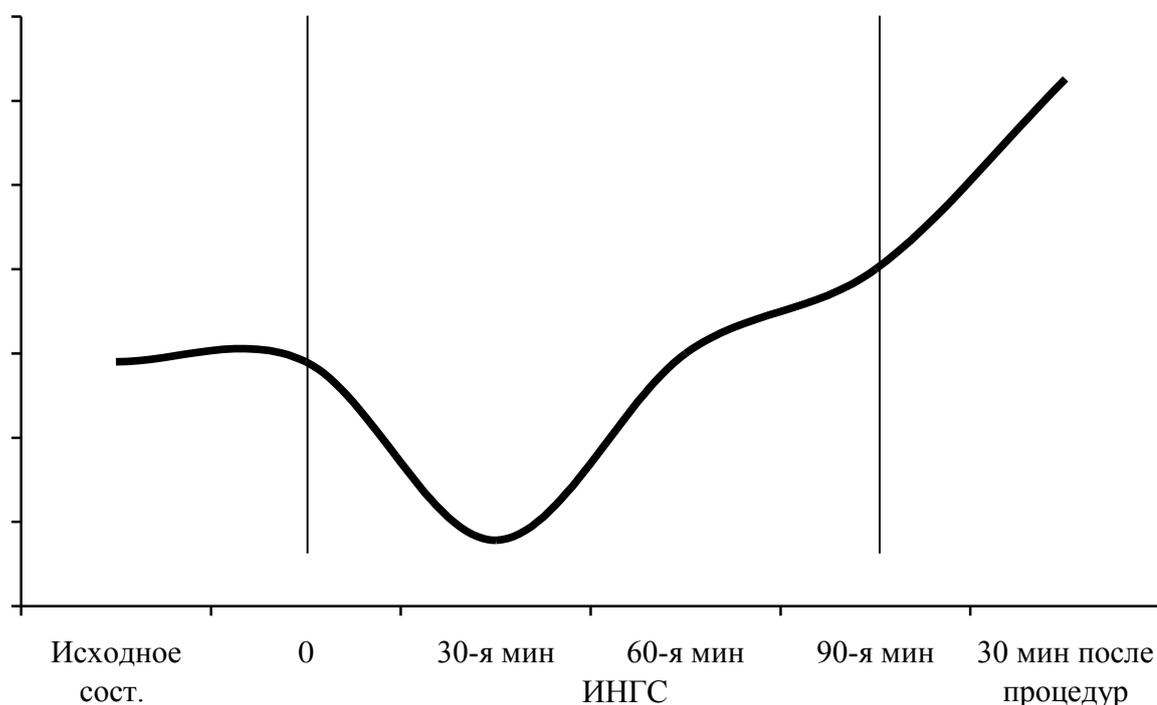


Рисунок 3.6 Типовая динамика интегрального показателя микроциркуляции при проведении гипоксических процедур у участников обследования

Следующая фаза, проявлявшаяся в виде постепенного нарастания величины ИПМ при дальнейшем пребывании испытуемых в условиях гипоксии, на наш взгляд, может быть обусловлена включением в регуляторный процесс «адреналового» механизма регуляции. Из классической физиологии известно, что адреналовые влияния на тонус сосудов, в отличие от симпатических норадреналовых, проявляются в снижении сосудистого тонуса, что и наблюдалось у наших испытуемых примерно через 30 мин пребывания в условиях ИНГС.

И, наконец, заключительная (постгипоксическая) фаза, имевшая место, по крайней мере, в течение 30 мин после выхода испытуемых из гипоксического комплекса, выражалась в виде резкого повышения

микроциркуляторного кровотока, который существенно превышал исходный (нормоксический) уровень. На наш взгляд, основной причиной прироста ИПМ в постгипоксическом периоде является вазодилатация микрососудов (Мчедлишвили Г.И., 1989). Она может возникать в связи с изменениями обмена как в самих васкуляризируемых тканях, так и в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. В частности, установлено снижение возбудимости и кальциевой проводимости сарколеммы гладкомышечных клеток, уменьшение чувствительности их сократительных белков к Ca^{2+} .

По нашему мнению, выявленные эффекты гипоксических воздействий на состояние микроциркуляции крайне важны для понимания спектра приспособительных сдвигов в организме здорового и больного человека, особенно о нем следует четко помнить при назначении гипоксической терапии больным с патологией системы внешнего дыхания, у которых различные нарушения капиллярного кровотока могут быть одним из патогенетических звеньев основного и сопутствующего заболеваний.

Исследования состояния микроциркуляции у испытуемых, проводимые в обычных (нормоксических) условиях измерения перед началом контрольных процедур (рис. 3.7), показали, что ИПМ, отражающий объемно-скоростные характеристики тока эритроцитов в капиллярах кожи, 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 ($p=0,004$).

Данный факт, по нашему мнению, является свидетельством повышения эффективности доставки кислорода на периферию в результате адаптивных сдвигов в системе микроциркуляции. Как было указано выше, параллельно у испытуемых зафиксирована оптимизация внешнего

дыхания, системного и регионарного кровообращения, что в целом можно рассматривать как повышение качества и эффективности функционирования системы кислородного обеспечения организма лиц, прошедших курсы циклических гипоксических воздействий.

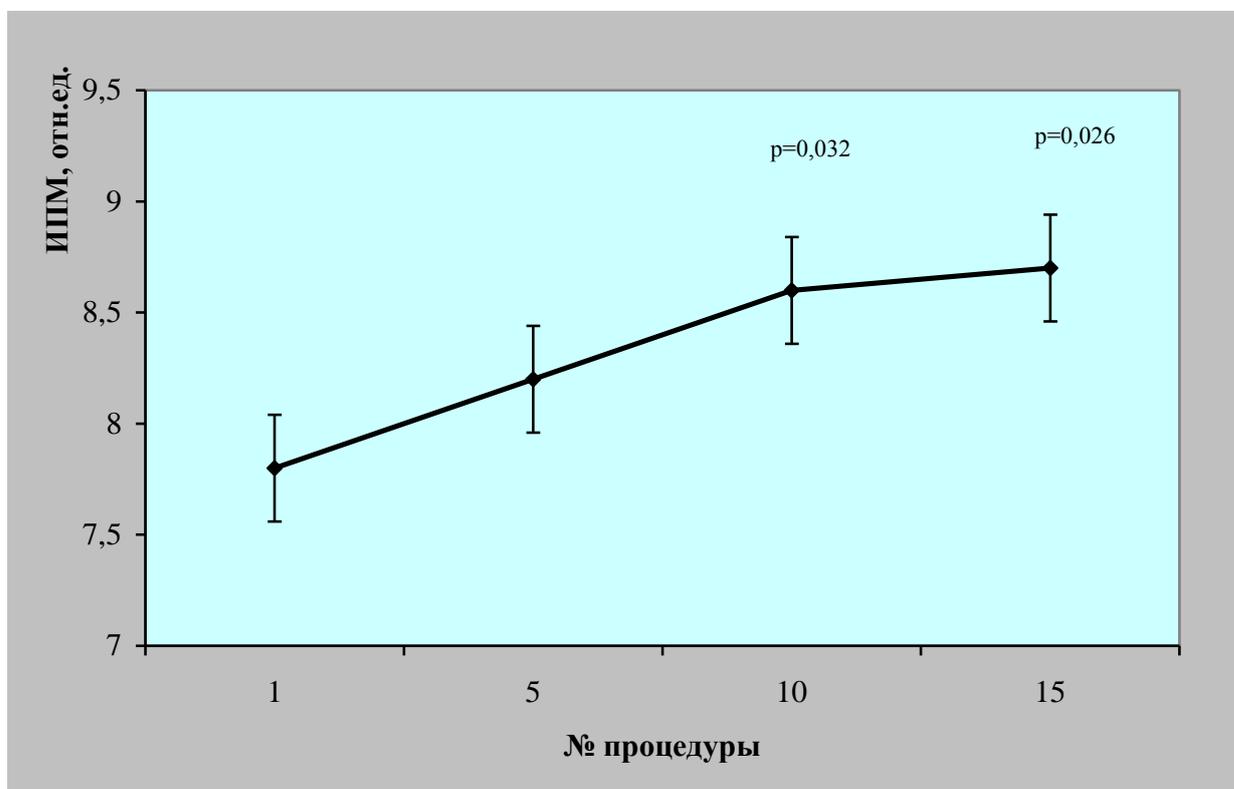


Рисунок 3.8. Динамика интегрального показателя микроциркуляции ($M \pm \sigma$) у испытуемых ($n=24$) в течение периода наблюдения (нормоксические условия перед соответствующей процедурой)

Примечание. p – уровень значимости различий по сравнению с результатами первичного обследования (1-я процедура).

Заключительной серией 1-го этапа работы была оценка динамики интимных механизмов свертывания крови и ее реологических свойств при проведении у испытуемых циклических гипоксических воздействий в апробируемом режиме. Для решения данной задачи была использована методика тромбоэластографии, подробно описанная в главе 2 и проведенная по техническим причинам выборочно (у 12 человек).

Как показал предварительный анализ полученных данных, направленная динамика исследуемых показателей ТЭГ при нахождении обследованных лиц в обычных (нормоксических) условиях на протяжении периода наблюдения отсутствовала. При этом указанные параметры у всех добровольцев находились в рамках референтных значений.

Однако исследование непосредственного влияния пребывания 1,5 часового пребывания в условиях ИНГС показало наличие характерных сдвигов со стороны гемостазиологических параметров в ответ на острую гипоксию. Причем выраженность указанных сдвигов практически не зависела от этапа курса периодических гипоксических воздействий. Перечисленные факты позволили нам при обработке полученных результатов объединить данные испытуемых в одну общую выборку (для увеличения ее «мощности») и провести сравнительный анализ динамики показателей ТЭГ лишь по принципу различия условий измерения (нормоксия, ИНГС).

Учитывая изложенное, в табл. 3.6 представлены значения основных параметров ТЭГ, зарегистрированные у участников исследований в обычных условиях (нормоксия) и после их 1,5-часового пребывания в помещении с заданными искусственными газовыми средами за весь период наблюдения. Как следует из анализа полученных данных, в динамике амплитудных и временных параметров ТЭГ обследованных лиц имели место достоверные (или близкие к таковым) сдвиги, отражающие, в целом, общую тенденцию к снижению свертываемости циркулирующей крови при пребывании человека в условиях заданных ИНГС с содержанием кислорода 15%.

Таблица 3.6 Динамика показателей ТЭГ у испытуемых (n=12) в обычных условиях измерения и после 1,5 часового пребывания в помещении с ИНГС [Me (Q25; Q75)]

Условия измерения	Показатель, ед. изм.							
	A1, отн.ед.	T1, мин	ИКК, у.е.	T3, мин	ИКД, у.е.	A4, отн.ед.	T4, мин	ИПС, у.е.
Нормоксия	119 (112; 122)	2,33 (2,10; 2,51)	-13,75 (-12,25; -15,15)	11,82 (10,33; 12,12)	26,1 (25,5; 26,8)	510 (492; 541)	18,75 (17,59; 18,92)	13,3 (12,0; 14,4)
ИНГС	105 (101; 110) p=0,034	2,21 (2,05; 2,37) p=0,056	-16,12 (-14,42; -17,23) p=0,045	11,63 (9,80; 13,04)	24,9 (23,1; 25,8) p=0,043	465 (435; 519) p=0,05	18,82 (17,40; 19,01)	11,0 (10,0; 12,2) p=0,031

Примечание: p – уровень значимости различий соответствующих показателей между этапами измерения.

Так, более низкие показатели A1 и ИКК свидетельствовали о снижении агрегационной активности тромбоцитов и других клеток крови, редукции протромбиназной активности, контактно-калликреин-кинино-каскадной реакции крови на I-II фазах коагуляции.

Меньшие, по сравнению с нормоксией, значения ИКД, зафиксированные во время пребывания в условиях ИНГС, отражали снижение активности протеолитического этапа III фазы свертывания крови и начала процесса полимеризации сгустка в результате редукции интегративного влияния про- и антикоагуляционных систем.

Снижение ИПС свидетельствовало о меньшей интенсивности полимеризационного этапа III фазы гемокоагуляции вследствие замедления соединения мономерных молекул «бок-в-бок» и «конец-в-конец».

Зарегистрированные компенсаторные сдвиги гемостазиологических параметров проявились в снижении амплитуды и интенсивности коагуляции на всех этапах формирования кровяного сгустка за выбранный период исследования (20 мин), что можно четко проследить на усредненных компьютерным способом тромбоэластограммах обследованных лиц (рис. 3.9).

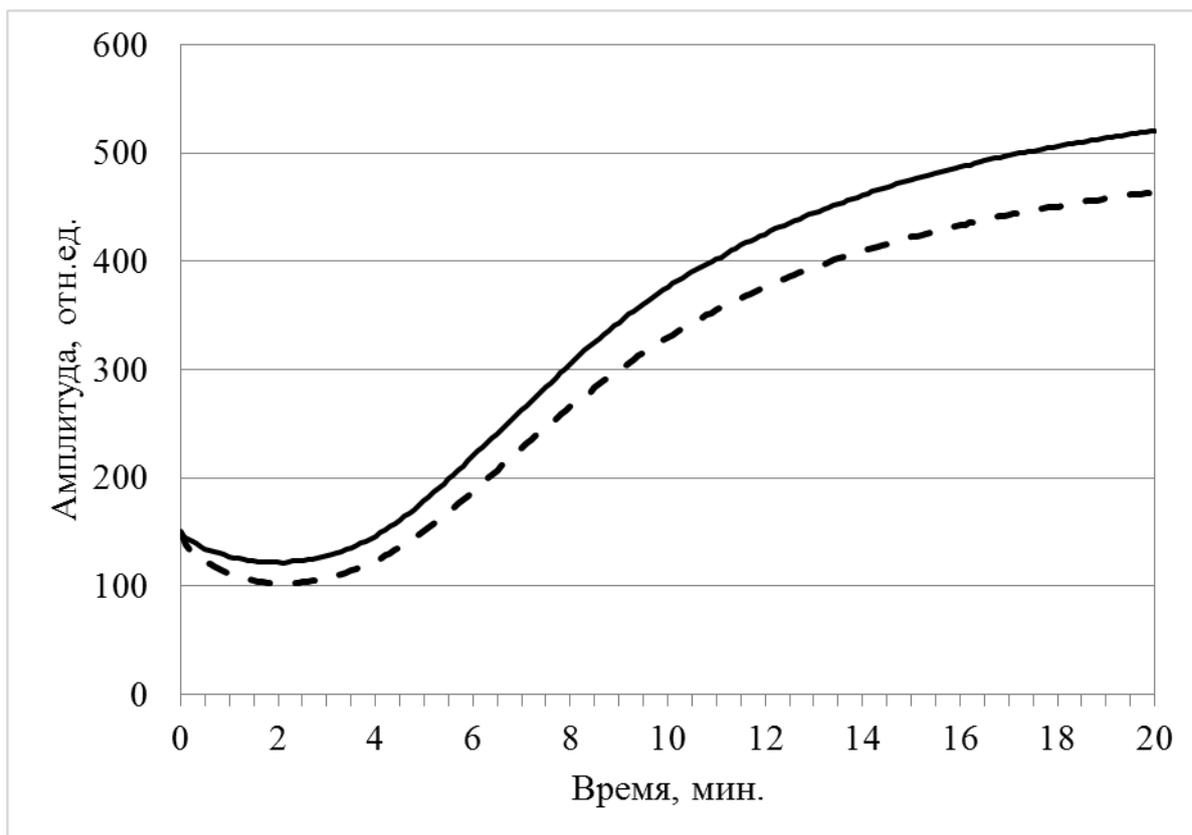


Рисунок 3.9 Усредненные тромбоэластограммы испытуемых (n=12) в нормоксических условиях и при пребывании в ИНГС

Примечание. Сплошная линия – нормоксия, пунктирная линия – ИНГС.

Из рисунка видно, что различия между нормоксическими и гипоксическими условиями при формировании тромба имели место уже на ранних этапах данного процесса, несколько углубляясь после 10-й мин исследования. Характерно, что все выявленные различия в количественном выражении были умеренными, при этом, как указывалось выше, параметры ТЭГ не выходили за рамки референтных значений ни у одного из испытуемых на всех этапах наблюдения.

Таким образом, имевшие место реакции показателей ТЭГ на острую гипоксическую гипоксию, проявляющиеся в умеренном снижении свертываемости крови и улучшении ее реологических свойств, можно рассматривать как один из благоприятных саногенных эффектов апробированного метода у пациентов с наличием нарушений указанных

гематологических качеств, как это, например, часто имеет место у больных с ГДЗЛ.

Представленные изменения, отмеченные непосредственно в ответ на воздействия гипоксического стимула и в процессе их циклических применений, по всей видимости, отражают развитие в организме обследованных лиц позитивных сдвигов вегетативной и гуморальной регуляции, пластических и регуляторных процессов клеток и тканей, сопровождающих адаптацию к гипоксии. К оптимизирующему влиянию адаптации к гипоксии следует, на наш взгляд, относить как функциональные, так и органические изменения в газотранспортных системах организма, механизмах неспецифической его защиты.

В процессе адаптации к заданным гипоксическим условиям у человека отмечаются характерные перестройки в системах внешнего дыхания, системного и микроциркуляторного кровотока, физических свойств крови, направленные на интенсификацию кислородного снабжения всех органов и тканей. Несомненно, что наиболее значимыми подобными изменениями являются для тех органов, которые перед началом курса лечения испытывали недостаток в кислороде.

Именно данные эффекты гипокситерапии нашли наиболее широкое применение в клинике внутренних болезней (Меерсон Ф.З. и др., 1987; Акимов А.Г., 2002; Горанчук В.В. и др., 2003), они же позволяют считать возможным и эффективным ее использование у больных бронхолегочной патологией, в патогенезе которых нарушения кислородтранспортных процессов играют заметную роль.

Как известно из классической физиологии, адаптивные сдвиги по механизму перекрестной адаптации приводят к оптимизации функционирования физиологических систем организма, органов и тканей, что лежит в основе оздоравливающих эффектов адаптации к гипоксии и может быть использовано в лечении больных ГДЗЛ, поскольку указанные

направления воздействия циклических гипоксических воздействий во многом совпадают с ключевыми звеньями патогенеза этих заболеваний.

Доказательства данному предположению будут представлены в следующем разделе работы.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ГДЗЛ

(результаты собственных исследований и их обсуждение)

Клинический (основной) этап нашего исследования был проведен для определения эффективности использования разработанного метода, основанного на периодическом пребывании пациента в помещении (палате) с ИНГС, в лечении больных, перенесших операцию по поводу гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры. Как было показано в главе 2, курс гипоксической терапии назначался обследованным больным примерно через 6-10 сут. после операции (после относительной стабилизации состояния), параллельно с началом комплексных реабилитационных программ.

При разработке дизайна данного этапа работы мы исходили из следующих основных принципов. Учитывая разнообразие патогенетических механизмов и полисистемность поражения организма у больных ГДЗЛ, мы проводили комплексный анализ функционального состояния целостного организма пациента. Такой анализ включал исследования, направленные на оценку субъективного статуса, выраженности ведущих синдромов основного заболевания. В качестве ведущих патогенетических звеньев (синдромов), являющиеся характерными для больных ГДЗЛ, находящихся на этапе ранней послеоперационного лечения, мы рассматривали:

- инфекционно-воспалительные нарушения в организме;
- синдром дыхательной недостаточности;
- снижение неспецифической резистентности и общего функционального потенциала организма;
- синдром эндотоксикоза;
- синдром иммунных нарушений;

- синдром нарушений микроциркуляции;
- эндотелиальная дисфункция;
- синдром гиперпероксидации и снижения активности антиоксидантных механизмов.

Важно отметить, что выявленные на предыдущем этапе основные направления саногенных эффектов метода нормобарической гипоксической терапии во многом совпадали с перечисленными звеньями патогенеза ГДЗЛ, что и явилось главным побудительным мотивом проведения данного исследования.

Динамический контроль функционального состояния пациентов, участвующих в исследованиях, нами осуществлялся по указанным направлениям на следующих этапах наблюдения: перед началом курса лечения – 1-й этап; непосредственно после его окончания – 2-й этап; и затем в отдаленном периоде - примерно через 3 месяца после окончания госпитального этапа лечения (3-й этап).

Как указывалось в главе 2, всего в основных исследованиях участвовали 87 пациентов, у которых было проведено дренирование плевральной полости по Бюлау-Петрову: по поводу абсцесса легкого - 21 человек, из которых 10 человек были включены в основную группу, 11 – в группу сравнения; по поводу пиоторакса - 32 пациента (16 – ОГ, 16 - ГС); по поводу пиопневмоторакса - 34 человека (16 – ОГ, 18 - ГС). Таким образом, всего в основную группу пациентов, которым были проведены курсы гипоксической терапии, вошли 42 пациента; контрольная группа состояла из 45 больных. Группы были сформированы таким образом, чтобы на момент первичного обследования межгрупповых различий по возрасту, гендерному признаку, анамнестическим данным, тяжести основного заболевания, наличия сопутствующей патологии не выявлялось.

Учитывая близость этиопатогенетических звеньев рассматриваемых нами нозологических форм, идентичность проведенных оперативных

вмешательств, отсутствие существенных различий в функциональном состоянии пациентов и течении послеоперационного периода, при анализе полученных данных мы решили не разделять больных по принципу локализации гнойно-деструктивного очага, пенетрации плевры, а также пола, возраста, анамнеза, а проводить сравнительную оценку течения восстановительных процессов в группах, сформированных в зависимости только от вида проводимых лечебных мероприятий.

Все больные на момент начала лечебных мероприятий находились в фазе затухающего обострения заболевания. Большинству пациентов курсы периодического пребывания в помещении с ИНГС назначали через 6-12 дней после проведенного оперативного вмешательства. На этот момент, как правило, были купированы острые проявления заболевания, проводилась традиционная медикаментозная терапия (см. главу 2), назначаемая таким пациентам в раннем постоперационном периоде. По характеру и интенсивности проводимой фармакотерапии межгрупповых различий также не определялось.

Организация проведения курса гипоксической терапии соответствовала принятому в настоящем исследовании порядку режиму: цикл состоял из 15 процедур (1 раз в день, каждый день, как правило, в послеобеденное время) 1,5-часового непрерывного пребывания в условиях ИГНС. Концентрация O_2 во вдыхаемом воздухе составляла 15%, CO_2 – не более 0,1%.

В единичных случаях пациентам, у которых в течение начальных процедур отмечались ухудшение самочувствия, углубление дыхательной недостаточности или другие отклонения функционального состояния, дальнейшей гипоксической терапии не проводили, относя их к лицам с плохой переносимостью недостатка кислорода в воздухе. Следует отметить, что у таких пациентов в подавляющем большинстве случаев имели место сопутствующие сердечно-сосудистые и другие заболевания в

достаточно тяжелой форме. О низкой эффективности гипокситерапии у таких больных отмечают и другие авторы (Иванов А.О. и др., 1999; Елисеев Д.Н., 2007).

Некоторые авторы (Геппе Н.А. и др., 1995; Евдокимова Л.Н., 2003) перед началом лечения предлагают проведение у больных с бронхолегочной, сердечно-сосудистой и другой патологией систем кислородного транспорта гипоксической пробы (дыхание гипоксической смесью с содержанием кислорода 10%) для оценки переносимости гипоксии и выбора индивидуального режима. По нашему мнению, в качестве таких гипоксических проб могут служить первые процедуры примененных нами воздействий.

Для исключения недопустимых отклонений функционального состояния при пребывании пациента в гипоксическом комплексе в течение каждой процедуры у каждого больного (не реже 1 раза за 20 мин или при появлении жалоб) измеряли АД, ЧСС, насыщение крови кислородом, после процедур проводили опрос жалоб на самочувствие.

Для детальной оценки сравнительного влияния проводимых лечебных программ на субъективный статус пациентов основной и контрольной групп применяли специализированную анкету жалоб (см. главу 2). В анкете особое внимание было уделено субъективным симптомам, характеризующим состояние внешнего дыхания: затруднение дыхания (на вдохе или выдохе), наличие и выраженность чувства нехватки воздуха или сопротивления дыханию, боли в грудной клетке и т.д.

Как показал анализ полученных данных (табл. 4.1), перед началом курса гипоксической терапии в частоте встречаемости жалоб у больных обследованных групп достоверных различий на момент начала обследования не отмечалось.

Таблица 4.1 Частота соматических жалоб (в % по отношению к соответствующей выборке) у больных ГДЗЛ основной группы(n=42) и группы сравнения (n=45) в процессе наблюдения

Жалобы	Период обследования					
	Исходное состояние		Окончание курса реабилитации		Через 3 мес. после окончания курса	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Затруднение дыхания	100,0	100,0	59,9 p=0,048	71,1	19,0 p=0,004	48,9 p=0,023 P=0,047
Боли в груди	100,0	100,0	23,8 p=0,002	51,1 p=0,032 P=0,053	16,6 p<0,001	33,3 p=0,018 P=0,048
Общая слабость	71,4	66,6	23,8 p=0,023	51,1 p=0,045 P=0,053	11,9 p<0,001	24,4 p=0,025 P=0,049
Головная боль	31,0	26,6	4,8 p=0,035	17,8 P=0,049	4,8 p=0,035	20,0 P=0,043
Сердцебиение	23,8	20,0	4,8 p=0,045	13,3	4,8 p=0,045	17,7 P=0,06
Нарушения сна	28,6	37,7	2,4 p=0,015	26,6 P=0,032	2,4 p=0,015	33,3 P=0,024
Вегетативные дисфункции	19,0	17,7	0 p=0,022	13,3 P=0,054	0 p=0,022	17,7 P=0,042

Примечание. Уровень значимости различий (по точному критерию Фишера): p - по сравнению с исходным состоянием; P - между группами обследованных больных.

При этом в структуре соматических жалоб у пациентов обеих групп, как и следовало ожидать, преобладали различные дыхательные расстройства, имевшие место у всех больных, что свидетельствовало о наличии остаточных явлений после перенесенного хирургического вмешательства.

Затруднение дыхания и боли в грудной клетке перед началом лечебных мероприятий отмечались у 100% больных обеих групп, примерно у 20% больных старшего возраста с сопутствующей ишемической болезнью сердца регистрировались жалобы на ощущение сердцебиения; примерно у трети больных имели место нарушения ночного

сна. Жалобы вегетативного характера отмечались в среднем у 17-19% пациентов. Следует отметить, что в таблице приведена характеристика лишь тех субъективных симптомов, которые регистрировались непосредственно перед процедурами гипоксической терапии (за исключением последнего периода исследований).

Как показал анализ полученных данных, во время начальных процедур пребывания в помещении с ИНГС число и выраженность жалоб у пациентов основной группы несколько возрастали. В структуре субъективной симптоматики появлялись не отмеченные при дыхании атмосферным воздухом жалобы на головокружение (у 3 пациентов), чувство жара или слюнотечение (у 2 больных). Кроме этого, в этот период увеличивалось число пациентов с жалобами на головную боль, головокружение, вегетативными дисфункциями. Однако в большинстве случаев указанные субъективные отклонения имели транзиторный характер и самостоятельно купировались либо непосредственно после выхода пациента из помещения с ИНГС, либо уже в процессе продолжения процедуры.

Полученные результаты свидетельствуют о развитии у больных ГДЗЛ приспособительных реакций организма в ответ на гипоксические воздействия. Высокая чувствительность к этому стимулу даже невысокой интенсивности позволяет предположить резкое снижение резистентности к гипоксии у таких больных, что, по-видимому, является одним из звеньев в патогенезе данного заболевания. Следовательно, искусственное повышение гипоксической устойчивости организма может рассматриваться как важное направление в патогенетической терапии данного заболевания и реабилитации больных.

По нашему мнению, пониженная переносимость условий пониженного содержания кислорода в газовой среде на ранних этапах проведения гипоксической терапии не должна рассматриваться как

однозначное противопоказание к дальнейшему проведению процедур. В пользу этого утверждения свидетельствовал факт самостоятельного купирования негативной субъективной симптоматики, связанной с пребыванием пациента в ИНГС.

Наличие благоприятного влияния проведенной гипоксической терапии на субъективный статус больных ГДЗЛ было доказано при сравнительном анализе данных, зафиксированных непосредственно после окончания лечебных программ и в отдаленном периоде наблюдения. Так, по результатам опроса больных, значительно уменьшалось число лиц с жалобами на затруднение дыхания в обычных условиях, что позволило к этому периоду провести снижение доз поддерживающей терапии всем пациентам из основной группы. Следует подчеркнуть, что 25 больных из 42 (60%), начиная примерно с середины курса, отметили даже ощущения «облегчения дыхания» и уменьшения болевых ощущений в груди во время пребывания в помещении с ИНГС. Указанные обстоятельства существенно повышали мотивацию пациентов на дальнейшее проведение назначенных процедур, а также побуждали к участию в наших исследованиях других больных.

При этом число пациентов основной группы, у которых наблюдалось купирование субъективных проявлений дыхательных расстройств и уменьшение болевого синдрома, составило 40 и 76%. В ГС число таких больных на момент окончания реабилитационной программ оказалось существенно меньшим (31 и 49%, соответственно).

Из позитивных непосредственных эффектов проведенной гипоксической терапии можно отметить также достоверное снижение у больных ОГ частоты жалоб на общую слабость, головную боль, нарушения сна, вегетативную дисфункцию. При проведении статистического анализа оказалось, что выраженность указанных позитивных тенденций в динамике субъективного статуса оказалась достоверно (или близко к

таковому) большей в основной группе по сравнению с группой сравнения больных ($p=0,032-0,056$).

Характерной оказалась динамика субъективного статуса обследованных больных в отдаленном периоде наблюдения. За данный период времени у большинства пациентов ОГ отмечены позитивные тенденции всех показателей самочувствия. При этом у лиц группы сравнения зарегистрированные на момент окончания стационарного лечения субъективные проявления заболевания имели тенденцию к некоторому усилению. Указанные факты привели к углублению достоверности межгрупповых различий по частоте жалоб в отдаленном периоде наблюдения.

Дополнительной иллюстрацией выявленных закономерностей в динамике субъективного статуса больных сравниваемых групп могут служить изменения средней выраженности предъявляемых жалоб (от 0 до 4 баллов) больными основной группы и группы сравнения (рис. 4.1).

Как видно из представленной диаграммы, при отсутствии достоверных межгрупповых различий в исходном состоянии (перед началом лечения) уровень выраженности жалоб находился в пределах $2,6 \pm 0,5$ баллов. Проведение лечебных программ сопровождалось достоверным снижением средней выраженности жалоб у больных основной группы по сравнению с предыдущим исследованием (примерно вдвое). В группе сравнения изученный показатель к данному этапу наблюдения изменялся в существенно меньшей степени, что привело к формированию статистически значимых межгрупповых различий по рассматриваемому параметру. В отдаленном периоде динамика выраженности субъективных расстройств также существенно различалась в сравниваемых группах: в основной группе отмечено дальнейшая прогрессирующая оптимизация состояния при достоверно ($p=0,023$) меньшей выраженности подобной тенденции у больных ГС.

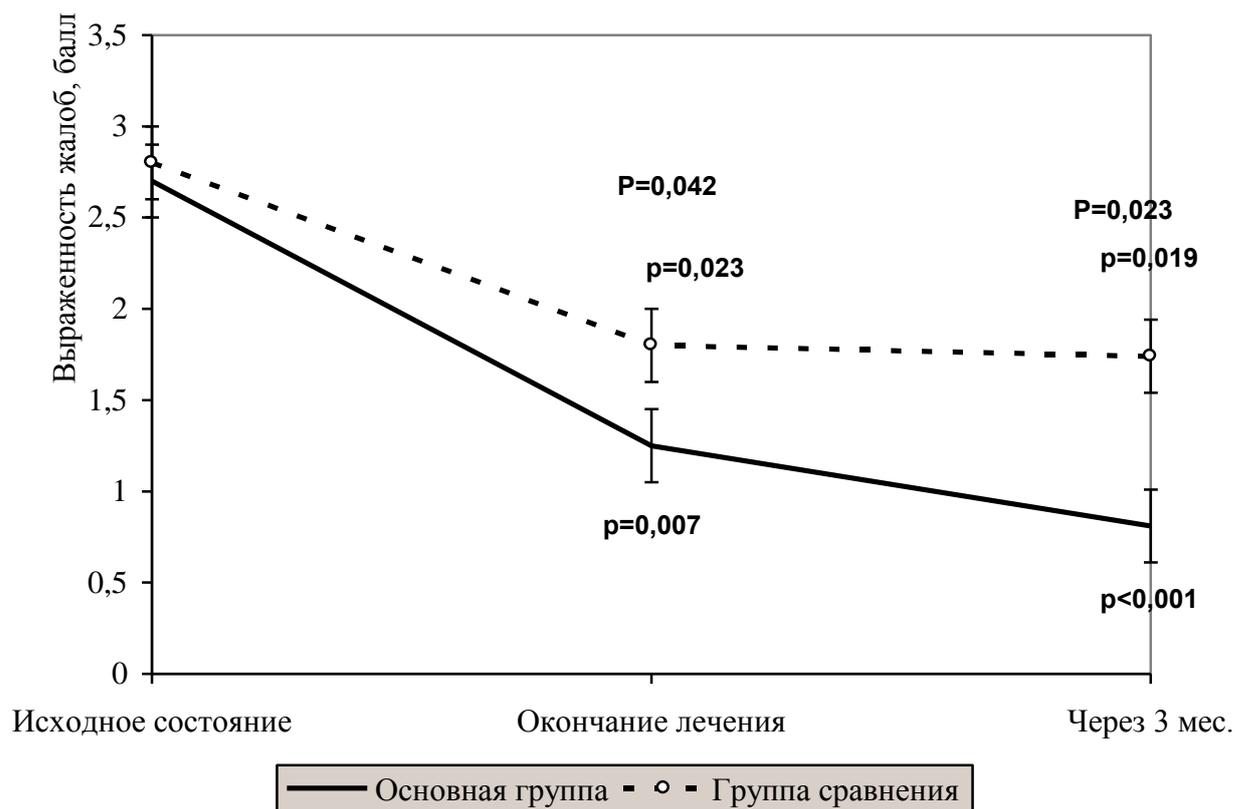


Рис. 4.1. Динамика средней выраженности жалоб на самочувствие у больных ГДЗЛ основной группы (n=42) и группы сравнения (n=45) в процессе наблюдения (M±σ)

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

Следует отметить, что более выраженный непосредственный положительный эффект гипоксической терапии был отмечен главным образом у пациентов ОГ с сохранными механизмами компенсации гипоксии. В отдаленном периоде наблюдения, наоборот, позитивные тенденции в динамике субъективного статуса были более заметными у пациентов с исходно пониженной резистентностью к гипоксии.

В целом, анализ субъективного состояния больных ГДЗЛ, находящихся на этапе ранней постоперационной реабилитации, свидетельствует о высокой эффективности апробируемого метода в выбранном режиме у таких пациентов, доказывает существенное

увеличение стойкости и длительности позитивных эффектов лечебных мероприятий.

Как указывалось выше, для получения доказательств наличия позитивного влияния апробируемого метода на течение восстановительных процессов в организме рассматриваемой категории больных нами была проведена комплексная оценка результатов клинико-физиологических, лабораторно-инструментальных, биохимических, иммунологических и иных исследований, позволяющих получить информацию о выраженности основных синдромов выбранных нозологических форм.

Прежде всего нами была исследована динамика состояния механических свойств аппарата вентиляции легких, отражающая глубину одного из наиболее характерных синдромов ГДЗЛ – дыхательной недостаточности. Для решения данной задачи была использована методика компьютерной спирографии (глава 2), показатели которой традиционно приводили в процентах от референтных значений (по В.П.Сильвестрову, 1990).

При обработке результатов исходного (перед началом лечебных мероприятий) состояния было выявлено отсутствие значимых различий показателей ФВД у пациентов основной группы и группы сравнения групп. В связи с этим, нам представлялось целесообразным ограничиться приведением средних данных по обеим выборкам обследованных в исходном состоянии.

Как видно из табл. 4.2, на момент первичного обследования средняя ЖЕЛ у обследованных больных находилась в так называемой зоне «умеренных нарушений» ФВД (т.е. от 70 до 80% от должной ЖЕЛ). Другие объемные характеристики дыхательного цикла (ОФВ₁, индекс Тиффно), выявленные во время первичного обследования у больных обеих

групп, также были значительно снижены («условная норма» для ОФВ₁ – 75-85%, для индекса Тиффно – 60-65%).

Таблица 4.2 Показатели спирографии (M±σ) у больных ГДЗЛ основной группы (n=42) и группы сравнения (n=45) на этапах лечения и отдаленного наблюдения (в % от референтных значений)

Показатель	Период обследования.				
	Группа больных				
	Исходное состояние (основная группа и группа сравнения)	Окончание реабилитации		Через 3 мес. после окончания реабилитации	
Основная группа		Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	
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
ОФВ ₁ /ЖЕЛ (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.

Со стороны скоростных параметров дыхательного цикла у больных обеих групп при первичном обследовании выявлены более глубокие нарушения.

Скоростные показатели легочной вентиляции у обследованных больных находились на более низком уровне, чем объемные, попадая в зоны «умеренно-значительных» нарушений легочной вентиляции.

Таким образом, проведенные перед началом лечебных мероприятий исследования функции внешнего дыхания у всех обследованных больных выявили нарушения легочной вентиляции различной степени и характера («синдром дыхательных нарушений»), которые были обусловлены развитием в легочно-плевральном комплексе гнойно-некротического очага, не купировались после операции и сохранялись на фоне проводимой медикаментозной терапии, несмотря на значительную ее интенсивность.

В процессе лечения и в отдаленном периоде наблюдения динамика исследуемых показателей у больных сравниваемых групп значительно различалась. Так, при спирометрическом обследовании после окончания лечебно-восстановительных мероприятий у больных ОГ имели место достоверные позитивные изменения состояния легочной вентиляции по сравнению с исходным уровнем, несмотря на значительное снижение интенсивности фармакотерапии у большинства пациентов. Отмечен статистически значимый ($p=0,045$) прирост ЖЕЛ (в среднем до 80% от референтных значений). Средние значения $ОФВ_1$ и индекса Тиффно достигли зоны «умеренных нарушений», причем указанные изменения оказались статистически значимыми (или близкими к таковым) по сравнению как с исходным состоянием ($p=0,039-0,042$), так и в сравнении с группой сравнения ($P=0,045-0,048$), где позитивные сдвиги спирометрических параметров были существенно скромнее.

Исследования, проведенные в отдаленном периоде, показали, что у больных обеих групп со стороны системы легочной вентиляции имели место дальнейшие тенденции к оптимизации ФВД, что отражало процесс реконвалесценции. Однако у пациентов ОГ по сравнению с пациентами ГС скорость течения восстановительных процессов со стороны данной

функции оказалась существенно большей. Об этом свидетельствовали достоверные или близкие к таковым ($P=0,033-0,059$) различия между сравниваемыми группами больных ГДЗЛ по всем исследованным объемно-скоростным параметрам ФВД, зарегистрированные во время заключительного (через 3 мес. после окончания реабилитационных программ) обследования.

Следует также отметить, что у больных ГДЗЛ основной группы с более тяжелым течением восстановительного постоперационного периода, старшего возраста, имеющих исходно пониженную резистентность организма к гипоксии, непосредственные проведение лечебных программ с использованием гипоксической терапии, по сравнению с остальными пациентами оказалось значительно менее успешным. Однако именно у этой категории пациентов в отдаленном периоде наблюдения тенденции к оптимизации объемно-скоростных параметров ФВД оказались наиболее выраженными по сравнению со всеми остальными находившимися под нашим наблюдением больными ОГ и КГ.

На наш взгляд, данный факт обусловлен имеющей место инерционностью развития адаптивных сдвигов в организме пациентов с низким функциональным потенциалом организма, сложностью и многовариантностью «включения» у них структурно-функциональных приспособительных изменений, направленных на компенсацию возмущающего фактора. Однако, как показали наши исследования, и у таких пациентов мы считаем целесообразным и эффективным применение разработанной нами лечебной программы и подобных немедикаментозных адаптирующих средств, поскольку именно такие мероприятия будут способствовать мобилизации собственных функциональных возможностей организма даже у соматически ослабленных пациентов, имеющих пониженный адаптационный потенциал.

Таким образом, проведенные исследования, по нашему мнению, доказывают наличие непосредственного и отсроченного позитивного влияния разработанного метода на купирование синдрома дыхательных расстройств в раннем постоперационном периоде у больных ГДЗЛ, что, на наш взгляд, является одним из важнейших клинических эффектов гипоксической терапии у таких пациентов.

Для подтверждения общеорганизменных саногенных эффектов разработанной лечебной программы, на этапах ее проведения и в отдаленном периоде у больных сравниваемых групп была прослежена динамика комбинированного критерия общего функционального потенциала («резерв здоровья» - «reserve health») организма пациентов с бронхолегочной хирургической патологией – интегрального показателя шкалы АРАСНЕ-II (глава 2). Как было указано ранее, данный интегральный показатель объединяет наиболее значимые для хирургических (главным образом - пульмонологических) заболеваний функциональные (температура тела, СДД, ЧСС, ЧД), лабораторные (лейкоциты, гематокрит), биохимические (креатинин, микроэлементы плазмы крови), физико-химические (кислотно-основное состояние крови, сатурация артериальной крови), анамнестические критерии, ранжированные и градуированные по принципу значимости индивидуального «вклада» каждого из них в общий функциональный потенциал организма больных.

При этом меньшая часть указанных критериев является стабильной (возраст, анамнез, сопутствующая патология, характер оперативного вмешательства), а другая (бóльшая) группа – лабильной, определяющейся текущим состоянием больного. Естественно, что проводимые постоперационные лечебно-реабилитационные мероприятия могут воздействовать только на 2-ю группу критериев интегрального показателя

шкалы АРАСНЕ-II, поэтому детальная характеристика динамики именно этих критериев и представляла для нас основной интерес.

Как показал анализ первичного (перед началом лечебных мероприятий) обследования, у всех наших пациентов интегральный показатель рассматриваемой шкалы находился в пределах 18-24 баллов, что мы расценивали, согласно рекомендациям авторов методики (Кнаус W.A., 1985), как «снижение резерва здоровья средней степени». Кроме этого, такие значения шкалы свидетельствовали о низком риске развития опасных осложнений основного заболевания, терминальных состояний, позволяя начать проведение ранних лечебных мероприятий.

На рис. 4.2 показана динамика средних значений показателя шкалы АРАСНЕ-II в процессе наблюдения у больных сравниваемых групп.

Ожидаемым фактом, выявленным у пациентов обеих групп, явилось снижение рассматриваемого интегрального критерия функционального состояния у всех обследованных больных уже ко 2-му этапу наблюдения 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 основной группы степень снижения параметра (в среднем на 25% от фонового уровня) оказалась достоверно ($P=0,043$) большей, чем в группе сравнения.

Характерно, что за рассматриваемый период наблюдения основной «вклад» в снижение интегрального показателя в обеих группах пациентов внесла оптимизация «функциональных» и «лабораторных» параметров, выраженность которых у больных ОГ и была существенно большей. При этом показатели, условно относимые к «биохимическому» и «физико-химическому» блокам в обеих группах пациентов, изменились за аналогичный период в значительно меньшей степени.

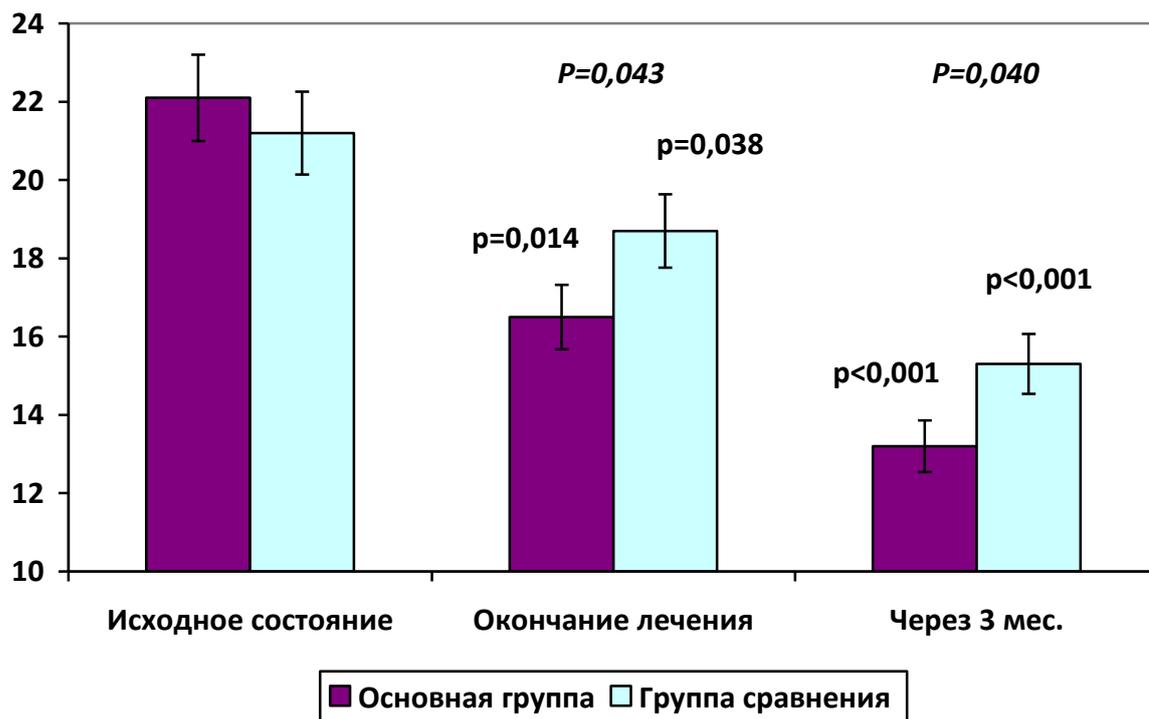


Рисунок 4.2 Динамика интегрального показателя шкалы APACHE-II в процессе наблюдения у больных основной группы (n=42) и группы сравнения (n=45) ($M \pm \sigma$)

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

Анализ результатов комплексного обследования, проведенный в отдаленном периоде наблюдения, позволил сделать вывод о дальнейшей оптимизации функционального состояния пациентов, о чем свидетельствовало прогрессивное, высоко достоверное снижение интегрального показателя рассматриваемой шкалы. При этом в основной группе больных редукция показателя, составившая, в среднем, 40% от исходного уровня, была статистически значимо ($P=0,040$) большей, чем в группе сравнения, где аналогичные сдвиги рассматриваемого показателя не превышали 30%.

Детализация изменений составляющих интегрального показателя шкалы APACHE-II в отдаленном периоде наблюдения позволила заключить, что в течение 3 мес., после окончания проведенных лечебных

мероприятий, «основной» вклад в редукцию рассматриваемого показателя у больных основной группы внесла оптимизация параметров так называемых «биохимического» и «физико-химического» блоков. В группе сравнения 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.

Следовательно, учитывая, что показатели «биохимического» и «физико-химического» блоков отражают прежде всего состояние механизмов обмена веществ, пластических процессов, кислородного баланса организма, можно предположить, что саногенные эффекты гипоксической терапии у данной категории пациентов проявляются в стимуляции благоприятных сдвигов именно со стороны указанных важнейших процессов в организме. По-видимому, данный факт является отражением развития так называемых «метаболического» и «пластического» компонентов адаптации, имеющих место при адекватном течении процессов приспособления организма к возмущающим факторам.

В целом, результаты исследований данной серии позволили, на наш взгляд, внести свой важный вклад в обоснование целесообразности использования активно адаптирующих методов, в частности, гипоксическую терапию в разработанном нами режиме, в комплексном лечении больных ГДЗЛ.

К адаптирующим эффектам метода гипоксической терапии относят упоминавшийся выше феномен стимуляции эритропоэза у лиц, периодически или постоянно пребывающих в условиях пониженного содержания кислорода в воздушной среде. Указанный эффект был прослежен и в нашем исследовании, поскольку для выбранной категории больных нарушения формирования и нормального функционирования

различных ростков кроветворения являются одним из ключевых звеньев патогенеза основного заболевания.

В табл. 4.3 продемонстрированы результаты динамических исследований количественных и качественных параметров циркулирующих эритроцитов у обследованных больных.

Таблица 4.3 Показатели «красной» крови [Me (Q25; Q75)] у больных ГДЗЛ основной группы(n=42) и группы сравнения(n=45) на этапах лечения и отдаленного наблюдения

Показатель, ед. изм.	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (основная группа и группа сравнения)	Окончание лечения		Через 3 мес. после окончания лечения	
		Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
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
MCHC, г/л	320 (302; 345)	342 (322; 366) p=0,049	319 (302; 350) P=0,054	346 (330; 370) p=0,033	322 (311; 355) P=0,040

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

Учитывая отсутствие существенных межгрупповых различий в исходном (до начала лечения) состоянии, показатели первичного обследования объединены в одну выборку. При этом для большинства обследованных больных ГДЗЛ на раннем постоперационном этапе

оказались характерными ожидаемые нарушения со стороны показателей эритроцитарного звена системы крови. К таковым относились: эритропения, сопровождающаяся существенным дефицитом концентрации гемоглобина, снижение гематокрита, микроэритроцитоз, снижение цветового показателя и концентрации гемоглобина в эритроците. Очевидно, что подобные нарушения являются осложняющими состояние больного негативными факторами, детерминированными наличием в организме гнойно-деструктивных процессов и существенно затрудняющими течение восстановительного постоперационного периода.

Как показал анализ данных обследования, проведенного после окончания курсов лечения, у лиц сравниваемых групп имели место значительные различия в динамике рассматриваемых параметров. В частности, у больных ОГ выявлены достоверные тенденции к оптимизации эритроцитарных показателей. Причем это касалось как количественных (число эритроцитов, гематокрит, содержание гемоглобина), так и качественных (средний объем эритроцитов, цветовой показатель, концентрация гемоглобина в эритроците) характеристик циркулирующих красных клеток крови.

Предположение о том, что основным стимулятором эритропоэза у больных за прошедший период проведения лечебных мероприятий явилось назначение гипоксической терапии, было получено при анализе результатов гематологических исследований в группе сравнения, где существенных сдвигов показателей эритроцитарного звена системы крови на данном этапе не выявлено. В связи с этим, были зарегистрированы статистически значимые или близкие к таковым ($P=0,044-0,06$) межгрупповые различия по таким параметрам, как RBC, HGB, HCT, MCV, MCHC.

Исследования, проведенные в отдаленном периоде наблюдения, выявили следующие закономерности. В основной группе пациентов

отмечено углубление отмеченных на предыдущем этапе позитивных изменений в динамике эритроцитарных показателей, несмотря на некоторое замедление темпов этих сдвигов по сравнению с периодом проведения лечебных мероприятий. Указанные тенденции привели к тому, что у большинства пациентов ОГ (34 человека из 42 - 81%) исследуемые параметры достигли рамок референтных значений, а у остальных больных этой группы существенно повысились по сравнению с первичным обследованием. В целом, относительный прирост количественных эритроцитарных показателей у пациентов ОГ составлял в среднем 8-14%, качественных – 3-6 % (рис. 4.3).

В группе сравнения за весь период контрольных исследований отмечены лишь близкие к достоверным ($p=0,054-0,6$) тенденции к увеличению количественных параметров эритроцитарного звена циркулирующей крови, составлявшие 2-8% относительно исходного (перед началом лечебных мероприятий) уровня. В связи с указанными фактами, на момент заключительного обследования были зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия по всем рассматриваемым параметрам красной крови ($P=0,033-0,050$).

Таким образом, результаты данной серии исследования можно, на наш взгляд, считать очередным важным аргументом в пользу назначения гипоксической терапии в комплексном лечении больных ГДЗЛ. Выявленные факты свидетельствуют о физиологичном, истинно адаптационном механизме интенсификации эритропоэза у больных с дефицитом данной функции посредством гипоксической стимуляции, что, на наш взгляд, придает апробируемому методу особую ценность.

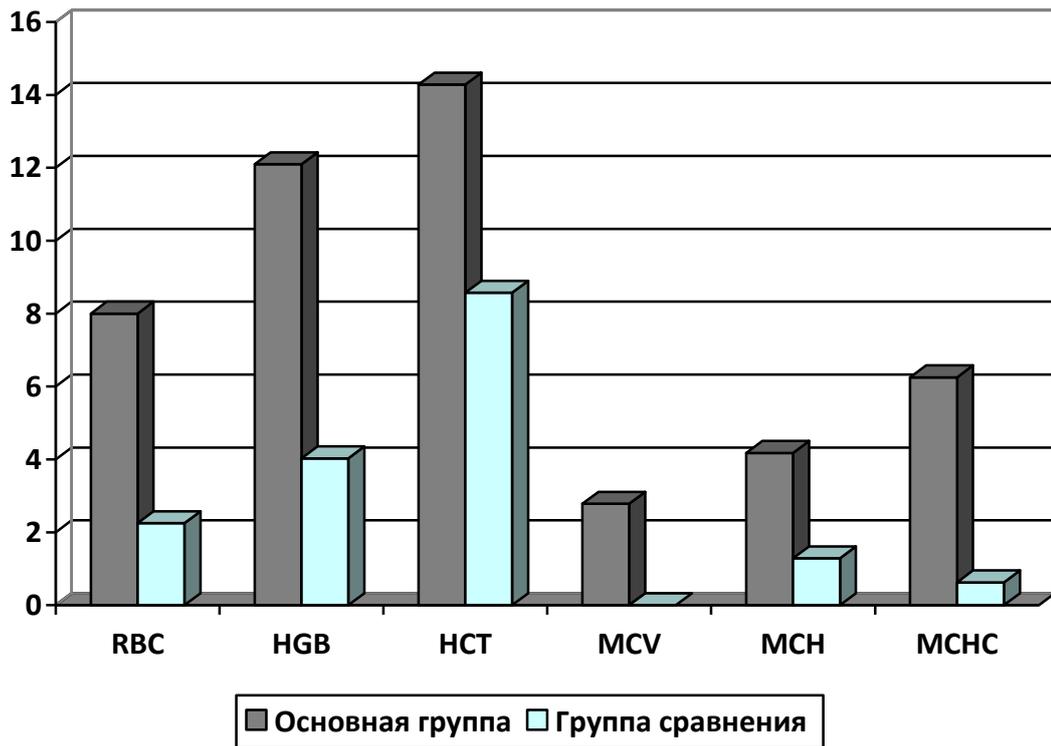


Рисунок 4.2 Относительные изменения показателей эритроцитарного звена системы крови у больных основной группы (n=42) и группы сравнения (n=45) за период наблюдения (в % по сравнению с исходным уровнем)

Результаты следующей серии запланированных лабораторных исследований, проведенных у обследованных больных в динамике наблюдения, продемонстрировали влияние различных лечебных программ на показатели лейкоцитарного звена циркулирующей крови (табл. 4.4). При анализе полученных результатов обращал на себя внимание тот факт, что для большинства больных обеих групп на момент первичного обследования характерными оказались признаки остаточных воспалительных и гипериммунных реакций в организме: лейкоцитоз, эозинофилия, нейтрофилез, моноцитопения. Достоверных межгрупповых различий на момент первичного обследования не отмечено.

Таблица 4.4 Показатели лейкоцитов периферической крови [Me (Q25; Q75)] у больных ГДЗЛ основной группы(n=42) и группы сравнения(n=45) на этапах лечения и отдаленного наблюдения

Показатель, ед. изм.	Период обследования.				
	Группа больных				
	Исходное состояние (основная группа и группа сравнения)	Окончание лечения		Через 3 мес. после окончания лечения	
Основная группа		Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	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 ⁹ /л	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, 10 ⁹ /л	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, 10 ⁹ /л	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, 10 ⁹ /л	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 высоко статистически значимы ($p < 0,001$) на всех этапах наблюдения. Уровень значимости различий: P - между группами обследованных больных.

Проводимые на госпитальном этапе лечебно-реабилитационные мероприятия 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, прошедших цикл гипоксической терапии, ко 2-му этапу наблюдения достоверно меньшими, чем в контроле, оказались все показатели, отражающие абсолютное число циркулирующих лейкоцитарных фракций и общего числа лейкоцитов. Полученный факт, по всей видимости, свидетельствует об активной стимуляции противовоспалительных механизмов в организме пациентов, способствующих лучшей элиминации возбудителей патологического

процесса в организме больных ГДЗЛ, активации механизмов специфической и неспецифической защиты и других противовоспалительных и саногенных механизмов (будет показано ниже).

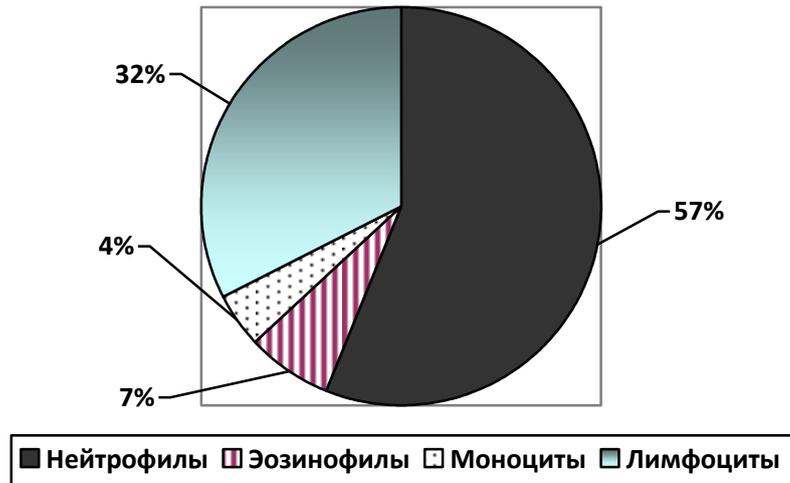
Кроме этого, интересным фактом оказалось характерное для больных основной группы значительно большее снижение относительного числа лимфоцитов, чем в группе сравнения, что привело к существенным различиям в процентных соотношениях лейкоцитарных фракций у больных сравниваемых групп (рис. 4.4)

В частности, на момент окончания лечения (выписки больных) у пациентов ОГ отмечены признаки умеренной лимфопении (относительное содержание лимфоцитов оказалось на уровне 20%) и нейтрофилеза (69%). В ГС подобных явлений не определялось (относительное число лимфоцитов составляло около 30%, нейтрофилов – 60%). Кроме этого на рассматриваемом этапе наблюдения, только в ОГ отмечено достоверное уменьшение не только абсолютного, но и относительного числа эозинофильных лейкоцитов, что отражало, по всей видимости, оптимизацию механизмов поддержания антигенно-структурного гомеостаза у пациентов, прошедших цикл гипоксической терапии.

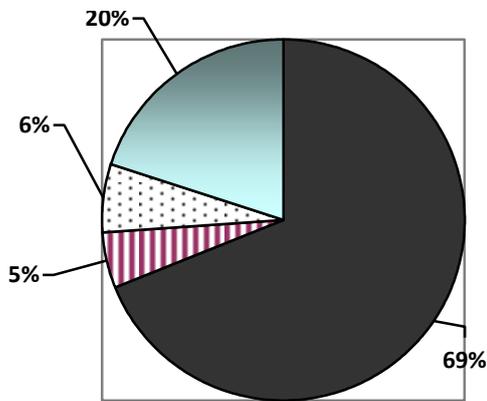
Такая особенность сдвигов лимфоцитарного звена периферической крови, связана, на наш взгляд, с существенными функциональными и морфологическими отличиями данных клеток от других элементов крови.

При этом факт изменений в содержании лимфоцитов периферической крови свидетельствует о наличии структурно-функциональных изменений целостного организма, происходящих в результате тренировок к гипоксии (Хочачка П., Сомеро Дж., 1988; Горизонтов П.Д. и др., 1983; Горанчук В.В. и др., 2003; Елисеев Д.Н., 2007).

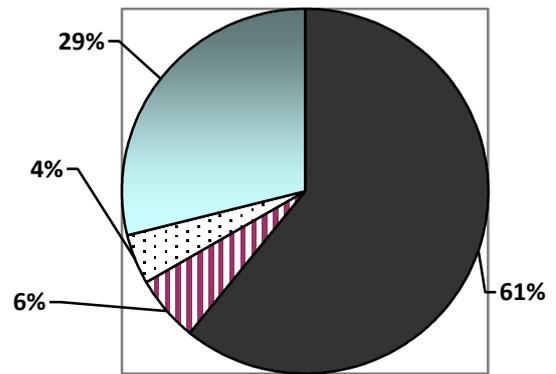
Исходное состояние (вся выборка)



Окончание лечения

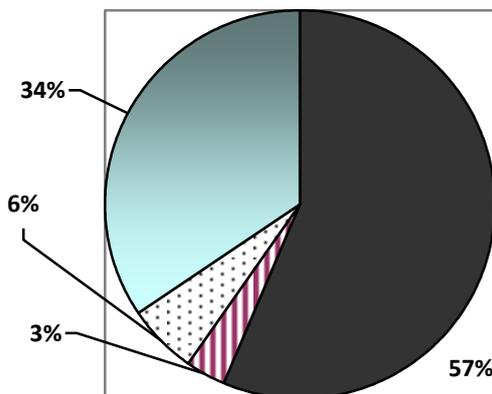


Основная группа

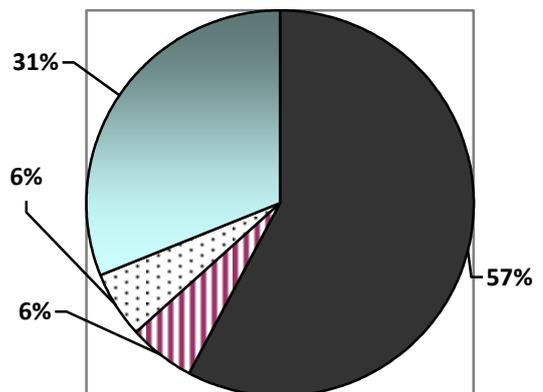


Группа сравнения

Через 3 мес. после выписки



Основная группа



Группа сравнения

Рисунок 4.4 Фракции циркулирующих лейкоцитов у больных сравниваемых групп на этапах наблюдения

В настоящее время имеется мнение, что любой интенсивный (повторяющееся или непрерывно действующий) фактор (в том числе и гипоксический стимул) приводит к миграции циркулирующих лимфоидных клеток и клеток лимфоидных органов в костный мозг (Горизонтов П.Д., 1983; Горанчук В.В. и др., 2003; Елисеев Д.Н., 2007 и др.). При этом, как сообщают указанные авторы, «происходит стимуляция кооперации стволовой кроветворной клетки с макрофагами с последующей активацией одного из ростков кроветворения». С этим фактом, возможно, связано значительное снижение содержания лимфоцитов к окончанию курса гипоксической терапии у обследованных нами больных ОГ. Ряд исследователей (Бабаева А.Г., Зотиков Е.А., 1987; Горанчук В.В., 1993, 2003) объясняют подобные факты многообразием функций иммунной системы, которая не только обеспечивает антигенный гомеостаз организма, но и выполняет морфогенетические (адаптационно-трофические) функции, являясь источником пластических материалов.

Характерно, что к заключительному этапу наблюдения у большинства больных основной группы показатели фракционного состава лейкоцитов практически нормализовались, что касалось и абсолютного и относительного числа лимфоцитов. При этом, все абсолютные показатели «белой» крови в ОГ оказались на достоверно более низком уровне, чем в контроле.

Таким образом, по результатам лабораторных исследований клеточного состава крови можно сформировать заключение о значительном влиянии, которую гипоксическая терапия оказала как на эритроцитарный росток кроветворения (стимуляция эритропоэза), так и на количественные (торможение избыточной продукции лейкоцитов) и качественные (снижение эозинофилии, лимфоцитоза) характеристики лейкоцитов. В целом, выявленные эффекты гипокситерапии можно

признать саногенными, направленными на ускорение восстановительных процессов в организме.

Следующее направление исследований было посвящено анализу состояния механизмов, отражающих функционирование механизмов специфической и неспецифической защиты. Поскольку нарушения антигенно-структурного гомеостаза и снижение неспецифической резистентности являются весьма важными патогенетическими факторами развития ГДЗЛ, а гипоксическая терапия, как показали результаты наших исследований, является мощным стимулятором функционального потенциала организма, естественно было предположить наличие иммуномодулирующих и повышающих неспецифическую защиту эффектов данного адаптирующего немедикаментозного метода. Кроме этого, результаты предыдущей серии исследования показали высокую тропность гипоксической терапии к процессам кроветворения, что не может не сказаться на активности защитных систем организма.

Для оценки влияния лечебных программ на активность иммунных (специфических) механизмов в динамике наблюдения у всех обследованных пациентов проводили определение иммуноглобулинов (Ig) М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Результаты этих исследований представлены в табл. 4.5.

Проведенные в исходном состоянии исследования иммунного статуса больных показали наличие избыточной реактивности гуморального звена иммунитета, о чем свидетельствовали повышенные (по сравнению с нормой) концентрации в крови иммуноглобулинов классов М и G, а также ЦИК у большинства обследованных пациентов сравниваемых групп. По-видимому, выявленные отклонения были следствием наличия в организме пациентов остаточных явлений гнойно-деструктивного процесса, что обусловило напряжение (у многих пациентов - избыточное) механизмов специфической защиты.

Таблица 4.5 Показатели иммунного статуса [Me (Q25; Q75)] у больных ГДЗЛ основной группы(n=42) и группы сравнения(n=45) на этапах лечения и отдаленного наблюдения

Показатель, ед. изм.	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (основная группа и группа сравнения)	Окончание лечения		Через 3 мес. после окончания лечения	
		Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
IgM, з/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

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

Ранним результатом проведенных лечебно-восстановительных мероприятий явилось статистически значимое уменьшение концентраций в крови иммуноглобулинов и ЦИК у больных обеих групп. При этом оказалось, что степень выраженности указанных изменений оказалась достоверно (P=0,012-0,044) большей в основной группе пациентов. Следовательно, успешное развитие репаративных процессов организма больных ГДЗЛ, находящихся в раннем постоперационном периоде, сопровождалось и, по всей видимости, обеспечивалось снижением иммунной гиперреактивности, причем этот процесс активно стимулировала проводимая параллельно гипоксическая терапия.

Характерно, что выявленные сдвиги рассматриваемых иммунологических параметров у больных основной группы сохранялись и даже углублялись на протяжении периода отдаленного наблюдения, в то

время как в группе сравнения имели место обратные тенденции. Данный факт позволяет сделать заключение о позитивном влиянии периодической гипоксии на скорость развития, стойкость и длительность коррекционно-восстановительных эффектов комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий по снижению избыточной активности иммунных и аутоиммунных механизмов в организме больных ГДЗЛ в раннем постоперационном периоде.

Подтверждение данному заключению было получено при анализе динамики одного из косвенных иммунологических критериев состояния иммунной гиперреактивности организма – соотношения концентрации в крови иммуноглобулинов М и G у больных ГДЗЛ сравниваемых групп на этапах наблюдения (рис. 4.5).

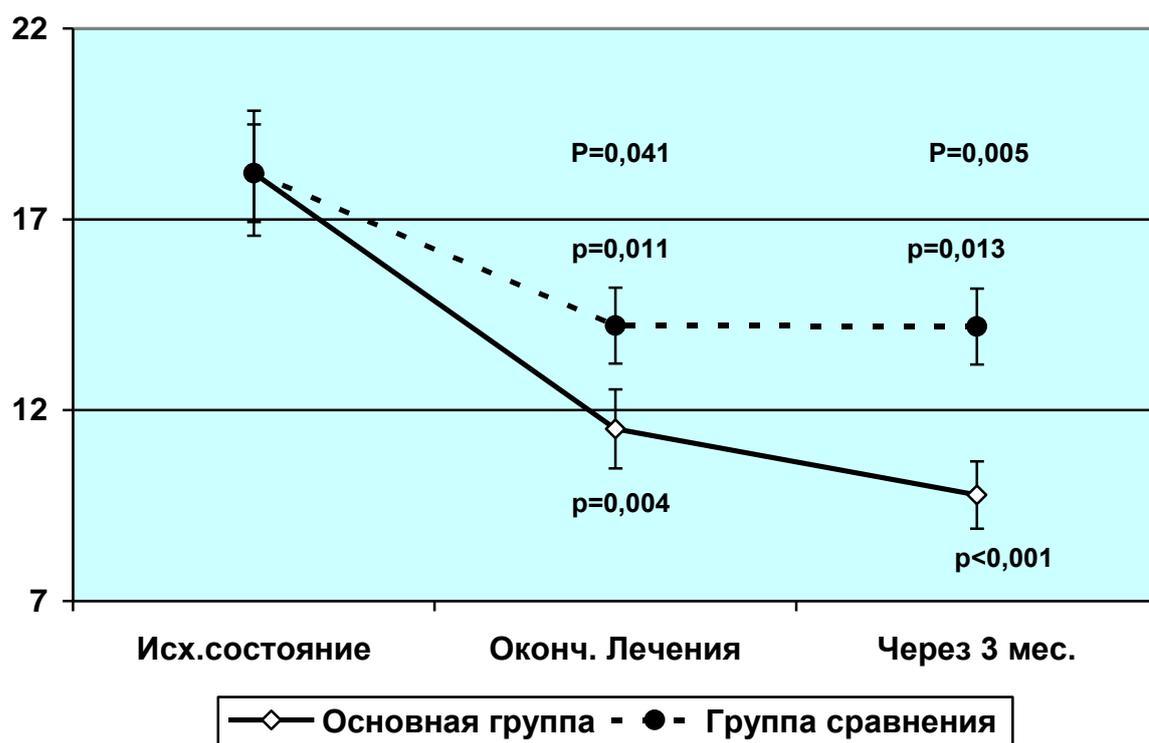


Рис. 4.5. Динамика соотношения IgM/IgG (в %) в процессе лечения и отдаленного наблюдения у больных ГДЗЛ основной группы(n=42) и группы сравнения(n=45) (M±σ)

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

Так, в исходном состоянии (перед началом лечения) величина соотношения IgM/IgG у больных обеих групп находилась в пределах 18-19%, что рассматривается как признак значительной гиперреактивности иммунных механизмов в организме пациентов (Бабаева А.Г. Зотиков Е.А., 1987). Однако уже к окончанию периода стационарного лечения у большинства пациентов отмечалось значительное снижение величины рассматриваемого соотношения, что является одним из косвенных признаков уменьшения активности аутоиммунных процессов и свидетельством успешности проведенных коррекционно-восстановительных мероприятий. При этом выраженность отмеченной тенденции в основной группе пациентов оказалась достоверно большей. В дальнейшем выявленные межгрупповые различия еще более углублялись. К концу периода наблюдения соотношение IgM/IgG в основной группе оказалось в среднем на 5,6 % ниже, чем в группе сравнения ($P=0,005$).

Таким образом, выявленные в данной серии исследования факты свидетельствовали о потенцировании иммунокорригирующего и десенсибилизирующего эффектов проводимого комплексного лечения при включении в его состав гипоксической терапии, что, как показали наши клинические исследования, явилось одним из факторов повышения его успешности, пролонгирования периода ремиссии.

Учитывая активирующе-адаптирующий характер действия организм такого фактора, как гипоксическая гипоксия, была выборочно выполнена серия исследований, посвященная динамической оценке механизмов неспецифической защиты у обследованных больных ГДЗЛ на этапах наблюдения. Для решения данной задачи нами была исследована активность кислородзависимых (НСТстим., ЛКТ) и анаэробных процессов (НСТбаз.) фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов, а также состояние С3-системы комплемента, то есть традиционно оцениваемых параметров неспецифической резистентности.

Как показал анализ данных первого этапа наблюдения, у большинства больных ГДЗЛ в раннем постоперационном периоде (и, следовательно, - на фоне обострения заболевания) имеет место явный дефицит функциональных возможностей системы неспецифической защиты организма (табл. 4.6), что, как известно, является одним из ключевых звеньев патогенеза данной нозологии.

Таблица 4.6 Динамика показателей неспецифической резистентности [Ме (Q25; Q75)] у выборок больных ГДЗЛ основной группы (n=13) и группы сравнения (n=14) на этапах лечения и отдаленного наблюдения

Показатель, ед. изм.	Период обследования. Группа больных				
	Исходное состояние (основная группа и группа сравнения)	Окончание лечения		Через 3 мес. после окончания лечения	
		Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
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)
С ₃ , г/л	0,43 (0,39; 0,47)	0,58 (0,42; 0,62) p=0,048	0,45 (0,41; 0,48) P=0,047	0,62 (0,50; 0,67) p=0,043	0,46 (0,42; 0,49) P=0,041

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

Проведение лечебных мероприятий сопровождалось заметными изменениями исследуемых параметров лишь в основной группе пациентов, что явилось свидетельством активации механизмов именно неспецифической резистентности организма вследствие гипоксической терапии. Установлена активация как кислородозависимых, так и анаэробных механизмов фагоцитоза. Однако если первый механизм

активировался незначительно и проявлялся лишь в умеренном увеличении показателя НСТ-стимулированного теста, то активация второго была более выражена и высоко статистически значима. Так, показатель базального теста с нитросиним тетразолием 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 группе сравнения ($P=0,012$).

Концентрация C_3 -компонента системы комплемента к концу лечения также имела тенденцию к повышению только у больных основной группы. Это подтверждает гипотезу о существенной активации пролиферативных механизмов макрофагальных элементов под влиянием адаптации к гипоксии.

Биохимические исследования, проведенные на отдаленном этапе наблюдения, показали наличие, в целом, благоприятных тенденций в динамике всех рассматриваемых параметров неспецифической резистентности организма по сравнению с их исходным уровнем в обеих группах больных. Однако у пациентов основной группы указанные феномены оказались значительно более явными, что детерминировало углубление межгрупповых различий по таким показателям, как НСТ-баз. и C_3 на заключительном этапе контрольного обследования.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение гипоксической терапии в выбранном режиме можно считать мощным и безопасным для организма стимулятором механизмов неспецифической защиты организма, что, естественно, следует, на наш взгляд, рассматривать как один из важных аргументов в пользу назначения данного метода больным ГЗДЛ в раннем постоперационном периоде. Данный факт является важным еще и потому, что, как показывают результаты исследований многих специалистов в разных областях клинической и профилактической медицины, коррекция недостаточности

механизмов неспецифической резистентности является крайне трудной задачей, решаемой, прежде всего, назначением сильно действующих фармацевтических средств, повышая и без того крайне интенсивную медикаментозную нагрузку на организм больного.

Известно, что большое значение в развитии и течении патологического процесса, во многом осложняющего нормальный ход репарационных процессов в организме больных с ГДЗЛ является избыточная активация прооксидантных механизмов (перекисного окисления липидов), связанных, в первую очередь, с массивной продукцией нейтрофилами агрессивных метаболитов кислорода. Это приводит к ослаблению антиоксидантной защиты клеток (Бахтеева Т.Д. и др., 2002).

Для поддержания оптимального уровня свободнорадикальных процессов в организме имеются неферментативные и ферментативные звенья антиоксидантной системы. Регуляторные влияния антиоксидантных систем в первую очередь осуществляются на уровне активных форм кислорода. При этом самыми мощными ингибиторами свободнорадикальных и окислительных процессов являются токоферолы (Bone R.C. et al., 1996). Система токоферола (ТФ) представлена основными фракциями: альфа токоферол (α -ТФ), ТФ-ац (ацетатная форма токоферола), γ -токоферол (γ -ТФ) (суммарная фракция сигма и гамма, γ -ТФ). Изомеры токоферола обладают антиокислительными и антирадикальными свойствами в разной степени выраженности (Бунятыян А.А. и др., 2004). Так, α -ТФ отличается наибольшей антирадикальной активностью, а γ -ТФ более мощной антиокислительной способностью, взаимодействуя с газообразным радикалом NO (динамика которого у наших пациентов также была прослежена и будет показана далее).

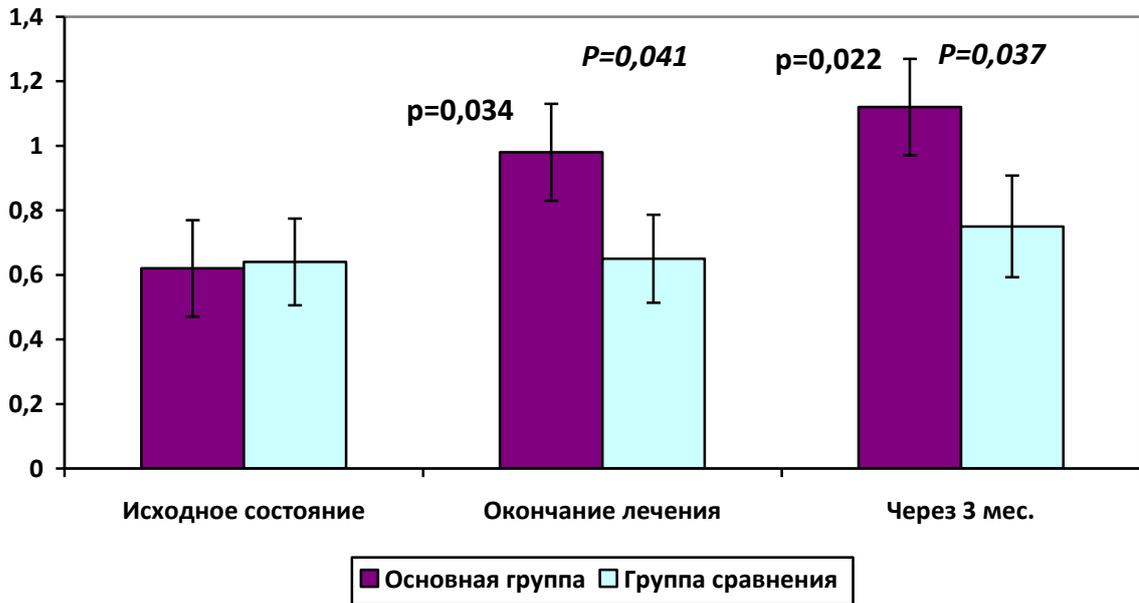
Учитывая, что пребывание в условиях гипоксической гипоксии приводит к стимуляции АОС, исследование содержания эндогенных

токоферолов как надежных маркеров активности антиоксидантных механизмов представляло особый интерес. Результаты выборочных исследований, проведенные по техническим причинам выборочно, представлены на рис. 4.6.

Как следовало из анализа данных исходного (до начала лечения) состояния, у обследованных больных имел место выраженный дефицит обеих исследованных фракций токоферола, что расценивается как угнетение АОС, обусловленное гиперактивацией реакций пероксидации.

За период проведения лечебных мероприятий существенных сдвигов исследуемых параметров антиоксидантной системы удалось добиться лишь у пациентов, которым были проведены циклы гипоксической терапии. В частности, на момент окончания лечебно-реабилитационных программ у лиц ОГ отмечен достоверный ($p=0,034$) прирост α -ТФ, составивший в среднем по группе около 55% от исходного уровня. Также достоверным ($p=0,029$) за рассматриваемый период в данной группе больных оказалось увеличение концентрации в плазме γ -ТФ (в среднем, примерно на 60% от фона). Учитывая, что в группе сравнения больных существенных сдвигов уровня обеих фракций токоферола не зафиксировано, уже на момент выписки больных из стационара были зарегистрированы межгрупповые статистически значимые различия ($p=0,041-0,042$). Следовательно, проведение больным с ГДЗЛ курса гипоксической терапии в разработанном режиме сопровождается повышением активности как антирадикальных, так и антиокислительных механизмов АОС, что можно, на наш взгляд, считать одним из важных результатов апробированного метода, безусловно, оправдывающим его назначение у данной категории больных.

А. α -ТФ



Б. γ -ТФ

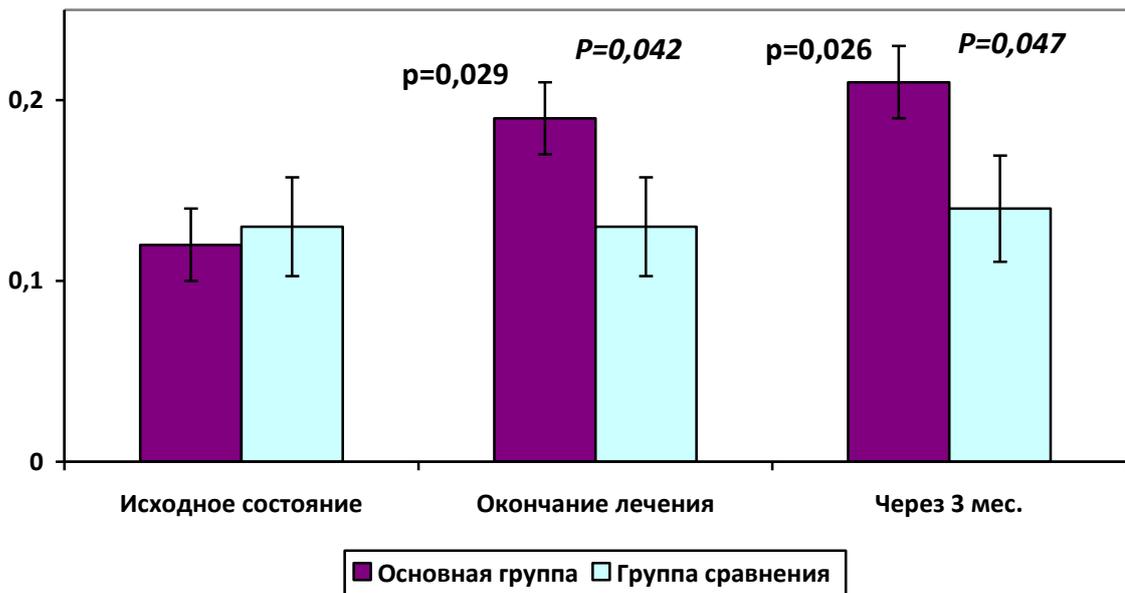


Рисунок 4.6. Динамика фракций токоферола плазмы (мг%) в процессе наблюдения у больных основной группы (n=14) и группы сравнения (n=13) (M±σ)

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

Результаты аналогичных исследований, проведенные у пациентов сравниваемых групп в отдаленном периоде наблюдения, показали наличие дальнейших тенденций к оптимизации рассматриваемых показателей у больных ОГ и начальные позитивные изменения у лиц ГС. При этом через 3 мес. после окончания лечебно-восстановительных мероприятий межгрупповые различия по уровню фракций токоферола сохранялись, подтверждая сформулированный выше вывод.

Для подтверждения и детализации стимулирующего влияния нормобарической гипоксической терапии на общеорганизменные механизмы протекции от внутренних факторов повреждения, впервые у выбранной категории больных в динамике наблюдения была проведена оценка интимных механизмов функционирования эндотелия сосудов. Эндотелий сосудов считается одним из органов-мишеней при гнойно-воспалительных состояниях, являясь эффектором в патогенезе сопутствующих сосудистых нарушений – отеке, гиперемии, спазме артериол (Фрейдлин И. С. и др., 2010; Aosasa S. et al., 2000; Duvall W. L., 2005; Bohm F. et al., 2005).

Вырабатывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную и фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза (Лупинская З.А., 2003; Mehta D.J. et al., 2007).

Несмотря на то, что эндотелий вырабатывает несколько вазоактивных веществ, контролирующих тонус сосудистой стенки, большинство авторов связывают нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, главным образом, с так называемым «эндотелиальным фактором релаксации», идентифицируемым как оксид азота – NO (Синяченко О.В. и др., 2001; Пятаев Н.А. и др., 2002). Снижение уровня

этого вещества обусловлено повреждением эндотелия или ингибированием NO реактивными метаболитами кислорода (Стариков Ю.В., 2008; Hobbs A., 2012). При этом из литературных источников известно также стимулирующее влияние различных вариантов гипоксической терапии на синтез в организме NO (Гурин А.В., 1997; Shaul P.W. et al., 2004; Brindicci C. et al., 2007). Исходя из представленных аргументов впервые у больных ГДЗЛ была проведена оценка непосредственного и отсроченного влияния курса гипоксических воздействий на продукцию оксида азота. Результаты выборочных исследований концентрации NO в сыворотке крови обследованных пациентов представлены на рис. 4.7.

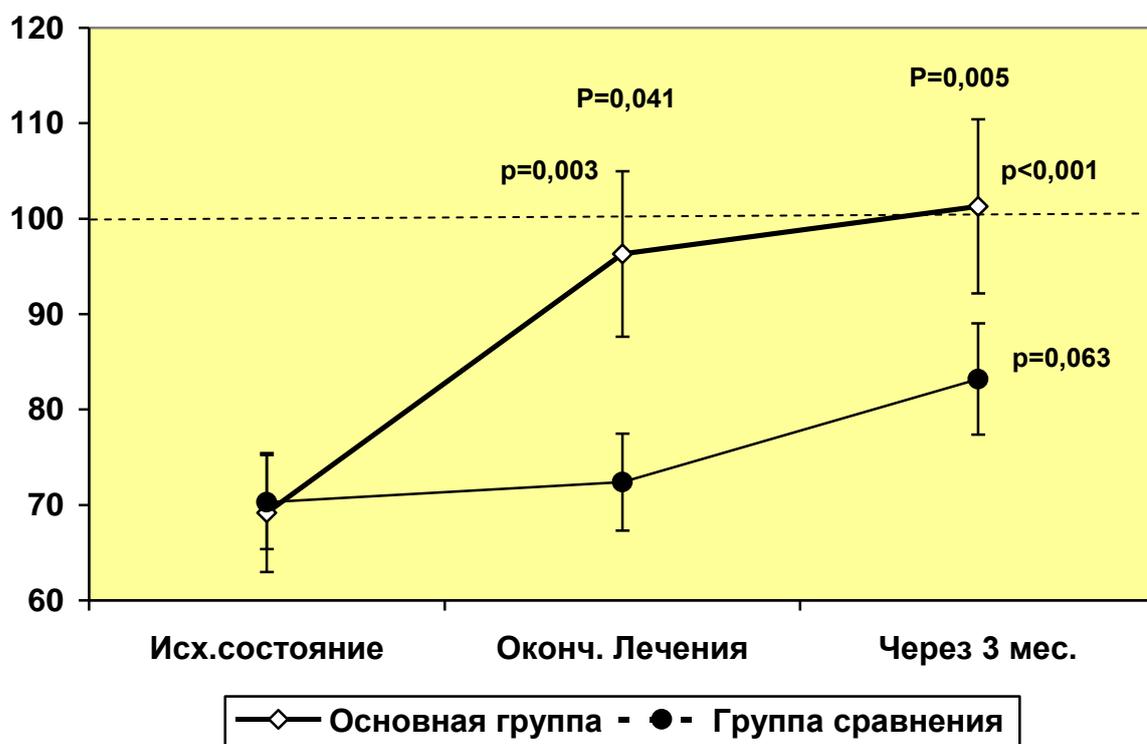


Рис. 4.7. Динамика содержания NO в сыворотке у больных ГДЗЛ основной группы (n=17) и группы сравнения (n=14) в процессе лечения и отдаленного наблюдения ($M \pm \sigma$)

Примечание. Уровень значимости различий: p - по сравнению с исходным состоянием; P - между группами обследованных больных. Пунктирной линией показана нижняя граница референтных значений показателя (по И.С. Фрейдлину и соавт., 2010).

Как следует из представленной диаграммы, исходный уровень NO у больных ГДЗЛ оказался значительно ниже референтных значений, несмотря на купирование к моменту обследования основных симптомов обострения заболевания и значительную редукцию выраженности воспалительных и интоксикационных явлений в организме пациентов после дренирования гнойно-деструктивного очага.

Повторное обследование показало, что динамика исследуемого параметра напрямую зависела от содержания проведенной лечебной программы. Так, у пациентов, которым назначались стандартные коррекционно-восстановительные мероприятия, изменений концентрации оксида азота в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось. И, напротив, у больных ОГ, которым проведен курс циклических гипоксических воздействий, выявлен высоко достоверный ($p=0,003$) прирост продукции эндотелиального NO уже к моменту окончания стационарного лечения. Причем почти у трети пациентов основной группы уровень показателя достигал диапазона референтных значений. Указанные факты обусловили формирование статистически значимых межгрупповых различий ($P=0,041$) по содержанию оксида азота в сыворотке крови на описываемом этапе наблюдения.

Заключительное обследование выявило дальнейшее статистически значимое увеличение продукции эндотелиального NO у больных основной группы за истекший с момента предыдущего исследования период, несмотря на некоторое замедление темпа динамики показателя. В группе сравнения 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, результаты данной серии исследования подтвердили выявленные в нашем исследовании многочисленные факты, касающиеся активной стимуляции посредством гипоксической терапии различных

механизмов комплексной защиты организма больных ГДЗЛ от внутренних повреждающих факторов, выработка которых является патогенетически обусловленной. При этом стимуляция указанных механизмов имела место уже непосредственно в процессе проведения курса периодических гипоксических воздействий и продолжалась в отдаленном периоде.

В заключении данного раздела исследования нам представлялось целесообразным привести наиболее типичные клинические примеры из нашей практики, наглядно демонстрирующие эффективность разработанного метода комплексного лечения больных ГДЗЛ.

Пример 1. Больная С. В. И., 12.11.1959 г.р., находилась на стационарном лечении в отделении торакальной хирургии с 08.10.2009 г. по 11.11.2009 г. Клинический диагноз: Пиоторакс с фистулой справа. Поступила в отделение с жалобами на общую слабость, высокую температуру тела (до 39°C), кашель с отхождением гнойной мокроты, боли в грудной клетке справа. Со слов пациентки считает себя больной в течении одной недели, когда появились жалобы на общую слабость, повышение температуры тела, кашель с мокротой слизистого характера. В дальнейшем состояние прогрессивно ухудшалось, нарастала общая слабость, присоединился кашель с обильной гнойной мокротой. При поступлении выполнена Rg-грамма ОГК: Справа интенсивное затенение легочного поля в нижних отделах от 5-го ребра, с горизонтальной верхней границей. Слева без особенностей. Органы средостения расположены срединно. По экстренным показаниям больная транспортирована в перевязочную, где была выполнена операция: Торакоцентез справа. Дренаж плевральной полости по Бюлау. Дренаж в 6-м межреберье по передней подмышечной линии. Одномоментно по дренажу эвакуировано 400 мл зловонного гноя, имеется сброс воздуха по дренажу. Плевральная полость промыта раствором антисептика.

Диагностическая фибробронхоскопия проводилась на 5-е сутки. Трахея свободная, карина острая по центру. Слизистая оболочка бронхиального дерева справа диффузно, умеренно гиперемирована, усилен сосудистый рисунок, отделяемое в умеренном количестве слизистогнойного характера.

В послеоперационном периоде в течении 10 суток сохранялось гнойное отделяемое по дренажу, сброс воздуха, с динамикой уменьшения отделяемого. Ежедневно выполнялось промывание плевральной полости антисептическими растворами. Постепенно отделяемое, сброс воздуха по дренажу прекратилось, дренаж удален на 24 сутки. На контрольной рентгенограмме ОГК: Справа в нижних отделах картина формирующегося фиброторакса. Слева без особенностей. Синусы свободны. Органы средостения расположены срединно. Проводилось комплексное консервативное лечение, которое включало антибиотикотерапию, с корректировкой терапии после получения анализа на чувствительность к АБ. Результаты посева отделяемого из плевральной полости, было получено:- *Streptococcus pneumoniae* (обильный рост) чувствителен Линкомицин +, Эритромицин+, Офлоксацин++, Тетрациклин+, Клиндамицин+, Ванкомицин+; *Pseudomonas aeruginosa* (скудный рост) чувствителен Левофлоксацин+, Цефотаксим+, Цефтриаксон++, Амикацин+, Гентамицин+, Цефтазидим+. Амикацин по 1,0x1р/д в/м 8 сут; Ампициллин по 1,0x4р/д в/м 10 сут; Цефтриаксон по 1,0x2р/д в/м 7 сут; Гентамицин по 0,24x1 р/д 8 сут; Офлоксацин по 0,4x2р/д 7 сут. Инфузионная терапия в течении 5 дней, в объеме до 1,5 литров кристаллоидов, с коррекцией водно-электролитного баланса. Физиотерапевтическое лечение, включающее щелочные ингаляции (первые 10 дней), магнитотерапия № 10, ЛФК (Последняя проводилась под руководством подготовленного специалиста и включала дыхательную гимнастику с элементами постурального дренажа).

С 10-х суток, после прекращения отхождения гнойного отделяемого по дренажу, уменьшения сброса воздуха, больной была назначена гипокситерапия в условиях нормобарической среды по разработанному режиму. Пациентка отмечала хорошую субъективную переносимость назначенных процедур, облегчение дыхания, оптимизацию функционального состояния от процедуры к процедуре, что определило высокую мотивацию к продолжению курса гипоксической терапии. Проведенные функциональные обследования, клинико-лабораторные исследования доказали высокую эффективность проведенных реабилитационных мероприятий. Выписалась с значительным улучшением. Проведенное через 3 мес. контрольное обследование выявило дальнейшую оптимизацию показателей объективного и субъективного статуса.

Пример 2. Больной Ш.Д.В., 22.12.1979 г.р., находился на стационарном лечении в отделении торакальной хирургии с 09.03.2011 г. по 29.03.2011г. **Клинический диагноз:** Пиоторакс без фистулы справа. Поступил в отделение с жалобами на общую слабость, высокую температуру тела (до 39°C), сухой кашель, боли в грудной клетке справа. Со слов пациента считает себя больным с 24.02.2011 г., когда после переохлаждения появилась общая слабость, кашель, повышение температуры тела. Лечился самостоятельно в домашних условиях. В связи с ухудшением общего самочувствия, и неэффективностью домашнего лечения, 07.03.2011г. был госпитализирован в терапевтическое отделение Железнодорожной больницы, с диагнозом Правосторонняя нижнедолевая внебольничная пневмония. В дальнейшем ввиду неэффективности консервативного лечения, и развитием Rg-картины правостороннего гидроторакса, для дальнейшего лечения больной переведен в торакальное отделение БОБ №1. При поступлении выполнена Rg-грамма ОГК: Справа гидроторакс от 4-го ребра (счет спереди). Слева без особенностей. Органы

средостения расположены срединно. По экстренным показаниям больной транспортирована в перевязочную, где была выполнена операция: Торакцентез справа. Дренирование плевральной полости по Бюлау. Дренирование в 7 межреберье по задней подмышечной линии. Одновременно по дренажу эвакуировано 1500 мл гнойного отделяемого. Плевральная полость промыта раствором антисептика.

Диагностическая фибробронхоскопия проводилась на 5-е сутки. Трахея свободная, карина острая по центру. Слизистая оболочка бронхиального дерева справа диффузно, умеренно гиперемирована, усилен сосудистый рисунок, отделяемое в умеренном количестве слизистого характера. Устья бронхов просматриваются до субсегментов. На момент осмотра атипичного роста не выявлено.

В послеоперационном периоде в течении 6 суток сохранялось гнойное отделяемое по дренажу, с динамикой уменьшения отделяемого. Ежедневно выполнялось промывание плевральной полости антисептическими растворами. Постепенно отделяемое по дренажу прекратилось, дренаж удален на 15 сутки. На контрольной рентгенограмме ОГК: Справа в нижних отделах картина формирующегося фиброторакса. Слева без особенностей. Синусы свободны. Органы средостения расположены срединно. Проводилось комплексное консервативное лечение, которое включало антибиотикотерапию, с корректировкой терапии после получения анализа на чувствительность к АБ. Результаты посева мокроты и отделяемого из плевральной полости, было получено:- *Streptococcus viridans* (обильный рост) чувствителен Ципрофлоксацин+, Ванкомицин+; *Дрожжеподобные грибы рода Candida* (скудный рост) чувствителен Нистатин+; Амфотерицин В+. Амикацин по 1,0x1р/д в/м 8 сут; Цефабол по 1,0x2р/д в/м 8 сут; Ципрофлоксацин по 100,0x2р/д в/в 7 сут; Метронидазол по 100,0x2р/д в/в 7 сут. Инфузионная терапия в течении 5 дней, в объеме до 1,0 литра кристаллоидов, с коррекцией водно-

электролитного баланса. Физиотерапевтическое лечение, включающее щелочные ингаляции (первые 10 дней), УВЧ №10, ЛФК (Последняя проводилась под руководством подготовленного специалиста и включала дыхательную гимнастику с элементами постурального дренажа).

С 6-х суток, после прекращения отхождения гнойного отделяемого по дренажу, больному была назначена нормобарическая гипокситерапия в разработанном нами режиме. Несмотря на некоторое ухудшение субъективного состояния в процессе проведения начальных процедур гипоксических воздействий, проявлявшихся в ощущении нехватки воздуха, пациент полностью выполнил предписанные рекомендации. Начиная с 5-й процедуры, негативные субъективные реакции на гипоксические воздействия прекратились. Примерно с середины курса от процедуры к процедуре отмечал прогрессирующее улучшение самочувствия, уменьшение болей в груди, оптимизацию психоэмоционального фона, сна, что обусловило высокую мотивацию к продолжению курса лечения. Проведенные после окончания лечения контрольные клиничко-лабораторно-инструментальные исследования показали значительное улучшение функционального состояния по сравнению с предыдущим обследованием.

Выписан в удовлетворительном состоянии с ограниченным фибротораксом, под динамическое наблюдение терапевта по месту жительства. Контрольное обследование через 3 мес. после выписки показала дальнейшую оптимизацию субъективного и объективного статуса, лабораторных и биохимических параметров.

Таким образом, по результатам, представленным в данном разделе исследования, можно сформулировать общее заключение о высокой эффективности включения гипоксической терапии в разработанном нами режиме в комплексные лечебные программы больных ГДЗЛ, перенесших дренирующие операции и находящихся на госпитальном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования явились логическим продолжением направления в клинической медицине, посвященного клинико-физиологическому обоснованию использования в комплексном лечении хирургических больных физических факторов общего или (общеорганизменного) механизмов действия. К таким методам, в частности, относятся циклические воздействия на организм измененного состава газовой среды (гипоксическая терапия), механизм действия которых основан на активной стимуляции функциональных резервов организма больных, которые бы «включались в борьбу» с патологическим процессом (Шевченко Ю.Л. и др., 1997, 2000, 2003; Акимов А.Г., 2002; Елисеев Д.Н., 2007; Дмитриев Г.В., 2012; Симоненко В.Б. и др., 2012 и др.). Данная концепция базируется на том, что гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры – нозологии, которыми часто страдают лица молодого и среднего возраста, то есть с сохранными резервами физиологических функций, которые, однако, необходимо активизировать и направить в нужное русло.

Таким образом, организм больного вовлекается в «борьбу с болезнью», что значительно облегчает достижение целей лечения (Колчинская А.З., 1997; Горанчук В.В. и др., 2003). Кроме этого, положительные результаты такой терапии заключаются в долговременном сохранении достигнутых позитивных эффектов, что существенно удлиняет процесс ремиссии, как это было показано в данной работе.

Проведенные нами физиологические и клинические исследования базировались на представленных выше положениях.

Первый этап исследования заключался в характеристике приспособительных изменений в организме человека при проведении циклических гипоксических воздействий в разработанном нами оригинальном режиме. Указанный режим заключался в периодически-

непрерывном (в течение 1,5 часов) ежедневном пребывании пациента в помещении (палате), где создавались ИНГС с 15%-ным содержанием кислорода. Основной задачей данной серии исследования было клинико-физиологическое обоснование применения разработанного метода в комплексном лечении больных ГДЗЛ в раннем постоперационном периоде.

Как показали исследования, проведенные на первом этапе работы, периодическое пребывание добровольцев в помещении с заданной ИНГС сопровождается значительными по выраженности изменениями физиологических функций как непосредственно в гипоксических условиях, так и в результате цикла в целом. Основным итогом проведенного курса является повышение устойчивости органов и тканей к транзиторной гипоксии. В общем виде механизмы, реализующие повышение гипоксической резистентности, заключались в адаптивной перестройке регуляции физиологических функций, что закономерно отражалось на функциональном состоянии организма в целом и являлось «субстратом повышения общей резистентности».

Начальный период адаптации к повторяющимся гипоксическим воздействиям сопровождался напряжением физиологических систем, осуществляющих транспорт кислорода в организме и связанной с этим определенной дестабилизацией функционального состояния испытуемых. В процессе дальнейшего применения гипоксических воздействий происходило прогрессирующее снижение чувствительности тканей к кислородному дефициту. Следствием этого явилось уменьшение реактивности в ответ на гипоксию систем гемодинамики и внешнего дыхания, повышение эффективности данных функций.

Выраженным оказался оптимизирующий эффект апробируемого метода на состояние регионарного кровообращения, микроциркуляции, газотранспортной функции, реологических и противосвертывающих

свойств циркулирующей крови. Выявленные факты позволили сформулировать предположение о том, что указанные сдвиги могут служить основой лечебно-реабилитационных эффектов данного метода у больных ГДЗЛ, поскольку нарушения регионарного кровообращения, микроциркуляции, гемореологии рассматриваются как важные звенья патогенеза данных заболеваний.

Другим важным фактором, сопровождающим процесс адаптации к гипоксии, явилось совершенствование регуляции вегетативных функций, что, несомненно, также является важным элементом позитивных эффектов гипоксической терапии на функциональное состояние больных ГДЗЛ.

Таким образом, в результате проведенных исследований первого этапа, посвященных физиологическим эффектам разработанного метода, нами был сформулирован вывод о целесообразности использования данного метода в раннем постоперационном лечении больных ГДЗЛ.

Задачей следующего этапа работы явилось проведение клинических исследований, направленных на подтверждение данного вывода. Курс гипоксической терапии назначался обследованным больным примерно через 6-10 сут. после операции (на фоне относительной стабилизации состояния), параллельно с началом комплексных лечебных программ.

В результате указанных исследований было установлено, что проведение гипокситерапии не приводит к быстрому развитию позитивных сдвигов в организме обследованных больных. Более того, начальный ее этап сопровождается даже некоторой дестабилизацией состояния пациентов. Однако, по нашему мнению, данный этап является обязательным элементом гипокситерапии, без которого адаптирующий эффект используемого лечебного фактора невозможен. Примерно к середине курса, по мере развития начальных явлений адаптированности к пониженному парциальному давлению кислорода, состояние пациентов стабилизировалось.

К окончанию лечебных мероприятий у больных основной группы, как правило, отмечалось значительно лучшие, чем в группе сравнения, показатели субъективного и психоэмоционального статуса. Проведенные спирометрические исследования показали наличие непосредственного и отсроченного позитивного влияния разработанного метода на купирование синдрома дыхательных расстройств в раннем постоперационном периоде у больных ГДЗЛ, что, на наш взгляд, является одним из важнейших клинических эффектов гипоксической терапии у таких пациентов.

При анализе динамики интегрального показателя шкалы АРАСНЕ-II, традиционной используемого в качестве критерия общего функционального потенциала организма пациентов с бронхолегочной хирургической патологией показано, что в основной группе больных редукция показателя, составившая, в среднем, 40% от исходного уровня, была статистически значимо большей, чем в контрольной, где аналогичные сдвиги рассматриваемого показателя не превышали 30%.

К адаптирующим эффектам метода гипоксической терапии можно с уверенностью отнести стимуляцию эритропоэза, которая также была отмечена у больных основной группы уже к окончанию лечения и углублялась на отдаленном этапе наблюдения. По результатам лабораторных исследований клеточного состава крови было выявлено значительное влияние, которая гипоксическая терапия оказывает на количественные (торможение избыточной продукции лейкоцитов) и качественные (снижение эозинофилии, лимфоцитоза) характеристики лейкоцитов. В целом, выявленные эффекты гипокситерапии на клеточный состав циркулирующей крови можно признать саногенными, направленными на ускорение восстановительных процессов в организме.

Анализ результатов иммунологических исследований у обследованных больных выявил факт потенцирования иммунокорректирующего и десенсибилизирующего эффектов проводимого

комплексного лечения при включении в его состав гипоксической терапии, что, как показали наши клинические исследования, явилось одним из факторов повышения его успешности, пролонгирования периода ремиссии.

Применение гипоксической терапии в выбранном режиме можно считать мощным и безопасным для организма стимулятором механизмов неспецифической защиты организма, что, естественно, следует, на наш взгляд, рассматривать как один из важных аргументов в пользу назначения данного метода больным ГДЗЛ в раннем постоперационном периоде.

Важным результатом проведения курса гипоксической терапии при гнойно-деструктивных заболеваниях легких и плевры явилось доказанное в нашей работе повышение активности как антирадикальных, так и антиокислительных механизмов функционирования АОС у обследованных больных, мы считаем одним из наиболее важных саногенных эффектов апробированного метода.

Результаты исследования эндотелиальной функции подтвердили выявленные в нашем исследовании многочисленные факты, касающиеся активной стимуляции посредством гипоксической терапии различных механизмов комплексной защиты организма больных ГДЗЛ от внутренних повреждающих факторов, выработка которых является патогенетически обусловленной. При этом стимуляция указанных механизмов имела место уже непосредственно в процессе проведения курса периодических гипоксических воздействий и продолжалась в отдаленном периоде.

Следовательно, использование циклических гипоксических воздействий у больных ГДЗЛ представляет собой уникальный по возможностям метод, поскольку механизмы лечебных эффектов данного метода заключаются в органичном сочетании как непосредственных эффектов 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.

В заключении следует отметить, что настоящее исследование представляет собой всего лишь один из первых шагов в решении проблемы использования гипоксической терапии и других немедикаментозных средств в комплексном лечении больных с гнойно-деструктивными процессами в легких. К сожалению, рамки данной работы не позволили ответить на ряд интересовавших нас вопросов, но мы надеемся, что результаты нашего исследования внесут скромную лепту в решение рассматриваемой проблемы.

Мы рассчитываем также на продолжение работы в выбранном направлении и ожидаем рост научного интереса других специалистов к данной проблеме.

ВЫВОДЫ:

1 Циклическое пребывание человека в условиях нормобарической гипоксической среды детерминирует развитие комплекса приспособительных и адаптационных изменений, направленных на совершенствование кислородтранспортных механизмов в организме, расширение его функционального потенциала. Конечным итогом завершённой адаптации к гипоксии является повышение «экономичности» и «надёжности» деятельности сердечно-сосудистой системы; прирост эффективности внешнего дыхания (до 25% от исходного уровня); интенсификация микрогемодинамики (до 15% от фона); улучшение реологических свойств циркулирующей крови (до 8%). Перечисленные механизмы лежат в основе саногенных эффектов метода.

2 На основании полученных данных и с учётом особенностей патогенеза гнойно-деструктивных заболеваний лёгких предложено включение метода периодической гипоксической терапии в комплексное лечение таких больных. 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 (по сравнению с контролем) субъективного статуса и ускорением купирования дыхательных расстройств. В основной группе пациентов после окончания реабилитации 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, чем в группе сравнения, 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 реабилитации 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 немедикаментозного 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, либо прекращение 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. В начале цикла гипоксической терапии пациента необходимо проинструктировать, разъяснив цель методики, особенности поведения во время процедур, возможные неприятные ощущения, возникающие во время начала цикла.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абазова З.Х. Характер влияния курса гипокситерапии на показатели неспецифической резистентности организма / З.Х. Абазова, И.Х. Борукаева, М.О. Берова // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8-№.1.- Материалы всемирного конгресса.- Москва. – С. 72.
2. Абдукаримова Э.Э. Озонотерапия в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры / Э.Э. Абдукаримова: Автореф. дис....канд. мед. наук – Бишкек: 2014. - 24 с.
3. Агаджанян Н.А. Горы и резистентность организма / Н.А. Агаджанян, М.М. Миррахимов. – М.: Наука, 1970. - 184 с.
4. Айдаралиев А.А., Максимов А.Л. Адаптация человека в экстремальных условиях. Опыт прогнозирования / А.А. Айдаралиев, А.Л. Максимов. - СПб.: Наука, 1995.- 126 с.
5. Акимов А.Г. Дифференцированное применение нормобарической гипокситерапии и оксигенобаротерапии при лечении ИБС, ГБ, НЦД / А.Г. Акимов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 38 с.
6. Амарантов Д.Г. Хирургическая тактика при острых гнойных плевритах неспецифической этиологии / Д.Г. Амарантов: Автореф. дис....д-ра мед. наук – Уфа: 2011. - 48 с.
7. Бабаева А.Г. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений / А.Г. Бабаева, Е.А. Зотиков. - М.: Наука, 1987. - 208 с.
8. Баранов А.В. Использование гипербарической ререспирации для оптимизации функции внешнего дыхания больных с бронхолегочной патологией / А.В. Баранов, В.С. Грошили, М.В. Мазур // Материалы XII межвузовской конф. с междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д. – 2013. – С. 32-33.
9. Барбашова З.И. Динамика повышения резистентности организма и адаптивных реакций на клеточном уровне в процессе адаптации к

гипоксии / З.И. Барбшова // Успехи физиол. наук. – 1970. – Т. 8, № 3. – С. 70-81.

10. Баринов О.В. Современные подходы к лечению эмпиемы плевры / О.В. Баринов: Автореф. дис....д-ра. мед. наук – СПб.: 2010. - 46 с.

11. Берова М.О. Возрастные особенности иммунофизиологической реакции организма на адаптацию к гипоксии / М.О. Берова, А.Б. Иванов, З.Х. Абазова // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10 – С. 37-43.

12. Блощинская И.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и нарушения микроциркуляции при беременности, осложненной гестозом и влияние на них нормобарической гипокситерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Блощинская. – Хабаровск, 2003. - 22 с.

13. Бободжанов Ю.Р. К вопросу об адаптации кроветворного аппарата к условиям высокогорья Памира / Ю.Р. Бободжанов // Здоровоохранение Таджикистана. – 1970. - №3 – С. 83-84.

14. Борукаева И.Х. Особенности омега-потенциала и биоэлектрической активности коры больших полушарий у больных бронхиальной астмой / И.Х. Борукаева, А.А. Хожева // Вестник РУДН (сер. Медицина). - 2007. - №6.- С.96-101.

15. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков / И.Х. Борукаева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - Том 86. - № 4. – 2007.- С. 29-35.

16. Бунятян А.А. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей / А. А. Бунятян, Е. В. Инвиева, В. В. Никола, Л. И. Винницкий // Анестезиология и реаниматология - 2004. - № 5. - С. 79 – 83.

17. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии / В.Ф. Войно-Ясенецкий. - М. - СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 2000 - 704 с.
18. Гатауллин Н.Г. Профилактика и лечение бронхиальных свищей при нагноительных заболеваниях легких / Н.Г. Гатауллин, В.В. Плечев, А.М. Авзалетдинов, Р.Г. Фатихов. Уфа, 2003. - 119 с.
19. Гиппенрейтер Е.Б. Изучение динамики развития адаптации и состояния работоспособности человека в процессе тренировки в горных условиях: автореф. дис ... канд. биол. наук / Е.Б. Гиппенрейтер. – М., 1969. – 22 с.
20. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов. – СПб: ООО «ОЛБИ-СПБ», 2003. – 536 с.
21. Горанчук В.В. Механизмы развития экстремальных состояний при гипоксической гипоксии и гипертермии: дис. ... д-ра мед.наук / В.В. Горанчук– СПб, 1998. – 405 с.
22. Гостищев В.К. Лечение острых абсцессов легких / В.К. Гостищев, Ю.К. Харитонов // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т.9, №3 – 4.- С. 103 – 105.
23. Грошилин С.М. Апробация применения инновационных технологий для повышения гипоксически-гиперкапнической резистентности организма человека / С.М. Грошилин, Иванов А.О., В.Ф. Беляев и др. // Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины». – Гомель, 2013. – С. 132-135.
24. Грошилин С.М. Коррекция астенических расстройств у участников ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций путем тренировок к гипоксии-гиперкапнии / С.М. Грошилин, Р.Н. Ан, А.О. Иванов и др. // Экология человека. – 2006 – № 5. – С. 34-37.
25. Грошилин С.М. Формирование устойчивости организма здоровых мужчин к гравитационным и статическим нагрузкам путем использования

тренировок к ререспирации / С.М. Грошилин, А.О. Иванов, Р.Б. Мусаев, Д.Н. Елисеев // Военно-медицинский журнал. - 2012. - Т. СССXXXIII (№ 2). - С. 67-68.

26. Гурин А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе / А.В. Гурин // Успехи физиол. наук. – 1997. – Т.28, № 1. – С. 53-60.

27. Давыдов Д.В. Использование нормобарической гипокситерпии с целью коррекции функционального состояния больных с дезадаптационной астенией / Д.В. Давыдов, Я.А. Хананшвили // Сб.науч.трудов. - Р.-н.-Д.: Изд-во РостГМУ, 2004. – С. 269-271.

28. Даренская С.Д. Острый абсцесс легкого: этиология, патогенез, лечение / С.Д. Даренская: Автореф. дис....д-ра мед. наук – М.: 1993. - 40 с.

29. Дмитриев Г.В. Применение факторов физической природы в комплексном лечении больных нейроциркуляторной астенией / Г.В. Дмитриев: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.

30. Дмитриев Г.В. Сочетанное использование физиотерапевтических средств в коррекции функциональных резервов организма курсантов в начальном периоде обучения / Г.В. Дмитриев, Л.Д. Шалыгин // Материалы XI межвузовской конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 105-107.

31. Добровольский В.К. Лечебная физическая культура в хирургии / В.К. Добровольский. – Л.: Медицина, 1976. – 248 с.

32. Доскин В.А. Психологический тест «САН» применительно к исследованиям в области физиологии труда / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, О.М. Стронгина, В.Б. Шарай // Гигиена труда. – 1975, № 5. – С. 28-32.

33. Дубровский В.И. Лечебная физическая культура / В.И. Дубровский. - М.: ВЛАДОС - ПРЕСС, 2006. - 624 с.

34. Евдокимова Л.Н. Эффективность интервальной нормобарической гипоксической тренировки/терапии при бронхолегочной патологии у жителей промышленного города / Л.Н. Евдокимова: автореф. дис... канд мед. наук. – СПб., 2003. – 20 с.
35. Елизаров А.Н. Эффективность интервальных гипоксических тренировок при санаторно-курортной реабилитации больных артериальной гипертонией / А.Н. Елизаров, В.К. Водяча, А.С. Тарасова и др. // Клинический вестник. – 2014. – № 4. – С.48-50.
36. Елисеев Д.Н. Клинико-физиологическое обоснование использования факторов физической природы и их комбинаций в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью / Д.Н. Елисеев: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Р. - н. - Д., 2007. – 48 с.
37. Епифанов В.А. Восстановительная медицина / В.А. Епифанов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 304 с.
38. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура и спортивная медицина / В.А. Епифанов. – М.: Медицина. – 1999. – 304 с.
39. Загородникова С.И. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Загородникова С. И. - Барнаул, 2006. – 24 с.
40. Иванов А.О. Комбинированное использование методов баротерапии в комплексном лечении больных пограничной артериальной гипертензией / А.О. Иванов, В.Ф. Беляев, А.С. Реуков, Э.Н. Безкишский, П.А. Емущинцев // Артериальная гипертензия. – 2011. - № 5. – С. 11-14.
41. Иванов А.О. Обоснование и организация применения контрастных температурных воздействий в коррекции пограничных функциональных состояний / А.О. Иванов, Д.Н. Елисеев, Ю.Е. Барачевский и др. // Здоровый образ жизни – перспективные научно-исследовательские достижения в формировании образовательных стандартов в высших

учебных заведениях: материалы II научно-практической конференции Южного федерального округа. – Краснодар: ИПЦ КубГУ, 2014. – С.124 – 127.

42. Иванов А.О. Управляемая адаптация к гипоксии-гиперкапнии как средство коррекции соматоформных вегетативных расстройств / А.О. Иванов, А.В. Баранов, Д.Н. Елисеев и др. // XI Межвузовская конф. с междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д. – 2013. – С. 45-49.

43. Иванов К.П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких / К.П. Иванов // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 11. – С. 11-23.

44. Караш Ю.М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации / Ю.М. Караш, Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижов. – М.: Медицина, 1988. – 351 с.

45. Кислин М.С. Динамика перекисного окисления липидов после гипобарической гипоксии в структурах головного мозга крыс. Эффект прекондиционирования / М.С. Кислин, Е.И. Тюлькова // Патогенез. - 2008. -Т. 6, №3. - С. 65-66.

46. Коваленко Е.А. Новый комплексный метод повышения физической работоспособности человека / Е.А. Коваленко, Н.И. Волков // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. – М.: Минздрав СССР, 1990. – 274 с.

47. Кокосов А.Н. Лечебная физическая культура в реабилитации больных с заболеваниями легких / А.Н. Кокосов, Э.В. Стрельцова. – Л.: Медицина, 1987. – 144 с.

48. Колесников И.С. Руководство по легочной хирургии / И.С. Колесников. – М.: Медицина, 1969.- 646 с.

49. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия / Под ред. А.З. Колчинской. – Киев: Елта, 2011. – 159 с.
50. Колчинская А.З. Использование ступенчатой адаптации к гипоксии в медицине / А.З. Колчинская // Вестник АМН. – 1997, № 5. – С. 12-19.
51. Колчинская А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А.З. Колчинская, Т.Н. Цыганова, О.А. Остапенко. - М.: Медицина, 2003. - 403 с.
52. Корнилов Т.А. Хирургические болезни [Электронный ресурс]: учебное пособие/ Корнилов Т.А.- Электрон. текстовые данные.- Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2012.- 164 с.- Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/756>.— ЭБС «IPRbooks», по паролю
53. Кочетов А.Г. Перспективы использования адаптации к гипоксии в комплексном лечении больных хроническим простатитом / А.Г. Кочетов // М-лы Всерос. науч. конф. – М., 2013.- С. 52 - 53.
54. Кошарный И.В. Дифференцированный подход к комплексной терапии больных острым абсцессом легкого / И.В. Кошарный: Автореф. дис....канд. мед. наук – М.: 2005. - 20 с.
55. Круты Р. Реабилитация при туберкулезе и респираторных заболеваниях / Р. Круты, Ш. Литомерицки. – М.: Медицина, 1975. – 303 с.
56. Кузин М.И. Лечебная гимнастика в гнойной хирургии / М.И. Кузин, О.С. Шкроб, Р.Л. Капелиович, Е.И. Янкелевич. – М.: Медицина, 1984. – 176 с.
57. Кузин М.И. Хирургические болезни / М.И. Кузин. – М.: Медицина, 2005. – 685 с.
58. Кулешов В.И. Выбор метода баротерапии – периодической гипобарической или гипербарической оксигенации / В.И. Кулешов, И.В. Левшин. – СПб., 2002. – 208 с.

59. Лисовский В.А. Частная патология (внутренние болезни): учебное пособие / В.А. Лисовский, В.Ю. Голофеевский. – М.: Советский спорт, 2004. – 280 с.
60. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л.Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пущино, 2001. - С. 56 - 69.
61. Lupinskaya Z.A. Endothelial cells of blood vessels as local regulators of blood flow / Z.A. Lupinskaya // Vestn. KRSU. - 2003. - № 7. - С. 25 – 31.
62. Лустин С.И. Физиологическое обоснование повышения устойчивости к гипоксии для коррекции функционального состояния организма / С.И. Лустин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1994. – 42 с.
63. Малкин В.Б. Острая и хроническая гипоксия / В.Б. Малкин, Е.Б. Гиппенрейтер. – М.: Наука, 1977. – 319 с.
64. Медведев В.И. Адаптация человека / В.И. Медведев. – СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003. – 584 с.
65. Meerson F.Z. Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation / F.Z. Meerson // Neuroxia Medical J. – 1993. – С. 168-226.
66. Meerson F.Z. Adaptation, stress and prophylaxis / F.Z. Meerson. – М.: Медицина, 1981. – 278 с.
67. Meerson F.Z. Role of macrophage system of liver in reduction of content of immune complexes in blood during adaptation to periodic hypoxia / F.Z. Meerson, B.A. Frolov, A.A. Nikanorov and др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. - N 11. – С. 461-463.
68. Методы исследования в физиологии военного труда. – М.: Воениздат., 1993. – 240 с.

69. Минашкин Ю.П. Комбинированное хирургическое лечение гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры / Ю.П. Минашкин: Автореф. дис....канд. мед. наук – Рязань: 2003. - 24 с.
70. Михеев А.В. К вопросу оценки тяжести эндогенной интоксикации у больных с острыми гнойно-деструктивными поражениями легких и плевры / А.В. Михеев, С.Н. Трушин // Фундаментальные исследования. – 2004. - № 4. - С. 75 – 76.
71. Михеев А.В. Эффективность применения фитоэкдистероидов в комплексном лечении острых неспецифических нагноительных заболеваний легких и плевры / А.В. Михеев: Автореф. дис....канд. мед. наук – Рязань: 2005. - 22 с.
72. Нетяга М.А. Прогнозирование, ранняя диагностика и лечение хирургических осложнений острых неспецифических гнойно-деструктивных заболеваний легких / М.А. Нетяга: Автореф. дис....канд. мед. наук – М.: 2006. - 24 с.
73. Новиков В.С. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции функционального состояния / В.С. Новиков, С.И. Лустин // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1994. – Т. 28, № 1. - С. 40-44.
74. Новиков В.С. Физиология экстремальных состояний / В.С. Новиков, В.В. Горанчук, Е.Б. Шустов.– СПб.: Наука, 1998. – С. 88 - 255.
75. Павлов Б.Н. Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами / Б.Н. Павлов, В.В. Смолин, В.М. Баранов [и др.] / Под. ред. акад. А.И. Григорьева. – М.: Грант Полиграф. – 2008. – 496 с.
76. Павловская Л.И. Влияние интервальной гипоксической гипоксии на маркеры ангиогенеза / Павловская Л.И., Макаренко В.В., Ельчанинова С.А. и др. // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении:

материалы V конгресса с международным участием. – Москва, 2003. – С. 178.

77. Павловская Л.И. Интервальная нормобарическая гипокситерапия в комплексном санаторном лечении больных с хронической вертебрально-базиллярной недостаточностью: автореф. дисс... канд. мед. наук / Л.И. Павловская. – Томск, 2006. – 22 с.

78. Путов Н.В. Этиология и патогенез острых инфекционных деструкций лёгких / Н.В. Путов, Ю.Н. Левашов, Л.А. Вишнякова // Клинич. медицина. -1986.- Т.64, №12.- С. 62 - 65.

79. Путов Н.В., Левашов Ю.Н. Болезни органов дыхания / Н.В. Путов, Ю.Н. Левашов // Под ред. Н.Г Палеева. - М.: Медицина, 1989. – 512с.

80. Пягай Л.П. Дифференцированный подход при построении программы физической реабилитации больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Л.П. Пягай: Автореф. дис...канд. пед. наук – Омск: 2001. - 24 с.

81. Пятаев Н.А. Диагностическое и прогностическое значение различных маркеров эндогенной интоксикации при перитоните / Н.А. Пятаев, И.С. Котлов [и др.] // Эфферентная терапия. - 2002. - Т. 8, № 2. - С. 49 - 52.

82. Рагозин О.Н. Нормобарическая гипоксия в хронотерапии бронхиальной астмы / О.Н. Рагозин, И.Г. Пащенко, М.В. Балыкин. - Ульяновск: ООО «Стрежень», 2001. - 100 с.

83. Раевский И.Н. Гипокситерапия как способ лечения больных бронхиальной астмой // Материалы Всерос. науч. конф. – СПб. – 2004. – С. 162 - 163.

84. Рахмалиев Г.И. Временная окклюзия бронхов в лечении нагноительных заболеваний легких и плевры / Г.И. Рахмалиев: Автореф. дис...канд. мед. наук – Ярославль: 2006. - 22 с.

85. Рычагов Г.П. Хирургические болезни. Часть 2. Частная хирургия [Электронный ресурс]: учебник/ Рычагов Г.П., Нехаев А.Н.- Электрон. текстовые данные.- Минск: Вышэйшая школа, 2012.— 479 с.- Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/20300>.- ЭБС «IPRbooks», по паролю
86. Сапов И.А. Физиология подводного плавания и аварийно-спасательного дела / Под ред. И.А. Сапова. - Л.: ВМедА, 1986. – 435 с.
87. Сапов И.А., Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В.С. Новиков. - Л.: Наука, 1984. - 146 с.
88. Сапова Н.И. Использование нормобарической гипоксической гипоксии для реабилитации больных с астеническим синдромом / Н.И. Сапова, А.О. Иванов // Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: Материалы науч. конф. – СПб. - 2003. – С. 34-35.
89. Сверчкова В.С. Гипоксия-гиперкапния и функциональные возможности организма / В.С. Сверчкова. - Алма-Ата: Наука, 1985. - 176 с.
90. Сергеев В.А. Метод программной внутриплевральной санации в комплексном лечении острой эмпиемы плевры / В.А. Сергеев, А.А. Глухов, О.В. Швырева // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI, №4. - С. 478 – 482.
91. Серебровская Т.В. Ответы дыхательной системы на гипоксический и гиперкапнический стимулы при адаптации человека к условиям высокогорья / Т.В. Серебровская, Т.Г. Дубровская // Физиология человека. – 1987. – Т.13. – С. 58-64.
92. Сильвестров, В.П. Хронический бронхит / В.П. Сильвестров // Клиническая медицина. — 1990. № 10. - С. 105-111.
93. Синяченко О.В. Оксид азота в терапевтической практике / О.В. Синяченко, Т.В. Звягина. - Донецк: ООО «Юго-Восток», 2001. - 258 с.

94. Сиротинин Н.Н. Влияние гипоксии на иммунитет / Н.Н Сиротинин // Кислородная терапия и кислородная недостаточность. – Киев: Изд-во АН УССР, 1952. - С. 96-107.
95. Смоленцев М.Н. Малоинвазивная лазерная хирургия в лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких / М.Н. Смоленцев: Автореф. дис....канд. мед. наук – Барнаул: 2008. - 24 с.
96. Советов В.И. О новых способах повышения физической работоспособности и выносливости спортсменов / В.И. Советов. – 2009. - <http://www.russika.ru/sa.php?s>.
97. Соколович Е.Г. Новые технологии патогенетического лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких и профилактики послеоперационных бронхолегочных осложнений / Е.Г. Соколович: Автореф. дис....д-ра мед. наук – Томск: 2005. - 48 с.
98. Сокунова С.Ф. Применение интервальной гипоксической тренировки в сезонной подготовке бегунов на средние дистанции / С.Ф. Сокунова, Л.В. Коновалова, В.В. Вавилов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. - №5 (51) – 2009.- С. 86-88.
99. Сороко С.И. Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию / С.И. Сороко, Э.А. Бурых // Физиология человека. - 2007. - Т. 33, №3. - С. 63-74.
100. Стариков Ю.В. Роль молекул оксида азота в программированной гибели нейтрофилов при окислительном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Стариков. - Новосибирск, 2008. - 22 с.
101. Стрелков Р.Б. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении, реабилитации / Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижов. - Екатеринбург: Уральский рабочий, 2000. - 400 с.
102. Урбах В.А. Клинико-экспериментальное обоснование нормобарической гипоксической стимуляции в комплексном лечении детей с

бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Урбах. – М., 1991. – 25 с.

103. Филиппов А.А. Хирургическая тактика лечения деструктивных гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры / А.А. Филиппов, В.С. Гусаревич, Н.М. Гоголев, С.Н. Гаврильев, К.П. Слепцов // Бюллетень ВСНЦ РО РАМН. – 2012. - №4 (86). - С. 107 – 109.

104. Фрейдлин И. С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов / И. С. Фрейдлин, Ю. А. Шейкин // Медицинская иммунология. - 2010. - Т. 3, № 4. - С. 501 – 514.

105. Фролов Б.А. Иммуномодулирующее действие адаптации к прерывистой гипоксии в эксперименте и клинике / Б.А. Фролов, А.И. Смолягин, С.Н. Афонина и др. // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. - Оренбург, 1994. – С. 127-131.

106. Фуфаев Е.Е. Коррекция свободнорадикального окисления у больных острыми инфекционными деструкциями легких сукцинатсодержащими средствами / Е.Е. Фуфаев: Автореф. дис....канд. мед. наук – СПб.: 2006. - 24 с.

107. Хочачка П. Особенности адаптации в условиях аноксии / П. Хочачка, Дж. Сомеро // Биохимическая адаптация. – М: Мир, 1988. – С. 165-206.

108. Цеев Ю.К. Обоснование и клиническая оценка эффективности использования сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии в лечении и реабилитации больных эссенциальной артериальной гипертензией / Ю.К. Цеев: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.

109. Цыбусова Т. Н. Острые и хронические неспецифические гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры в хирургии: учеб. пособие / Т. Н. Цыбусова. - Н.Новгород: НижГМА, 2008. - 212 с.

110. Черняков И.Н. Гипобарическая интервальная гипоксия и ее адаптационные эффекты / И.Н. Черняков, А.А. Шишов, М.В. Дворников //

Материалы II Всероссийской конф. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». – М., 1999. - С. 266-271.

111. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Ю.Л. Шевченко. - СПб, ООО «Элби-СПб», 2000. - 384 с.

112. Шевченко Ю.Л. Использование нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении у больных кардиохирургического профиля / Ю.Л. Шевченко, Л.А. Новиков, В.В. Горанчук // Настоящее и будущее анестезиологии и реаниматологии: Материалы науч.-практ. конф. – СПб., 1997. – С. 120-124.

113. Шойхет Я.Н. Лечение острых эмпием плевры / Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах. - Барнаул, 1996. - 238 с.

114. Шойхет Я.Н. Локальное лечение острой эмпиемы плевры и пиопневмоторакса / Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах, Т.Д. Мальченко и др. // Пульмонология. - 2002. - №3. - С. 47 - 51.

115. Яковлев, С.В. Осложнения пневмонии: абсцесс легкого и эмпиема плевры / С.В. Яковлев // Справочник поликлинического врача. -2006-№7. - С. 4-8.

116. Abdelmalki A. Aerobic capacity and skeletal muscle properties of normoxic and hypoxic rate to training / A. Abdelmalki, S. Fimbel // Pf. Arch. - 2012. – Vol. 431 (5). - P. 71-79.

117. Aosasa S. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress / S. Aosasa, S. Ono, H. Mochizuki [et al.] // World. J. Surg. - 2000. - Vol. 24, № 1. - P. 10 – 16.

118. Baker J.E. Increased tolerance of the chronically hypoxic immature heart to ischemia. Contribution of the KATP channel / J.E. Baker, B.D. Curry, G.N. Olinger, G.J. Gross // Circulation. – 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 1278-1285.

119. Baker P. Human adaptation to high altitude / P Baker // Science. – 1969. – Vol. 260. – P. 1149-1155.

120. Benzi G. Age-related changes by hypoxia and TRH analogue synaptic ATP-ase activity / G. Benzi [et al.] // *Neurobiol.* - 1994. – Vol. 15, N 4. - P. 17-22.
121. Bohm F. The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans / F. Bohm, M. Settergren, A.T. Gonon [et al.] // *Clin. Sci.* - 2005. - Vol. 108, № 4. - P. 357 – 363.
122. Bone R. C. Immunology dissonance: a continuing evolution in our understanding of SIRS and the MODS / R. C. Bone // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 125, № 8. - P. 680 – 687, 690 – 691.
123. Bouhafs R.K. Effects of antioxidants on surfactant peroxidation by stimulated human polymorphonuclear leukocytes / R.K. Bouhafs, C. Jarstrand // *Free Radic. Res.* - 2002. - Vol. 36, №7. - P. 727 - 734.
124. Brindicci C. Effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor on differential flow-exhaled nitric oxide in asthmatic patients and healthy volunteers / C. Brindicci, K. Ito, P.J. Barnes, S.A. Kharitonov // *Chest.* – 2007. - Vol. 132. – P. 581–588.
125. Chavez J.C. Expression of hypoxia-inducible factor-1a in the brain of rats during chronic hypoxia / J.C. Chavez, F. Agani, P. Pichiule et al. // *J. Appl. Physiol.* - 2000. - Vol. 89. - №5. - P. 1937-1942.
126. Chen V. Effect of hypoxia on myoglobin and antioxidant enzymes in rat myocardium / V. Chen, Z.N. Zhou. - *Exp. Clin. Cardiol.* - 1997. -Vol. 2 (3). -P 179-183.
127. Czyzyk-Krzeska M.F. Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia and hypercapnia / M.F. Czyzyk-Krzeska // *Respir. Physiol.* – 1997. – Vol. 110, № 2–3. - P. 99-111.
128. Duvall W. L. Endothelial dysfunction and antioxidants / W. L. Duvall // *Mt. Sinai J. Med.* - 2005. - Vol. 72, № 2. - P. 71 - 80.

129. Engelman D.T. Improved 4- and 6-hour myocardial preservation by hypoxic preconditioning / D.T. Engelman [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 122, № 9 (Suppl.). – P. II 417-II 422.
130. Fisher A.J. Effect of chronic hypoxia on capillary flow and hematocrit in rat skeletal muscle / A.J Fisher., N.W. Schrader, B. Klitzman // *Amer. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 362, № 2. – P. 1877-1883.
131. Giannella E. Ischemic preconditioning prevents the impairment of hypoxic coronary vasodilatation caused by ischemia/reperfusion: role of adenosine A₁/A₃ and bradykinin B₂ receptor activation / E. Giannella, H.C. Mochmann, R. Levi // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 81, №3 - P. 415.
132. Gibson G.J. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book / G.J. Gibson, R. Loddenkemper, Bo Lundbäck, Y. Sibille // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 559-563.
133. Hamlin M.J. Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes / M.J. Hamlin, J. Hellemans // *J. Sports Sci.* – 2007. - Vol. 25(4). – P. 431-441.
134. Hobbs A. Nitric oxide metabolism linked to sepsis / A. Hobbs // *J. Biol. Chemistry.* - 2012. - Vol. 18, № 3. - P. 721-729.
135. Knaus W.A. APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman // *Critical Care Med.* - 1985. - Vol. 13, 10. - P. 818-829.
136. Koegelenberg, C.F. Parapneumonic pleural effusion and empyema / C.F. Koegelenberg, A.H. Diaconi, C.T. Bolligeri // *Respiration.* - 2008. - Vol. 75, № 3.-P. 241-250.
137. Kourembanas S. Hypoxia and endothelial-smooth muscle cell interactions in the lung / S. Kourembanas, M. Bernfield // *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 11, № 4. – P. 373-374.

138. Light, R.W. Parapneumonic effusions and empyema / R.W. Light // *Proceedings of the American thoracic society*. - 2006. - Vol. 3, № 1. - P. 75 - 80.
139. Lin H. Effect of hypercapnia on distribution and activity of nitric oxide synthase in rat lung / H. Lin, Y. Cai // *Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao*. - 1999. - Vol. 19. - № 2. - P. 110-115.
140. Loddenkemper R. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? / R. Loddenkemper, G.J.Gibson, Y. Sibille // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 22. - P. 869-875.
141. Lou Y. Effect of hypoxia on the proliferation of retinal microvessel endothelial cells in culture / Y. Lou, J.C. Oberpriller, E.C. Carison // *The Anatomical Record*. - 1997. - Vol. 248. - P. 366-373.
142. Mehta D.J. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability / D.J. Mehta, A. B. Malik // *Physiol. Rev.* - 2007. - Vol. 86. - P. 279 - 367.
143. Mimura Y. Mechanisms of adaptation to hypoxia in energy metabolism in rats / Y. Mimura, K. Furuya // *J. Am. College Surg.* - 2005. - Vol. 181, № 5. - P. 437-443.
144. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimov // *Circulation*. - 2006. - Vol. 5. - P. 1124-1136.
145. Nici L. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation/Linda Nici, Claudio Donner, Emiel Wouters // *American journal of respiratory and critical care medicine*. - 2006. - VOL 173, P. 1390 - 1413.
146. Peltonen J. Cardiac output in hyperoxia, normoxia and hypoxia / J. Peltonen, H. Tikkonen, H. Rusco // *Med. Sci. Sport. Ex.* - 1999. - Vol. 31 (5). - P. 816-822.
147. Shaul P.W. Oxygen modulates nitric oxide production selectively in fetal pulmonary endothelial cells / P.W. Shaul, L.B. Wells // *Amer. J. Resp. Cell Mol. Biol.* - 1994. - Vol. 11, №4. - P. 432 - 438.

148. Terrados N. Is hypoxia a stimules for sithesis of oxidative ensimes and myoglobine / N. Terrados [et al.] // J. Appl. Physiol. - 1990. – Vol. 68 (6). - P. 69-72.
149. Vovc E. The antiarrhythmic effect of adaptation to intermittent hypoxia / E. Vovc // Folia-Med-Plovdiv. – 2008. - Vol. 40, № 3B (Suppl. 3). – P. 51-54.
150. Weissberg D. Treatment of Lung Abscess - from Hippocrates to Present / D. Weissberg //Adv Clin Exp Med.- 2010. – Vol. 19, № 5. - P. 551 – 554.
151. World Health Organization World and Europe Detailed Mortality Databases<http://data.euro.who.int/dmndb/> Date last accessed: June; 20: 2013.
152. World Health Organization. World Health Statistics 2011. Geneva, World Health Organization, 2011. http://www.who.int/entity/whosis/whostat/EN_WHS2011_Full.pdf Date last accessed: June; 20: 2013.
153. Zhang L. Adaptation of pharmacomechanical coupling of vascular smooth muscle to chronic hypoxia / L. Zhang. // Comp. Biochem. Physiol. And Mol. Integr. Physiol. – 1999. – Vol. 119, №3. – P. 661-667.
154. Zhang L. Mountain medicine / L. Zhang. – London: Crosby Lochwood Staples, 1998. – 376 p.