
Использование интервальной гипокситерапии

в лечении больных с хронической абдоминальной ишемией

Щупакова А. Н.

ВГМУ,
Витебск

Современная медицина проявляет все больший интерес к проблеме неспецифической резистентности и поисков ее стимуляции в здоровом и больном организме. Повышение компенсаторных резервов жизненно важных систем с помощью тренирующих воздействий средне- и высокогорной гипоксии оказалось перспективным методом в лечении и профилактике бронхиальной астмы, гипопластической и железодефицитной анемии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца [1]. Установлено, что нормобарическая тренировка, используемая на фоне медикаментозной терапии у больных с гастродуоденальными язвами, снижает выраженность общеклинических проявлений болезни, усиливает процессы репарации, улучшает микроциркуляцию [2]. Однако возможности использования интервальной гипокситерапии (ИГТ) в лечении больных с хронической абдоминальной ишемией (ХАИ) не определены. Прежде всего представляет интерес рассмотрение у больных с ХАИ феномена адаптации к прерывистой ишемии (прекондиционирование), сущность которого заключается в повышении выносливости к ишемии через некоторое время после эпизодов прерывистой ишемии [3, 4].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить возможность использования и степень эффективности интервальной гипокситерапии в лечении пациентов с ХАИ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено лечение и наблюдение 56 больных (28 мужчин, 28 женщин) хронической абдоминальной ишемией, обусловленной атеросклерозом в возрасте ($47,95 \pm 6,71$) года с длительностью заболевания ($3,81 \pm 1,94$) года. У всех больных имели место признаки ХАИ в стадии субкомпенсации. Диагноз ставился на основании общеклинического обследования, ультразвуковой эхоангиографии в В-режиме, доплерографии мезентериальных артерий, ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и колоноскопии с морфооценкой, биохимического анализа крови, копроцитогаммы. У больных ХАИ клинических проявлений атеросклероза других локализаций не было, по данным эхографии отсутствовали признаки атеросклеротического поражения сонных артерий, артерий нижних конечностей.

У 8 больных ХАИ сочеталась с артериальной гипертензией I степени, у 14 – II степени. У 15 человек была язва желудка, у 10 – язва двенадцатиперстной кишки, у 16 из них с нарушением моторно-эвакуаторной функции в виде дискинезии двенадцатиперстной кишки и дуоденогастрального рефлюкса. Все больные отмечали абдоминальный болевой синдром. Больные предъявляли жалобы на боли в животе без определенной локализации (11), в эпигастрии (16), в правом подреберье (10), в левом подреберье (7), вокруг пупка (12), в правой (7) и левой подвздошной области (8).

45 человек отмечали связь болей с приемом пищи, у 38 – боли возникали через 20–30 минут после приема пищи, у 5 – возникали ночью, у 22 – при физической нагрузке, у 10 – при эмоциональном возбуждении. 5 человек причину болей указать не смогли. Боли проходили после приема нитроглицерина у 22 больных, при опорожнении кишечника – у 6. У 22 человек боли были длительными, у 34 – кратковременными. Интенсивность болей как незначительную оценивало 26 человек, умеренную – 30.

У 20 (35,7 %) человек имелись функциональные нарушения моторно-эвакуаторной функции в виде дискинезии двенадцатиперстной кишки, дуоденогастрального рефлюкса I–II степени, клинически проявляющиеся появлением метеоризма, чувства переполнения после приема пищи, отрыжкой.

У 43 (76,8 %) пациентов было нарушено опорожнение кишечника, из них 20 (35,7 %) – указывали на склонность к запорам, 15 (26,8 %) – жаловались на периодические поносы, у 8 (14,3 %) – поносы чередовались с запорами.

По данным ФГДС язва локализовалась в следующих областях: задней стенки верхней трети тела желудка (1), большой кривизны верхней трети тела желудка (1), малой кривизны средней трети тела желудка (8), передней стенки средней трети тела желудка (4), задней стенки средней трети тела желудка (1), малой кривизны нижней трети тела желудка (2), задней стенки нижней трети тела желудка (2), малой кривизны антрального отдела желудка (2), передней стенки антрального отдела желудка (1), пилорического канала (2). Выявлена язва передней стенки (9), задней стенки (2), большой (1) и малой (1) кривиз-

ны луковицы двенадцатиперстной кишки. Множественность язв желудка обнаружена у 7 человек, двенадцатиперстной кишки – у 3. Диаметр язвы желудка до 1,0 см наблюдался в 10 случаях, 1,1–1,4 см – в 9, от 1,5 см и больше в 4, язвы двенадцатиперстной кишки до 0,5 см – в 3 случаях, от 0,6 до 0,9 см – в 5, от 1,0 см и больше – в 5. Произведена биопсия из краев язвы с последующим гистологическим исследованием биоптата. Обнаружено наличие фрагментов слизистой желудка (14), двенадцатиперстной кишки (9) с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией и склерозом подслизистого слоя, регенераторной гиперплазией эпителия желез. Инфицированность *Helicobacter Pylori* выявлена у 14 из 25 больных с гастродуоденальными язвами. Активность воспалительного процесса была выраженной у 3 больных, умеренной – у 10, у 12 – слабая. Воспаление было выраженным у 2 человек, умеренным – у 13, незначительным – у 10.

При морфологическом изучении структуры слизистой оболочки желудка у всех больных были обнаружены признаки атрофического процесса (у 64 % – диффузные, у 36 % – очаговые атрофические изменения), у 52 % – диффузный атрофический процесс в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

Методом простой рандомизации были сформированы две группы, которые были сопоставимы по исходным показателям – А и Б. Некоторые общие сведения о клинической характеристике больных представлены в таблице 1. Пациенты группы А прошли курс нормобарической гипокситерапии, группа Б являлась контрольной.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ХАИ исследуемой группы

Клиническая характеристика больных	Общая группа, n=56	группа А, n=28	группа Б, n=28
Вся группа (м/ж)	56 (28/28)	28 (13/15)	28 (15/13)
Средний возраст, лет	47,95±6,7 1	47,39±5,79	48,5±7,59
Длительность заболевания, лет	3,81±1,94	4,17±1,9	4,44±1,98
Артериальная гипертензия	17	9	8
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки	15/10	8/5	7/5
Хронические неспецифические заболевания легких	7	4	3

Все больные групп А и Б принимали антагонисты кальция (амлодипин) в дозе 5 мг 1 раз в сутки, ингибиторы АПФ (лизиноприл 5–10 мг) 1 раз в сутки. В случае наличия язв при консервативном лечении придерживались рекомендаций Маастрихтских соглашений 2000–2. В изучаемых группах больные не получали гипохолестеринемическую медикаментозную терапию, в том числе и статины.

Наблюдение проводилось в амбулаторных условиях. Оценка общего самочувствия и клинических проявлений ХАИ, исследование липидного состава сыворотки крови, оценка системы иммунитета, УЗИ артерий брюшной полости производились перед лечением, спустя 1, 3 и 6 месяцев после окончания курса ИГТ. ФГДС – перед началом лечения, через 14, 28 дней после начала лечения, спустя 1 месяц после окончания курса ИГТ, а также при необходимости (наличие клинических проявлений рецидива язвообразования, длительно незаживающие язвы).

В исследование не включали больных, недавно перенесших острые респираторные заболевания, бронхиты, пневмонии, а также больных с острым коронарным синдромом, перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, оперативные вмешательства менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости (атриовентрикулярная блокада II–III степени, фибрилляция предсердий, устойчивая желудочковая тахикардия, экстрасистолия высоких градаций), сердечной недостаточностью III–IV ФК, фракцией выброса левого желудочка менее 55 %, с пороками сердца, с аневризмой левого желудочка, с ОАНК, имеющие IV степень (стадия язвенно-некротических изменений конечностей) хронической ангинальной недостаточности (ХАН), артериальной гипертензией III степени, с хронической венозной недостаточностью, тромбозами и тромбозами, с печеночной и почечной недостаточностью, ревматизмом, системными заболеваниями соединительной ткани, с клиническими проявлениями заболеваний щитовидной железы, паренхиматозных поражений печени, почек, гематологическими и онкологическими заболеваниями, с семейной гиперлипидемией, лица, злоупотребляющие алкоголем.

Курс ИГТ проводили с помощью гипоксигатора «Био-Нова» – 204» (фирмы «Био-Нова»). При ИГТ использовали смесь с 10%-ным содержанием O_2 . Дыхание смесью проводили в интервальном режиме в положении больного сидя, через маску: периоды дыхания гипоксической смесью чередовали с периодами дыхания атмосферным воздухом. Суммарное время дыхания гипоксической смесью увеличивалось с каждой последующей процедурой за счет увеличения времени дыхания гипоксической смесью (общее время от 20 до 60 минут) и количества циклов (от 5 до 15). Для каждого пациента индивидуально с учетом результатов гипоксической пробы, стабилизации клинических проявлений заболевания подбирали оптимальный режим продолжительности цикла гипоксического воздействия, количество циклов во время сеанса. Такие изменения в режиме проводились с 1-го по 10-й день, а с 10-го дня до конца курса суммарное время дыхания гипоксической смесью не изменялось. Процедуры проводились 5–6 дней в неделю, курс состоял из 18–20 сеансов.

Всем больным было проведено исследование липидного состава сыворотки крови. Для лабораторного исследования использовалась сыворотка крови, полученная после 12-часового голодания. Для определения содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Cormau». В присутствии ионов марганца методом преципитации гепарином получали липопротеины высокой плотности и определяли содержание холестерина в них. Стандартными расчетными методами определяли количество холестерина низкой плотности (ХС ЛПНП).

Иммунологическое обследование включало количественную оценку популяций и субпопуляций лимфоцитов с применением моноклональных антител серии ИКО (МедБио Спектр). Определение сывороточных IgA, M, G проводили методом двойной радиальной иммуноинфузии по Манчини. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли на основе реакции преципитации ЦИК 3,5%-ным раствором полиэтиленгликоля.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ «Statistica 6.0». Использовался дискриминантный анализ. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для независимых выборок. При оценке эффективности лечения ХАИ использовались принципы оценки эффективности и безопасности лечения, рекомендованные К. Ю. Мараховским и Ю.Х. Мараховским [5]. Производился расчет Relative Risk Reduction (RRR) – уменьшение относительного риска – уменьшение неблагоприятного действия препарата (метода лечения), выраженное в отношении к неблагоприятному действию плацебо по формуле $(EER-CER)/CER$, где EER – (experimental event rate) экспериментальная (тестируемая) величина воздействия и CER – контрольная (в контроле, в группе плацебо) величина воздействия (CER – control event rate), ARR – absolute risk reduction (ARR) – оценивается актуальной арифметической разницы (пропорции или доли) между тестируемым препаратом и сравниваемым (плацебо, контроль), то есть $EER-CER$, NNT – число пациентов, которым необходимо провести специфическое лечение для конечного результата у одного пациента. Расчет относительного риска (ОР) (Relative risk) прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов производился по четырехпольной таблице сопряженности.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У абсолютного большинства больных группы А (25 человек (89,3 %)) после курса ИГТ наблюдался положительный клинический эффект.

В группе А уменьшение количества абдоминальных ангинозных приступов во время курса ИГТ наблюдалось у 20 (71,4 %) человек, через 3 месяца после его окончания – у 18 (64,3 %) больных, через 6 месяцев – у 16 (57,1 %). Антиангинальное действие ИГТ развивалось постепенно, достоверное уменьшение количества ангинозных приступов по сравнению с контролем отмечено к 15-20-му сеансу ИГТ ($5,04 \pm 1,53$ против $7,15 \pm 1,9$; $p=0,0001$), что свидетельствует в пользу того, что это было связано с развитием адаптации к гипоксии,

о тренирующем влиянии условий высокого уровня на организм больных, повышении эффективности использования кислорода для гемодинамического обеспечения пищевых и физических нагрузок. У 4 (14,3 %) человек количество абдоминальных ангинозных приступов не изменилось, 1 (3,6 %) больной отметил увеличение количества абдоминальных болевых приступов в день с 1–2-го до 4-го. В контрольной группе также отмечено уменьшение (недостоверное) количества абдоминальных ангинозных приступов на 20 %. Это отметили 9 (32,1 %) больных через 4 недели наблюдения, 6 (21,4 %) – через 3 месяца, 3 (10,7 %) – через 6 месяцев. Через 3 месяца после окончания курса ИГТ количество абдоминальных ангинозных приступов у больных с ХАИ группы А было достоверно ($p<0,05$) меньше их количества до начала курса (на 56 %). До начала курса их было $18,7 \pm 3,24$ в неделю, через 3 месяца – $10,5 \pm 1,91$. В контрольной группе соответственно $8,2 \pm 3,61$ и $15,3 \pm 2,86$.

В итоге у больных, прошедших курс ИГТ наблюдался положительный клинический эффект в виде уменьшения количества абдоминальных ангинозных приступов $RRR = -0,5789$, $ARR = -0,3929$, $NNT = 2,54$; в течение шести месяцев снижался риск возникновения рецидива симптоматики абдоминальной ишемии в виде абдоминального болевого синдрома: через 3 месяца $RRR = -0,5455$, $ARR = -0,4286$, $NNT = 2,33$, через шесть месяцев – $RRR = -0,5199$, $ARR = -0,4643$, $NNT = 2,15$.

Таким образом, важно отметить, что использование ИГТ положительно сказалось на динамике клинического течения болезни у 20 (71,4 %) больных ХАИ: достоверно уменьшилась частота и интенсивность приступов ХАИ, повысилась толерантность к пищевой нагрузке (относительный риск – 2,33; $p<0,05$). Это, вероятно, было обусловлено феноменом прекодиционирования. Фармакологическая имитация эффекта прекодиционирования была начата в работах J. Parat и продолжается в настоящее время [6]. Известно, что перед ангиопластикой применяют антагонисты аденозиновых рецепторов, а после применения глибенкламида доказано исчезновение эффекта прекодиционирования [7]. Известен диапазон адаптационных эффектов при феномене прекодиционирования у больных ИБС – ан-

тиангинальный эффект расхаживания (walking) известен со времен Гебердена, антиишемический эффект подтвержден электрокардиографическими данными, при повторных нагрузках с 10–30-минутным отдыхом отмечена тенденция к уменьшению сдвигов сегмента ST [8]. Считается, что в механизмах эффекта прекодиционирования принимает участие оксид азота, белки теплового шока, нарушение функции эндотелия, аденозин, тирозинкиназа, протеинкиназа и митохондриальные АТФ-чувствительные калиевые каналы [9, 10].

У 9 (81,8 %) из 11 больных группы А с гастродуоденальными язвами (8 – язва желудка, 5 – язва двенадцатиперстной кишки) к концу курса ИГТ эндоскопический контроль подтвердил их заживление. Сроки рубцевания язвы желудка составили ($21,7 \pm 3,1$) дня, язвы двенадцатиперстной кишки – ($20,12 \pm 2,8$) дня. Максимальные сроки рубцевания язвы (25–28 дней) были зарегистрированы у 4 пациентов с язвой желудка и у 1 больного с язвой двенадцатиперстной кишки. Во всех этих случаях язвенное поражение имело большие размеры (более 1 см), а у 3 человек – носило множественный характер. У 1 больного группы А заживление язвы желудка наступило после окончания курса ИГТ, срок рубцевания был более 36 дней. У данного больного имелись сочетанные стенозирующие атеросклеротические поражения непарных висцеральных артерий, язвенный дефект был «гигантским» (2–3 см), локализовался в средней трети тела желудка, на малой кривизне, в анамнезе были язвенные кровотечения. Заболевание носило хронический, непрерывно-рецидивирующий характер. При динамическом наблюдении больных группы А рецидивов гастродуоденальных язв в течение 6 месяцев зарегистрировано не было. Более быстрому заживлению язв у больных, получавших комбинированную терапию, включающую ИГТ вероятно способствовали следующие обстоятельства – это снижение кислото- и пепсинообразования в слизистой оболочке желудка, возникающее в ранний период адаптации к высокогорью и усиление защиты ишемизированной слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от аутоагрессивного воздействия пептического фактором, повышение ее регенераторных возможностей, так как графика этих органов

улучшается вследствие увеличения капилляризации слизистой желудочно-кишечного тракта, улучшения тканевого энергетического обмена, повышение мощности кислородной транспортной функции крови за счет повышения уровня гемоглобина и фильтруемости крови за счет изменения свойств эритроцитов и гранулоцитов (размеров, деформируемости, адгезивности) [11]. Учитывая, что движение крови в капиллярах органов пищеварения существенно отличаются от таковых в крупных кровеносных сосудах, в микрососудах их размеры соизмеримы с параметрами форменных элементов крови, и движение крови в них не может рассматриваться как перемещение сплошной жидкой среды, а зависит от соизмеримости размеров эритроцитов и структурных параметров капилляров. Изменение размеров, деформируемости, адгезивности эритроцитов под воздействием ИГТ может обуславливать ряд реологических феноменов и позитивно влиять на колебания потока крови в капиллярном русле желудка и двенадцатиперстной кишки.

В группе Б больных, не получавших комбинированного лечения, положительный клинический эффект от проводимого лечения в течение первого месяца наблюдения был достигнут только у 6 (50 %) человек. При этом у 9 из 12 больных с гастродуоденальным язвенным поражением (6 человек с язвой желудка, 4 – с язвой двенадцатиперстной кишки) полного заживления гастродуоденальных язв в первый месяц лечения достигнуто не было. У 4 из них язва имела размер до 1 см, у 6 – более 1 см. У 5 (17,9 %) человек в шестимесячный период наблюдения наблюдался рецидив гастродуоденальных язв (у 2 человек – через три месяца, у 2 – через шесть месяцев). В среднем сроки рубцевания гастродуоденальных язв у больных группы Б были более длительными, чем у больных группы А, и составили: – язвы желудка – ($27,83 \pm 3,4$) дня ($p=0,001$), язвы двенадцатиперстной кишки – ($25,92 \pm 2,73$) дня ($p=0,002$).

Таким образом, эффективность ИГТ у больных ХАИ с гастродуоденальными язвами оказалась высокой, на момент окончания курса ИГТ – RRR = -0,7574, ARR = -0,5681, NNT = 1,76, в течение 6 месяцев – RRR = -0,5582, ARR = -0,3257, NNT = 3,07.

У 11 (39,3 %) человек группы А и 9 (32,1 %) человек группы Б до начала лечения имели функциональные нарушения моторно-эвакуаторной функции в виде дискинезии двенадцатиперстной кишки, дуоденогастрального рефлюкса I–II степени, клинически проявляющиеся появлением метеоризма, чувства переполнения после приема пищи, отрыжкой. У 10 (35,7 %) человек группы А к концу курса ИГТ произошла нормализация. Стойкий эффект нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка, двенадцатиперстной кишки сохранялся на протяжении 3 месяцев у 9 (32 %) больных 6 месяцев – у 4 (14,3 %). В группе Б исчезновение данных симптомов наблюдалось только у 5 (17,9 %) человек, сохранялось на протяжении трех месяцев – у 2 (7,1 %), шести – у 1 (3,6 %) человека. Эффективность лечения оказалась высокой, на момент окончания курса ИГТ RRR = -0,7954, ARR = -0,3535, NNT = 2,83, через три месяца после окончания курса – RRR = -0,8831, ARR = -0,6869, NNT = 1,45, через шесть месяцев – RRR = -0,4885, ARR = -0,4344, NNT = 2,30.

У 23 (82,1 %) пациентов группы А, у 21 (75 %) группы Б было нарушено опорожнение кишечника, из них по 10 человек указывало на склонность к запорам, соответственно 9 и 7 человек жаловались на периодические поносы. У 4 (14,3 %) человек из группы А и у 4 (14,3 %) из группы Б – поносы чередовались с запорами. К концу курса ИГТ 17 (73,9 %) пациента группы А из 23 человек, имевших функциональные нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника, отметили нормализацию опорожнения кишечника, эффективность лечения оказалась высокой RRR = -0,657 6, ARR = -0,501, NNT =

1,99. Особенно быстрый эффект, уже на 2-й неделе курса ИГТ, отмечали пациенты, страдающие поносами (6 человек из 9), и те (3 из 4), у которых поносы чередовались с запорами. Это вероятно, связано с тем, что ранний период адаптации к высокогорью может сопровождаться угнетением двигательной функции пищеварительного аппарата, ослаблением перистальтики кишечника [113]. Стойкий эффект нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника сохранялся на протяжении трех месяцев у 15 (53,6 %) больных, прошедших курс ИГТ и у 3 (10,7 %) контрольной группы (RRR = -0,57 96, ARR = -0,5094, NNT = 1,96), шести месяцев – у 15 (53,6 %) и у 2 (7,1 %) контрольной группы (RRR = -0,4232, ARR = -0,383, NNT = 2,61).

Нормализация моторно-эвакуаторной функции, возможно, была связана с изменениями в гладкой мускулатуре. Известно, что адаптация к гипоксии сопровождается увеличением капилляризации, количества митохондрий и миоглобина в мышцах, повышением мощности кислородной транспортной функции крови, а это, можно предположить, ведет к улучшению снабжения кислородом гладких мышц и его использованию ими [113]. В результате может уменьшиться запрос гладких мышц к доставке кислорода при пищевой нагрузке.

У 52 (92,9 %) больных с ХАИ было зарегистрировано нарушение функции липидтранспортной системы. У 45 (80,4 %) человек обнаружено повышение содержания ОХС, у 50 (89,3 %) была гипербетакхолестеринемия, у 39 (69,6 %) – гипертриглицеридемия, у 29 (51,8 %) – гипоальфахолестеринемия.

Таблица 2

Динамика уровня липидов сыворотки крови, МДА больных группы А (М±δ)

Показатель, ммоль/л	Исходный уровень	По окончании курса	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
МДА, мкмоль/л	7,46±2,59	5,04±1,30*	5,42±1,36*	6,06±1,62*	6,13±1,63*
ОХС, ммоль/л	6,23±0,83	5,41±0,48*	5,63±0,68*	5,73±0,86*	5,78±0,80*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,19	1,29±0,15*	1,26±0,12*	1,27±0,15*	1,25±0,16
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,94±0,76	3,32±0,41*	3,43±0,46*	3,53±0,43*	3,58±0,44*
ТГ, ммоль/л	2,63±1,05	1,73±0,41*	2,04±0,69*	2,03±0,82*	2,05±0,74*

Примечание. * – p<0,05 в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 3

Динамика уровня липидов, МДА сыворотки крови в группе Б (М±δ)

Показатель, ммоль/л	Исходный уровень	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
МДА, мкМоль/л	7,39±2,56	7,17±2,38	7,05±2,34	7,12±2,20
ОХС, ммоль/л	6,16±0,96	6,04±0,85	5,99±0,83	6,0±0,81
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,19	1,14±0,17	1,15±0,17	1,16±0,17
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,90±0,81	3,85±0,84	3,80±0,87	3,81±0,83
ТГ, ммоль/л	2,46±1,60	2,29±1,39	2,25±1,41	2,24±1,33

Анализ липидного спектра сыворотки крови в процессе наблюдения за больными с ХАИ в течение 6 месяцев показал, что в группе А больных, отмечались положительные изменения исследуемых липидных показателей, которые сохранялись на протяжении 6 месяцев (таблица 2). Общей тенденцией было более активное включение в обмен липидов. Уровень ЛПНП, который, как правило, содержит в своем составе важнейшие энергетические (неэстерифицированные жирные кислоты) и пластические (холестерин, фосфолипиды) компоненты, снижался в сравнении с первоначальным уровнем ХС ЛПНП (с $(3,94 \pm 0,99)$ ммоль/л до $(3,32 \pm 0,41)$ ммоль/л после курса ИГТ, $p < 0,05$). Однонаправленные изменения регистрировались при анализе уровня ТГ ($(2,63 \pm 1,57)$ ммоль/л и $(1,73 \pm 0,41)$ ммоль/л до и после курса ИГТ, $p < 0,05$). В целом в группе А снижение триглицеридов отмечено в 19 (67,9 %) случаев, а увеличение в 7 (28 %). Тенденция к снижению была отмечена в концентрации ОХС ($(6,23 \pm 0,83)$ ммоль/л и $(5,41 \pm 0,48)$ ммоль/л до и после курса ИГТ; $p < 0,05$). При анализе причин разнонаправленных реакций – увеличение или уменьшение липидных фракций – обнаружено, что снижение их отмечалось при сравнительно высоком исходном уровне ($(7,10 \pm 0,33)$ ммоль/л), а увеличение регистрировалось у тех пациентов, первоначальные значения которых были ближе к нижней границе нормы ($(4,2 \pm 0,69)$ ммоль/л). Данная тенденция сохранялась в течение 6 месяцев. у больных группы Б, не прошедших комбинированного лечения с использованием ИГТ, существенных изменений в липидном профиле сыворотки крови обнаружено не было (таблица 3).

Таким образом, итогом метаболической перестройки, вероятно, стало увеличение вклада липидов организма в обеспечение жизнедеятельности и поддержание гомеостаза в условиях адаптации к гипоксическому воздействию.

Известно, что ключевую роль в возникновении атеросклероза наряду с дислипидопroteinемией играет перекисное окисление липидов (ПОЛ). Накопление продуктов окисления липидов в стенке артерий является характерным признаком заболевания. Считается, что следствием активации процессов ПОЛ является нарушение процессов газообмена на тканевом и клеточном уровне, повреждение продуктами липопероксидации биомембран гладкомышечных клеток сосудов [12].

Процессы перекисного окисления липидов у больных ХАИ оказались активированы, что проявлялось большим накоплением его конечных продуктов, в частности МДА ($(7,43 \pm 2,58)$ мкМоль/л), чем в контрольной группе ($(4,38 \pm 1,64)$ мкМоль/л). Это было наиболее выражено у больных с быстрым прогрессированием ХАИ ($(7,54 \pm 3,69)$ мкМоль/л), при наличии гемодинамически значимых стенозов брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей ($(8,61 \pm 3,31)$ мкМоль/л).

Данные детального биохимического анализа свидетельствовали о том, что накопление в плазме МДА как конечного продукта ПОЛ было в тесной взаимосвязи с повышением уровня ТГ. Прирост МДА на 169,6 % сочетался с повышением уровня ТГ на 67,9 %. При проведении непараметрического корреляционного анализа Спирмента было установлено, что у больных группы А при динамическом шестимесячном наблюдении имеется связь между концентрацией ТГ и МДА

$r=0,55$, $r=0,00001$. Как известно повышенное содержание в плазме ТГ ведет к тому, что изменение направления транспорта эфиров ХС с ЛПВП изменяется от ЛПНП к ЛПОНП. Обогащенные триглицеридами ЛПОНП, являются аномальными, на всех этапах катаболизма. Они характеризуются модификацией аполипротеина Е, снижающей сродство их ремнант к рецепторам гепатоцитов, которые на 50 % обеспечивают их удаление из крови, являются источником мелких плотных частиц ЛПНП, обладающих высокой уязвимостью по отношению к ПОЛ, а также обуславливают уменьшение содержания в крови атерогенной фракции ЛПВП3. Все это объясняет наличие взаимосвязи между уровнем ТГ в плазме и уровнем МДА у больных ХАИ.

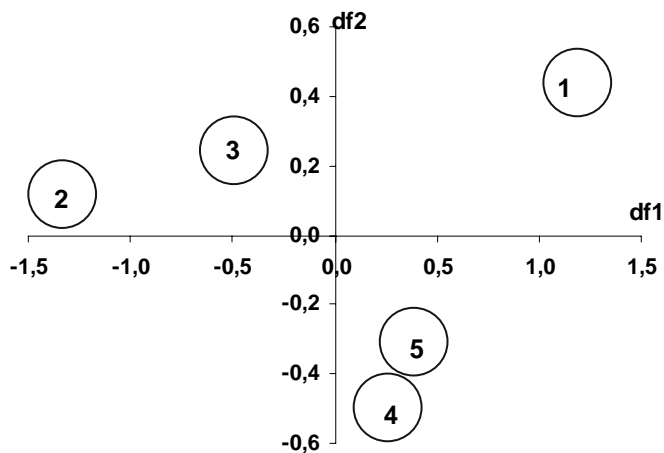
Таким образом, в ответ на прерывистую гипоксию уменьшается уровень свободно-радикального окисления липидов, что ведет к уменьшению количества модифицируемых липопротеинов, а следовательно уменьшается количество ХС ЛПНП, триглицеридов.

Для подтверждения полученных данных с целью детальной оценки различий холесте-

ринового профиля сыворотки крови больных в течение динамического наблюдения использован дискриминантный анализ.

Методом главных компонент было определено, что в качестве классифицирующих признаков для разделения холестеринового профиля обследованных больных с ХАИ следует взять все показатели, за исключением ХС ЛПНП по первой дискриминантной функции (df_1) и ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, МДА по второй дискриминантной функции (df_2) (рисунок 1).

По df_1 можно было выделить четыре обособленные группы холестеринового профиля сыворотки крови: 1) группа, включившая показатели холестеринового профиля больных с ХАИ до курса ИГТ (первая группа); 2) общая группа, объединившая показатели холестеринового профиля сыворотки крови больных ХАИ после окончания курса ИГТ (вторая группа); 3) показатели холестеринового профиля больных ХАИ через месяц после окончания курса ИГТ (третья группа); 4) общая группа, объединившая показатели



$$df_1 = 0,748 - 0,840 \times (\text{ХС ЛПВП}) + 0,699 \times (\text{ОХС}) + 0,660 \times (\text{МДА}) - 0,403 \times (\text{ХС ЛПОНП})$$

$$df_2 = 1,367 + 1,546 \times (\text{ХС ЛПОНП}) - 1,277 \times (\text{МДА}) - 0,108 \times (\text{ОХС}) - 0,101 \times (\text{ХС ЛПВП})$$

Рисунок 1
Средние значения дискриминантных функций по холестериновому профилю больных с ХАИ группы А

Таблица 4
Показатели иммунного статуса у больных с ХАИ группы А

Показатель	Исходный уровень, (M±δ)	По окончании курса, (M±δ)	Через 3 месяца (M±δ)	Через 6 месяцев, (M±δ)
Т-лимфоциты (Е-РОК), %	63,54±4,13	61,54±2,30*	60,96±2,72*	60,93±2,87*
Т-лимфоциты активные, %	30,54±4,98	27,54±2,01*	27,14±2,39*	27,11±2,15*
Т-хелперы, %	36,39±3,17	38,64±2,54*	38,25±1,90*	37,86±2,01*
Т-супрессоры, %	27,14±3,74	22,89±2,12*	22,68±2,13*	23,07±1,81*
В-лимфоциты CD20, %	16,54±2,36	13,21±2,20*	13,79±2,40*	14,04±2,31*
Ig G, г/л	14,12±4,17	14,2±4,05	13,97±4,03	14,13±3,97
Ig A, г/л	2,67±0,60	2,72±0,55	2,68±0,58	2,58±0,60
Ig M, г/л	1,58±0,63	1,61±0,62	1,56±0,64	1,64±0,65
ЦИК усл. ед.	79,68±13,75	63,86±16,54*	66,86±16,58*	66,86±16,86*

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем.

холестеринового профиля сыворотки крови больных через три и шесть месяцев после курса ИГТ (четвертая, пятая группы).

По df_2 можно было выделить три обособленные группы холестеринного профиля сыворотки крови: 1) группа, включившая показатели холестеринного профиля больных с ХАИ до курса ИГТ (первая группа); 2) общая группа, объединившая показатели холестеринного профиля сыворотки крови больных после окончания курса ИГТ (вторая группа) и показатели холестеринного профиля больных ХАИ через месяц после окончания курса ИГТ (третья группа); 3) общая группа, объединившая показатели холестеринного профиля сыворотки крови больных через три и шесть месяцев после курса ИГТ (четвертая, пятая группы).

Результаты дискриминантного анализа свидетельствуют о том, что между показателями холестеринного профиля сыворотки крови лиц, прошедших курс ИГТ в процессе шестимесячного наблюдения были отличия по уровню ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, МДА до курса ИГТ (обозначено цифрой (1)), после курса (2) и спустя один (3), три–шесть (4,5) месяцев (см. рисунок 1). Наименьшие отличия показателей холестеринного профиля сыворотки крови по уровню ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, МДА были у больных через три и шесть месяцев после окончания курса ИГТ. Различий холестеринного профиля сыворотки крови у больных, не прошедших курс ИГТ в процессе динамического наблюдения с использованием дискриминантного анализа обнаружено не было. В целом в группе А,

Таблица 5
Показатели иммунного статуса у больных с ХАИ группы А

Показатель	Исходный уровень, (M±δ)	Через 1 месяц, (M±δ)	Через 3 месяца, (M±δ)	Через 6 месяцев, (M±δ)
Т-лимфоциты (Е-РОК), %	63,18±4,19	62,04±3,84	62,43±3,65	62,11±3,94
Т-лимфоциты активные, %	29,54±3,72	28,61±3,55	28,61±3,55	29,14±3,56
Т-хелперы, %	38,07±3,55	37,46±3,10	38,11±3,34	38,04±3,51
Т-супрессоры, %	25,11±3,98	24,57±2,67	24,32±2,93	24,07±2,78
В-лимфоциты CD20, %	15,61±2,02	15,29±1,72	15,29±2,08	15,61±2,02
Ig G, г/л	14,03±3,39	14,24±3,89	14,39±4,11	14,22±3,90
Ig A, г/л	2,63±0,70	2,72±0,55	2,60±0,55	2,58±0,59
Ig M, г/л	1,63±0,61	1,67±0,66	1,57±0,63	1,68±0,66
ЦИК усл. ед.	71,25±17,78	69,96±18,67	70,43±18,30	71,04±17,83

нормализация холестерина профиля сыворотки крови была достигнута у 13 (50 %) человек, в группе В – только у 3 (11,5 %). Эффективность лечения оказалась высокой RRR = -0,66, ARR = -0,357, NNT = 2,80.

В таблицах 4, 5 приведены показатели иммунного статуса обследованных больных с ХАИ. Из представленных данных следует, что в процессе лечения у больных группы А, получавших комбинированное лечение, достоверно снизилось содержание Т-лимфоцитов ((63,54±4,13) % и (61,54±2,30) % до и после курса ИГТ, $p < 0,03$) и уменьшилось количество В-лимфоцитов CD20 ((16,54±2,36) % и (13,21±2,20) % до и после курса ИГТ, $p < 0,0001$). При использовании методики розеткообразования у больных, прошедших курс ИГТ, отмечалось увеличение Т-хелперов по сравнению с исходным уровнем ((36,39±3,17) % и (38,64±2,54) % до и после курса ИГТ; $p < 0,05$), уменьшение количества Т-лимфоцитов активных ((30,54±4,98) % и (27,54±2,01) % до и после курса ИГТ; $p < 0,05$), Т-супрессоров ((27,14±3,74) % и (22,89±2,12) % до и после курса ИГТ; $p < 0,001$), что свидетельствует о сенсибилизации организма. Выявлено достоверное уменьшение в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов ((79,68±13,75) усл. ед. и (63,86±16,54) усл. ед. до и после курса ИГТ; $p < 0,05$). В контрольной группе больных ХАИ содержание Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, ЦИК существенно не изменялись ($p < 0,05$). По уровню Ig G, Ig A, Ig M достоверных отличий в обеих группах не получено. В целом гипоксическая тренировка у больных с ХАИ способствовала нормализации иммунного статуса у 17 (65,4 %) больных с ХАИ, вызывая торможение гуморальных иммунных реакций, снижение количества CD20-В-клеток, перераспределение субпопуляции Т-лимфоцитов в сторону увеличения Т-хелперов. Эффективность лечения в сравнении с группой В, где нормализация иммунного статуса была достигнута только у 5 (19,2 %) человек, оказалась высокой RRR = -0,522, ARR = -0,429, NNT = 2,33.

Приведенные данные доказывают возможность использования интервальной гипокситерапии в комплексном лечении больных с хронической абдоминальной ишемией в стадии субкомпенсации.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что интервальная гипокситерапия у больных с хронической абдоминальной ишемией в стадии субкомпенсации обладает благоприятными клиническими эффектами.

У больных, прошедших курс ИГТ, наблюдалось уменьшение количества абдоминальных ангинозных приступов RRR = -0,5789, ARR = -0,3929, NNT = 2,54, в течение шести месяцев снижался риск возникновения рецидива симптоматики абдоминальной ишемии в виде абдоминального болевого синдрома: через 3 месяца RRR = -0,5455, ARR = -0,4286, NNT = 2,33, через шесть месяцев – RRR = -0,5199, ARR = -0,4643, NNT = 2,15, возникала нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника в 73,9 % (RRR = -0,657 6, ARR = -0,501, NNT = 1,99).

Адаптация к гипоксии у больных с ХАИ способствовала нормализации иммунного статуса у 65,4 % больных с ХАИ, вызывая торможение гуморальных иммунных реакций, снижение количества CD20-В-клеток, перераспределение субпопуляции Т-лимфоцитов в сторону увеличения Т-хелперов (RRR = -0,522, ARR = -0,429, NNT = 2,33), что сопровождалась снижением содержания Т-лимфоцитов общих (с (63,54±4,13) % до (61,54±2,30) %, $p < 0,05$), уменьшением количества В-лимфоцитов CD20 (с (16,54±2,36) % до (13,21±2,20) %, $p < 0,05$), увеличением Т-хелперов (с (36,39±3,17) % до (38,64±2,54) %, $p < 0,05$).

После курса ИГТ возникают антиатерогенные изменения в сыворотке крови в виде снижения уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, МДА (RRR = -0,66, ARR = -0,357, NNT = 2,80). По результатам дискриминантного анализа имеются значительные отличия холестерина профиля сыворотки крови больных до и после курса интервальной гипокситерапии по уровню ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, МДА ((df1 = 0,748 - 0,840 × (ХС ЛПВП) + 0,699 × (ОХС) + 0,660 × (МДА) - 0,403 × (ХС ЛПОНП); df2=1,367 + 1,546 × (ХС ЛПОНП) - 1,27 7 × (МДА) - 0,108 × (ОХС) - 0,101 × (ХС ЛПВП)), сохраняющиеся на протяжении 6 месяцев.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Изменение структуры слизистой оболочки желудка при хроническом нарушении висцерального кровообращения / Ш. И. Каримов [и др.] // Хирургия. – 1989. – № 3. – С. 73–78.
2. Kuznecov, V. I. Stress-induced stomach peptic ulceration treatment with udaptation to periodic hypoxia / V. I. Kuznecov, N. E. Fedorov, V. T. Valui // Pathophysiology. – 1998. – Vol.5. – 277 p.
3. Сидоренко, Г. И. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекондиционирования) / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова, Ю. П. Островский // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 19–24.
4. Nacano, A. Ischemic preconditioning. From basic mechanism to clinical applications / A. Nacano, M. V. Cohen, J. M. Downey // Pharmacol Ther. – 2000. – Vol. 86. – P. 263–275.
5. Мараховский К. Ю. Принципы оценки эффективности и безопасности медикаментозного лечения / К. Ю. Мараховский, Ю. Х. Мараховский // Рецепт. – 2006. – № 1. – С. 41–47.
6. Parrat, J. R. Possibilities for the pharmacological exploitation of ischemic preconditioning / J. R. Parrat // J Mol Cel cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 991–1000.
7. Oupie, L. H. Preconditioning and metabolic antiischemic agents / L. H. Oupie // Europ. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1850–1854.
8. Opasich, C. Reproducibility of the 6-min walking test / C. Opasich, G. D. Pinna, S. Mazza // Am J Cardiol. – 1998 – Vol. 91. – P. 1497 -1500.
9. Baxter, G.F. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium. // Cardiovasc. Res – 2002. – Vol. 55. – № 3 – P. 483–494.
10. Classic ischemic but not pharmacologic preconditioning abrogated following genetic ablation of the TNF α gene. rat myocardium / R.M. Smith [et al.] // Cardiovasc Res. – 2002. – Vol. 55. № 3 – P. 553–560.
11. Kuznecov, V. I. Stress-induced stomach peptic ulceration treatment with udaptation to periodic hypoxia / V.I., Kuznecov, N.E. Fedorov, V.T. Valui // Pathophysiology. – 1998. – Vol.5. – 277 p.
12. Бобров, В. А. Состояние перекисного окисления липидов мембран и антиоксидантные особенности на различных стадиях формирования гипертонического сердца / В. А. Бобров, С. Н. Поливода // Кардиология. – 1992. – № 3. – С. 42–44.