

2. База данных «Здоровье для всех» [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2009. — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/hfadb>. — Дата доступа: 10.06.2009.
3. Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2003. — № 8. — С. 4–9.
4. Верещагин, Н. В. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 221–225.
5. Скороход, А. А. Инфаркт мозга: этиология и патогенез / А. А. Скороход, А. В. Борисов // Мед. журн. — 2006. — № 4. — С. 19–21.
6. Lang, J. T. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? / J. T. Lang, L. D. McCullough // Journal Translational Medicine. — 2008. — Vol. 6. — P. 33–43.
7. Механизм повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / В. И. Гусев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 5. — С. 55–60.
8. Гусев, В. И. Ишемия головного мозга / В. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 325 с.
9. Скворцова, В. И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2001. — Вып. 2. — С. 12–18.
10. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2003. — Вып. 9. — С. 20–22.
11. Владимирская, Е. Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 35–40.
12. Новиков, В. С. Программированная клеточная гибель / В. С. Новиков. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
13. Церебральная ишемия и апоптоз / М. М. Одинак [и др.] // Сб. науч. тр. — СПб.: Военно-медицинская академия, 1998. — Т. 246: Физиологические и клинические проблемы апоптоза. — С. 184–196.
14. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicologic Pathology. — 2007. — Vol. 35, № 4. — P. 495–516.
15. Cell death modalities: classification and pathophysiological implication / L. Galluzzi [et al.] // Cell Death and Differentiation. — 2007. — № 14. — P. 1237–1266.
16. Reperfusion differentially induces caspase-3 activation / C. Manabat [et al.] // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 1. — P. 207–213.
17. Кудрин, А. В. Микроэлементы в неврологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
18. Metallothionein in the central nervous system: roles in protection, regeneration and cognition / A. K. West [et al.] // Neurotoxicology. — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 488–502.
19. Эффективность церебромедина при лечении больных мозговым инсультом / Г. К. Недзьведь [и др.] // Сб. науч. тр. / НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. — Мн.: Белорусская наука, 2003. — Вып. 5: Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. — С. 101–107.
20. Улубиев, М. А. Изменения микроэлементов при ишемическом инсульте / М. А. Улубиев, А. Г. Маликова // Журн. неврологии и психиатрии: прил. к журналу Инсульт. — 2007. — Вып. 20. — С. 37–42.
21. Маликова, А. Г. Изменения спектра микроэлементов при геморрагическом инсульте / А. Г. Маликова, Н. М. Улубиев // Журн. неврологии и психиатрии. — 2008. — № 3. — С. 76–79.
22. Galasso, S. L. The role of the zinc in cerebral ischemia / S. L. Galasso, R. H. Dyck // Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 7/8. — P. 380–387.
23. Evidence for a protective role of metallothionein-1 in focal cerebral ischemia / M. v. L. Compagne [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1999. — Vol. 96, № 22. — P. 12870–12875.
24. Intracellular zinc release, 12-lipoxygenase activation and MAPK dependent neuronal and oligodendroglial death / Y. Zang [et al.] // Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 7/8. — P. 350–355.
25. Baird, S. K. Metallothionein protects against oxidative stress induced lysosomal destabilization / S. K. Baird, T. Kurz, U. T. Brunk // Biochemical Journal. — 2006. — Vol. 394. — P. 275–283.
26. Turtzo, L. Ch. Sex differences in stroke / L. Ch. Turtzo, L. D. McCullough // Cerebrovascular Diseases. — 2008. — Vol. 26, № 5. — P. 462–474.
27. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, outcomes / M. J. Reeves [et al.] // Lancet Neurology. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P. 915–926.
28. Bath, Ph. M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis / Ph. M.W. Bath, L. J. Gray // British Medical Journal. — 2005. — Vol. 330, № 7487. — P. 342–345.
29. Sex differences in caspase activation after experimental stroke / F. Liu [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40, № 5. — P. 1842–1848.
30. Hurn, P. D. Adult or perinatal brain injury. Does sex matter? / P. D. Hurn, S. J. Vannucci, H. Hagberg // Stroke. — 2004. — Vol. 36. — P. 193–195.

Поступила 01.09.2009

УДК 615.835.3

ЛЕЧЕБНЫЙ КИСЛОРОД: ОТ ФИЗИОЛОГИИ К ПРЕДПОСЫЛКАМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПЕРОКСИИ В РЕЖИМАХ «МАЛЫХ ДОЗ» В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

Применение гипербарической оксигенации является патофизиологически обоснованным при лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза. Использование ГБО в «малых» (0,02–0,03 МПа) режимах при ИБС имеет значимое преимущество перед «большими» (0,25–0,3 МПа) режимами гипероксии.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, ишемическая болезнь сердца, «малые» и «высокие» режимы гипероксии.

THE TREATMENT OXYGEN: FROM PHYSIOLOGY DO THE APPLICATION OF THE HYPEROXII IN THE «LITTLE» DOSES IN THE CLINICAL MEDICINE (REFERENCES REVIEW)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardial Dinspensary

HBO is pathophysiology based method in the medical treatment of the ischemical cardiovascular diseases. The application of the HBO in the «little» regimes in the ischemical disease of the card has important advantage in comparison with «high» regimes hyperoxii.

Key words: hyperbaric oxygenation, ischemic disease of the heart, «little» and «high» regimes hyperoxii.

Введение

На сегодняшний день уникальность всей живой и неживой природы напрямую связана с присутствием в окружающей среде кислорода (O_2) как химического и фармакологического агента. Длительный период эволюции нашей планеты связан с периодами нехватки его продукции и скачками его избытка до формирования атмосферы. И если живые существа адаптируются к его недостатку, классический пример — беременность и гипоксия плода, то изучение воздействия избытка последнего возможно лишь в специфических замкнутых пространствах (барокамерах) [20, 21].

Целью исследования явилась необходимость изучения продвижения O_2 от альвеол к клеткам в естественных условиях и различных режимах («малых» и «высоких» доз) гипероксии, создаваемых при гипербарической оксигенации — ГБО с избыточным давлением одного газа — O_2 .

Роль кислорода в обменных процессах

Снабжение организма O_2 в достаточном количестве — основное условие его нормальной жизнедеятельности. Протекающие с его участием обменные процессы являются основным источником потребляемой организмом энергии.

Возникновение на Земле высокоорганизованной жизни и дальнейший процесс эволюции связан с накоплением в атмосфере земли достаточного количества O_2 для осуществления процессов биологического окисления. В результате этого появились новые виды животных организмов, у которых для получения энергии появились процессы аэробного окисления, в энергетическом отношении в десятки раз более выгодного, чем анаэробное окисление. O_2 — наиболее распространенный химический элемент в природе. Большая масса O_2 находится в связанном состоянии: в воде — 85,82 %, в человеческом теле — около 65 % [8, 13].

O_2 был открыт XVII веке независимыми учеными (Карл Вильгельм Шееле и Джозеф Пристли). В 1775 г. Лоран Лавуазье установил участие O_2 в горении. Дальнейшие исследования И. М. Сеченова, Barcroft, Haldane показали исключительную роль O_2 в процессах жизнедеятельности [13].

В основе дыхания лежит газообмен между окружающей средой и тканями тела. Прежде чем молекулы O_2 столкнутся в митохондриях клеток с потоком электронов, им предстоит преодолеть каскад давления. При атмосферном давлении 760 мм рт. ст. парциальное давление кислорода (pO_2) воздуха составляет 159 мм рт. ст., в альвеолах падает до 100–110 мм рт. ст., в артериях равно 85–105 мм рт. ст., в венах — 20–60 мм рт. ст. В тканях эта величина 20–45 мм рт. ст., в клетках — 8–10 мм рт. ст., а в митохондриях — 6–8 мм рт. ст. [12].

Транспорт кислорода

Поступление и транспорт O_2 к тканям зависят не только от физиологических возможностей организма, но и от некоторых физических законов, определяющих поведение газов в пространстве и их растворение в жидкостях. Исходя из того, что парциальное давление каждого газа в смеси прямо пропорционально процентному содержанию этого газа и общему давлению, в атмосферном воздухе при давлении 760 мм рт. ст. парциальное давление кислорода будет равно $0,21 \times 760 = 159$ мм рт. ст. Следует отметить, что именно pO_2 является определяющей величиной его поступления в легкие [8].

Переход O_2 из альвеол в эритроциты происходит через несколько слоев: альвеолярную мембрану, интерстициальную жидкость, стенку капилляра, слой плазмы, мембрану эритроцитов. Поэтому диффузия O_2 в определенной степени зависит от функционального состояния альвеолярно-капиллярной мембраны, толщина которой в норме 0,004 мм. Физической величиной, определяющей процесс диффузии из легких в кровь, является разность парциальных давлений O_2 по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны. В альвеолярном воздухе pO_2 несколько больше 100 мм рт. ст., в венозной крови — около 40 мм рт. ст. Благодаря разнице в парциальном давлении и происходит диффузия O_2 в кровь, а затем соединение его с гемоглобином (Hb). Присутствие Hb ускоряет диффузию O_2 через полупроницаемую мембрану. Период оксигенации Hb составляет примерно 0,003 с, а дезоксигенации — 0.003 с.

Таким образом, в крови O_2 находится в двух состояниях — физически растворенный в жидкой части и связанный с Hb. Содержание и насыщение крови O_2 выражаются следующим образом:

1. Насыщение O_2 крови или парциальное давление его, выражается в мм рт. ст.

2. Насыщение Hb O_2 выражается в процентах и отражает отношение Hb, связанного с O_2 (оксиHb), к сумме восстановленного и связанного Hb:

$$\frac{HbO_2}{Hb + HbO_2} \times 100$$

3. Кислородная емкость крови (количество O_2 , связываемого гемоглобином при 100 % его насыщении) выражается в объемных процентах.

4. Содержание O_2 в крови выражается в объемных процентах и отражает количество O_2 , находящегося в данный момент в связи с Hb и растворенного в жидкой части крови, данные приведены в таблице 1.

Величина физически растворенного O_2 определяется парциальным давлением и коэффициентом растворимости Бунсена. При температуре 37 °C значение последнего равно 0,0214 мл на 1 мл плазмы, а при добавлении O_2 , раство-

ренного в жидкой части эритроцита, равного 0,00216 мл, при кислородной емкости 20 об. %, составит 0,0236 мл O₂ на 1 мл крови при 760 мм рт. ст. В 100 мл крови будет соответ-

венно содержаться 2,36 мл O₂ при 760 мм рт. ст., а при обычно имеющемся в артериальной крови Pa O₂ 100 мм рт. ст. — 0,3 мл, или 0,3 об. %. В 5 л крови будет растворено 15 мл O₂.

Таблица 1 — Показатели содержания кислорода, его парциального давления в крови человека

Параметры	Артериальная кровь	Венозная кровь
Парциальное давление, мм рт. ст.	95	40
Количество O ₂ в растворе, об. %	0,3	0,12
Количество O ₂ , связанного с гемоглобином	20,0	15,4
Общее количество, об. %	20,3	15,5
Кислородная емкость, об. %	20,6	20,6
Оксигемоглобин, %	97	75

Известно, что 1г Hb присоединяет 1,34 мл O₂ (константа Гюфнера). При содержании 15 г Hb в 100 мл крови будет связываться около 20 мл O₂, или 20 об.%, а в 5 л крови будет содержаться около 1000 мл O₂.

В крови находится 95–97 % оксигемоглобина, поэтому дальнейшее увеличение доставки O₂, переносимого Hb, ограничивается дополнительным насыщением 5–3 % и зависит от pO₂ в жидкой части крови.

Взаимосвязь напряжения O₂ и количества оксиHb отражается кривой диссоциации последнего (рисунок 1).

S-образная кривая диссоциации имеет большой физиологический смысл. Она показывает, что насыщение Hb в легких происходит даже при уменьшении его парциального давления до 70 мм рт. ст. (верхняя пологая часть кривой). Снижение pO₂ в тканях даже на несколько мм рт. ст., приводит к значительному освобождению O₂ от Hb, что облегчает снабжение тканей O₂.

Одним из важных этапов обеспечения организма O₂ является поступление его из капилляров в ткани. Наиболее сложным и «узким» местом в транспорте O₂ является его диффузия из капилляра в клетку, а физический процесс диффузии O₂ может существенно ограничить интенсивность окислительных процессов. Очевидно, что в наиболее худших условиях будут клетки, находящиеся на середине расстояния от капилляров, в области так называемого «мертвого угла», по определению Opitz и Schneider. Участок тканей, расположенный на границе двух цилиндров над венозным концом капилляра, имеет самое низкое PaO₂. Напряжение O₂ в этой точке («мертвом углу») является показателем адекватности оксигенации, в большей степени чем pO₂ остальных участков тканевого цилиндра. Если напряжение O₂ в венозном отрезке капилляра считать равным 31,6 мм рт. ст., то pO₂ в «мертвом углу» тканевого цилиндра в норме составляет 16,8 (31,6–14,8) мм рт. ст. PO₂ в этом участке ниже указанного уровня уже свидетельствует о начинающейся гипоксии (рисунок 2) [13].

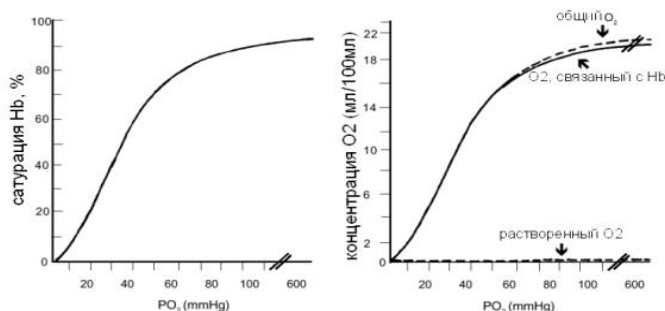


Рисунок 1 — а) Кривая диссоциации HbO₂ при pH = 7,4, PCO₂ = 40 ммHg и 37 °C; б) Относительные доли O₂, растворенного в плазме, и O₂, связанного с Hb.

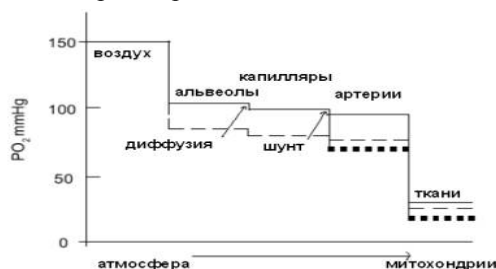


Рисунок 2 — Кислородный каскад. Эффекты гиповентиляции показаны тонким пунктиром, шунта — жирным

Нарушение кровообращения в тканях, спазм артериол или дилатация венул, отек тканей будут неминуемо приводить к снижению P_{aO_2} и нарушению обменных процессов, что, в свою очередь, вызывает расстройство функции клетки (рисунок 2). O_2 , поступая путем диффузии в клетки тканей, включается в сложную систему дыхательной цепи, в результате выделяется энергия, необходимая для жизнедеятельности организма, и образование конечных продуктов обмена — углекислоты и воды.

В обычных условиях каждый этап следования O_2 от атмосферного воздуха к клеткам обеспечивается с избытком: воздушная поверхность легких в 10–20 раз больше, чем этого требует физиологический минимум, кровь, оттекающая от тканей, сохраняет в себе еще 60–70 % неиспользованного O_2 , капилляризация тканей в зависимости от потребностей может возрастать в 30 раз и более раз. Даже существующий в норме уровень pO_2 в тканях и клетках значительно превышает критическое значение pO_2 для данной ткани и клеток.

Применение кислородной терапии в условиях обычного атмосферного давления не всегда может существенно увеличить величину pO_2 в тканях, особенно при циркулярной и тканевой гипоксии, хотя и позволяет в некоторой мере уменьшить гипоксемию [12].

Кислородный режим организма в условиях ГБО

В основе терапевтического эффекта ГБО лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (кровь, лимфа, тканевые жидкости), позволяющее быстро повышать содержание (напряжение) O_2 в клетках, страдающих от гипоксии.

100 % оксигенация Hb происходит при pO_2 в альвеолах, равном 170–180 мм рт. ст. Дальней-

ший рост альвеолярного pO_2 уже не будет оказывать никакого влияния на насыщение Hb, но повлечет за собой линейное нарастание уровня физически растворенного в крови O_2 [8]. Кислородная емкость жидких сред организма (а они составляют примерно 70 % массы тела) при ГБО повышается преимущественно за счет увеличения растворения в них O_2 , количество которого определяется законом Генри-Дальтона. Напряжение O_2 в клетках обуславливается его парциальным давлением в интерстициальной жидкости, где оно, в свою очередь, зависит от pO_2 артериальной крови и альвеол.

Давление воздуха в альвеолах равно окружающему (атмосферному) и в соответствии с законом Дальтона представляет собой сумму парциальных давлений отдельных газов (кислород, азот, углекислота, пары воды). При повышении давления внешней среды pO_2 , азота и других газов в легких увеличивается пропорционально его нарастанию во вдыхаемом воздухе [13].

Если человек дышит чистым O_2 , азот из альвеол вымывается (замещается O_2) и величина альвеолярного pO_2 зависит только от уровня P_{CO_2} и pH_2O в альвеолах. Эти величины практически не изменяются при перемене окружающего давления и в норме регулируются самим организмом: pCO_2 (в среднем 40 мм рт. ст.) в основном зависит от активности метаболических процессов и уровня альвеолярной вентиляции, а альвеолярное pH_2O (в среднем 47 мм рт. ст.) — от температуры тела (насыщенные пары законам газовой гемодинамики не подчиняются). Увеличение давления вдыхаемого O_2 до 2–4 атмосфер (1 избыточная атмосфера = 2 атм = 0,1 МПа) ведет к соответствующему подъему альвеолярного pO_2 , возрастающему примерно в 14–30 раз по сравнению с дыханием воздухом при атмосферном давлении (таблица 2).

Таблица 2 — Зависимость альвеолярного pO_2 от давления вдыхаемого кислорода

Давление, атм.	Давление поступающего в легкие кислорода, мм рт. ст.	Альвеолярное pO_2 , мм рт. ст.
1 = 0 МПа	760	673
1,2 «малые» дозы	912	807,6
1,3 «малые» дозы	988	874,9
2	1520	1433
3	2280	2193
4	3040	2953
5	3800	3717

Подъем pO_2 в легких вызывает резкое нарастание разности между напряжением O_2 в альвеолах и венозной крови легочных капилляров. Например, при дыхании O_2 под давлением 0,3 МПа этот градиент возрастает до 2000–1800 мм рт. ст. (по сравнению с 90–70 мм рт. ст. при гипероксии в режиме «малых» доз).

Количество O_2 , растворенного в плазме крови, подчиняется закону Генри. Согласно ему, оно прямо пропорционально pO_2 над кровью (в альвеолах) и его коэффициенту растворимости. Так, при дыхании чистым O_2 под давлением в ноль МПа (1 атм) и температуре 38 °С в 100 мл крови, приходящей в соприкосновение с O_2 альвеол, растворяется 2,04 об. %.

При 1 атм в крови растворяется —
$$\frac{0,023 \times 100 \times 673}{760} = 2,04 \text{ мл (2,04 об. \%)}.$$

При 2 атм —
$$\frac{0,023 \times 100 \times 1433}{760} = 4,34 \text{ мл (4,34 об. \%)}.$$

При 3 атм —
$$\frac{0,023 \times 100 \times 2193}{760} = 6,65 \text{ мл (6,65 об. \%)}.$$

При 4 атм —
$$\frac{0,023 \times 100 \times 2953}{760} = 8,94 \text{ мл (8,94 об. \%)}.$$

Таким образом, каждое повышение давления вдыхаемого O_2 на 0,1 МПа при неизменной температуре влечет за собой дополнительное растворение в 100 мл крови около 2,3 мл O_2 [8, 13]. Если в обычных условиях дыхания содержание O_2 в крови в среднем (с учетом растворенного O_2) составляет 19,7 об %, то при дыхании O_2 под давлением 0,1–0,3 МПа кислородная емкость крови соответственно возрастает до 22,5–26,8 об %.

В нормальных условиях при артериальном pO_2 95 мм рт. ст. в крови растворено 0,29 об. % кислорода ($0,0031 \times 95$ мм рт. ст.), а при дыхании 0,2 МПа кислорода, когда pO_2 в среднем 2000 мм рт. ст., количество находящегося в растворе O_2 составляет 6,2 об. %.

В такой ситуации Hb при этом практически не диссоциирует, так как даже без участия Hb кислородная емкость крови является вполне достаточной для поддержания жизни (феномен, лежащий в основе жизни без крови). Следовательно, при 0,25–0,3 МПа O_2 большинство тканей будут целиком удовлетворять свои потребности в O_2 и при отсутствии в кровеносных сосудах эритроцитов. Исключением практически является лишь миокард, для покрытия энергетических затрат которого только за счет растворенного в плазме O_2 артериальное pO_2 должно достигать 3530 мм рт. ст., для коры головного мозга достаточно 2400 мм рт. ст., а для поперечно-полосатых мышц — 2000 мм рт. ст. На этих математических расчетах и базировалась модель использования «высоких» доз гипероксии в клинической практике.

Сравнительная характеристика использования ГБО в режимах «малых» и «высоких» доз в кардиологической практике

Предложения по использованию ГБО в качестве одного из методов антигипоксической терапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию (НС), известны давно ввиду прямого воздействия на основное патогенетическое звено болезни — кислородную недостаточность миокарда [2, 8, 15, 17, 21, 25–27].

Патогенетическое использование ГБО в медицинской практике до недавних пор осно-

вывалось применением лишь «высоких» доз, когда количество растворенного O_2 в крови по сути замещало кислородтранспортную систему Hb (0,25–0,3 МПа). По мнению D. Mathieu (2005 г.), при использовании ГБО необходимо рассматривать не только физиологические реакции организма на повышенное давление O_2 , но и токсические, о которых предупреждал еще в XIX веке Paul Bert [25]. Причем именно пороговой величиной давления одного газа (O_2), за превышением уровня которого следовал токсический эффект, явились режимы в 0,3 МПа [25]. На сегодняшний день использование «малых» доз (на порядок меньших — 0,02–0,03 МПа) O_2 позволяет исключить возможность развития токсических проявлений при гипероксии.

В связи с этим большим ИБС все реже применялись «высокие» дозы гипероксии ввиду отсутствия значимых позитивных эффектов терапии, особенно при терапии нестабильных форм заболевания (ИМ и НС), что предопределило необходимость перехода на использование «промежуточных» или «малых» доз ГБО [15, 17]. Так, у больных, получавших ГБО 1–2 раза в год («промежуточные» режимы $pO_2 = 0,05$ – $0,07$ МПа), отмечено более «мягкое» течение стабильной стенокардии, уменьшение частоты регоспитализаций при НС за 3 года наблюдения [17]. При этом одновременно снижался объем антиангинальной фармакотерапии, которая, вероятно, становится более действенной при повторном применении ГБО [2, 4]. Позитивные эффекты антиангинальной терапии частично связаны с понижением содержания ренина в плазме крови [19].

Роль недостатка O_2 в генезе развития любой аритмии особенно велика. Несоответствие между потребностью миокарда в O_2 и его поступлением создает электрофизиологическую негетогенность миокарда, его электрическую нестабильность, что способствует возникновению эктопических аритмий. Использование курса ГБО на фоне антиаритмической терапии у больных с органическими аритмиями позволило у 75 % больных восстановить ритм или улучшить качество жизни [6, 9, 11].

Сегодня многими авторами высказываются предположения о возможном повреждающем эффекте ГБО, интенсификации свободно-радикального окисления и развитии повреждающего воздействия перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация последней приводит к повреждению мембран и других клеточных структур кардиомиоцитов [30]. Под влиянием свободных радикалов модифицируются липопротеиды низкой плотности, которые, обладая цитотоксичными свойствами, способны повреждать артериальный эндотелий, приводя

к еще большим повреждениям тканей и органов [22, 24].

Установлена патогенетическая связь между степенью тяжести стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной устойчивости плазмы крови, причем, чем тяжелее течение стенокардии, тем выше окислительная модификация липопротеинов [7, 16]. Поэтому каждому пациенту должен быть подобран индивидуальный курс лечения и выбор дозы ГБО. С этой целью проведены экспериментальные исследования различных режимов ГБО для изучения их влияния на ПОЛ и клиническую эффективность лечения. Использование «промежуточных» и «высоких» доз гипероксии приводит к усилению агрегации тромбоцитов с соответствующими последствиями, а «малые» дозы гипероксии уменьшают указанные проявления, увеличивая фибринолитическую активность крови [5, 10, 14].

При анализе действия ГБО на процессы ПОЛ установлено, что достоверно увеличивались содержание МДА (в 1,3 раза) и интенсивность ПОЛ (в 1,2 раза) в эритроцитах при давлении O_2 0,05 МПа, что не происходит при режимах в 0,02 МПа. Улучшение гемореологических и гемокоагуляционных свойств крови у больных ИБС сопровождалось и достоверным снижением приступов стенокардии: с $9,8 \pm 0,6$ до $3,7 \pm 0,5$ приступов в неделю. Уменьшалось количество принятых таблеток нитроглицерина: с $10,3 \pm 1,2$ до $4,1 \pm 0,8$ в неделю при режиме «малых» доз (0,02 МПа). При режиме «промежуточных» доз (0,05 МПа) клиническая эффективность была выражена значительно меньше.

Параллельно пациентам ИБС на фоне антиангинальной терапии проводился курс нормобарической оксигенации (0 МПа pO_2), который не приводил к улучшению изучаемых параметров, что свидетельствует о положительном действии на вышеуказанные параметры именно гипербарии. Возможно, именно активизация ПОЛ при «высоких» и «промежуточных» режимах приводит к нивелированию положительного гемореологического действия ГБО. Авторы приводят в заключение, что при ИБС рекомендовано использование «малых» доз ГБО [5].

Подобное заключение получено в результате сравнительного анализа использования «высоких», «промежуточных» и «малых» доз гипероксии в эксперименте. Нормализация проявлений «окислительного стресса» у оперированных и интактных животных наблюдается уже при применении самых «малых» доз ГБО. Только использование короткого курса при 0,02 МПа уменьшает проявления «окислительного стресса», все прочие режимы вызывают выраженную интенсификацию ПОЛ с повреждением тканей жизненно важных органов [10, 14].

В работах отечественных и зарубежных авторов отмечено увеличение ПОЛ при использовании «высоких» доз гипербарического O_2 , приводящего к ухудшению состояния больных [25]. Отдельной темой использования «высоких» режимов ГБО является возможность развития баротравмы, удлинение времени проведения сеансов, развитие осложнений в виде бароотитов, головных болей, снижение приверженности к лечению. Невозможность быстрого окончания сеанса, опасность развития декомпрессионной болезни, паническое поведение пациентов в замкнутом пространстве, наличие выраженных реперфузионных осложнений приводит к снижению общего эффекта терапии и удорожанию курса лечения. Отдельной темой становился выраженный спазм артериол, приводящий к ухудшению микроциркуляции, уменьшению клинических положительных результатов лечения, что минимизировано при использовании «малых» доз O_2 [25].

Таким образом, теория использования высоких доз ГБО сохраняет на сегодняшний день небольшой спектр экстренных состояний, требующих заместить «выключенную» по различным причинам транспортную систему Hb, будь то отравление угарным газом, терапию анаэробной инфекции, геморрагический шок [8, 13]. Отдельной темой стоит применение ГБО до и во время кардиохирургических вмешательств, эффективность использования которой, к сожалению, уже становится историей [3].

Оксигенотерапия показана всем больным в остром периоде ИМ, особенно при его осложненном течении [1]. Благоприятный эффект ГБО при лечении больных ИМ обусловлен стимуляцией окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, усилением окислительного фосфорилирования и улучшением биоэнергетики миоцитов [8, 15, 18].

В опытах на животных с экспериментальным ИМ обнаружено уменьшение перинфарктной зоны, улучшение морфофункционального состояния интактных отделов миокарда, увеличение уровня макроэргов, снижение содержания молочной и жирных кислот после применения ГБО [13, 28]. Лечение гипербарическим O_2 , начатое срочно после окклюзии коронарной артерии в эксперименте, способствует нормализации сердечного ритма, снижению числа аритмий и частоты возникновения фибрилляции сердца более чем в 4 раза, увеличению выживаемости до 100 % в первые 2 часа от начала заболевания [8, 28, 29]. Причем эффективность была показана при использовании «высоких» доз, но в клинической практике результат получен не был. В настольных книгах барофизиологов под редакцией С. Н. Ефунги и Б. В. Петровского обсуждают-

ся данная проблема, несмотря на многократные попытки переноса эксперимента в практику, хотя отсутствие результата возможно связано с использованием именно «высоких» режимов ГБО [8, 13].

Использованная нами методика ГБО в режиме «малых» доз гипероксии привела к более быстрой стабилизации состояния пациентов с острым ИМ, позволила увеличить выживаемость на 8,4 %, снизить частоту развития повторного ИМ, инсульта на 20 % по сравнению с контрольной группой по результатам 2-летнего проспективного исследования [15].

ГБО, включенная в комплексную терапию ИМ, способствует не только ликвидации артериальной гипоксемии, но и уменьшению степени сердечной недостаточности [26, 27]. Действительно используемый режим «малых» доз ГБО, в отличие от давлений 0,3 МПа, позволил не только ликвидировать кислородную задолженность тканям: рост PaO_2 увеличился на 26 %, а артерио-венозная разность по O_2 почти на 50 % — но и оказал достаточно выраженный кардиопротекторный эффект: фракция выброса увеличилась почти на 8 %, а ударный объем — на 12 % [4, 18].

Лечение с помощью ГБО в комбинации с тромболитисом оказывается доступным и безопасным для пациентов с острым ИМ, в результате чего может происходить снижение уровня маркеров некроза миокарда, более быстрое купирование боли и улучшение фракций выброса [25].

Заключение

Настольные пособия баротерапевтов последних десятилетий по ГБО не содержат информации об использовании гипербарического O_2 в остром периоде ИМ, указывая на блестящие экспериментальные результаты и отсутствие клинического эффекта на практике [8, 13]. Это заставило нас задуматься и предпринять попытки ухода от «высоких» доз гипероксии, учитывая, что миокард при последних защищается от избытка O_2 и включает защитные механизмы

от оксидантного стресса, развиваются реперфузионные повреждения, «включается» апоптоз. Поэтому более физиологически обоснованным, менее травматичным и одновременно более эффективным нам показалось использование ГБО в режиме «малых доз», что с успехом продемонстрировано увеличением выживаемости и снижением частоты развития повторного ИМ в наших предшествующих исследованиях [15].

Кроме того, использование ГБО в режиме «малых» доз экономически выгоднее (дешевле), уменьшает длительность процедуры, позволяет при необходимости быстро открыть барокамеру, не вызывая баротравмы и декомпрессионной болезни, увеличивает комплаентность к лечению (таблица 3). «Малые» дозы гипероксии более физиологичны для организма. «Высокие» режимы гипероксии не имеют таких преимуществ, зачастую приводя к срыву адаптации организма, выраженному спазму сосудов, реперфузионным повреждениям с серьезными последствиями для ишемизированной зоны организма. Они показаны пациентам с выраженным нарушением кислородтранспортной функции Hb при сохраненной проходимости артериальных сосудов, что объясняет, к примеру, их неэффективность при терапии острого ИМ. Поэтому, опираясь на данные экспериментальных исследований [10, 14] отечественных и зарубежных авторов, более перспективными в терапии ИБС, в частности, ИМ и НС, является использование «малых» доз ГБО. Выполняемое нами сегодня экспериментальное и клиническое исследование в первые часы-сутки от начала острого ИМ подтверждают безопасность и эффективность использования ГБО в режиме «малых» доз. Мы надеемся, что анализ формирующейся базы данных позволит определить соответствующую нишу для возможности использования ГБО в терапии сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза в режиме «малых» доз гипероксии.

Таблица 3 — Сравнительная характеристика использования различных режимов гипербарии

Изучаемые факторы	«Малые» режимы ГБО	«Высокие» режимы ГБО
Физиологичность	+	–
Агрегация тромбоцитов, эритроцитов, тромбоз	–	+
Баротравма	–	+
Ограничения применения у больных с ЛОР патологией	–	+
Интенсификация ПОЛ	–	+
Спазм артериальных сосудов	– – –/+	+
Реперфузионные нарушения	–	+
Срыв адаптации организма	–	–/+
Возможность быстрой экстренной декомпрессии	+	–
Удлинение времени сеанса	–	++
Удлинение времени открытия камеры	–	++
Комплаентность к лечению	+	–/+
Увеличение стоимости сеанса	–	++
Клиническая эффективность при ИБС	+	–/+
Отсутствие осложнений во время процедуры	+++	–/+

Выводы

1. Применение метода гипербарической оксигенации является патофизиологически обоснованным при лечении сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза.

2. Применение ГБО в «мягких» (0,02–0,03 МПа) режимах при ИБС имеет значимое преимущество перед «большими» (0,25–0,3 МПа) режимами гипероксии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Альперт, Д. Лечение инфаркта миокарда / Д. Альперт, Г. Френсис; пер. с англ. — М.: Практика, 1994. — 117 с.
- Ашурова, Л. Д. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении хронической ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Д. Ашурова. — М., 1979. — 16 с.
- Бокерия, Л. А. Гипербарическая оксигенация в кардиохирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Бокерия. — М., 1973. — 23 с.
- Влияние гипербарической оксигенации на показатели функционального состояния миокарда у больных ишемической болезнью сердца / В. А. Ерошина [и др.] // Кардиология. — 1986. — № 10. — С. 61–64.
- Влияние гипербарической оксигенации на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца / Г. Я. Левин [и др.] // Гемореология и микроциркуляция: матер. Междунар. конф. (Ярославль, 27–29 июля 2003 г.). — Ярославль, 2003. — С. 67.
- Гипербарическая оксигенация при пароксизмальных и экстрасистолических нарушениях сердечного ритма / А. П. Голиков [и др.] // Кардиология. — 1983. — № 7. — С. 35–39.
- Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии / А. А. Николаева [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 7. — С. 16–21.
- Ефуни, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С. Н. Ефуни. — М.: Медицина, 1986. — 267 с.
- Инфаркт миокарда: диагностика и лечение: пособие для врачей / Л. З. Полонецкий [и др.]; под ред. Л. З. Полонецкого. — Мн.: Доктор Дизайн, 2005. — 112 с.
- Казанцева, Н. В. Влияние различных режимов ГБО на процессы свободно-радикального окисления при экспериментальном инсульте у крыс / Н. В. Казанцева // Гипербарическая биология и медицина. — 1996. — Т. 4, № 1–4. — С. 27–32.
- Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 640 с.
- Мясников, А. П. Взаимодействие человека с повышенным давлением газовой и водной среды: учеб. пособие / А. П. Мясников, А. А. Мясников. — СПб., 2006. — 99 с.
- Петровский, Б. В. Основы гипербарической оксигенации / Б. В. Петровский, С. Ефуни. — М.: Медицина, 1976. — 344 с.
- Сазонтова, Т. Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации / Т. Г. Сазонтова // Вопросы гипербарической медицины. — 2006. — № 1. — С. 4–19.
- Саливончик, Д. П. Отдаленные результаты применения гипербарической оксигенации при лечении острого инфаркта миокарда / Д. П. Саливончик, Э. А. Доценко, В. И. Козыро // Гипербарическая физиология и медицина. — 2006. — № 4. — С. 11–18.
- Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца / А. Л. Сыркин [и др.] // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73, № 9. — С. 38–42.
- Серяков, В. В. Течение стабильной стенокардии и особенности антиангинальной фармакотерапии при повторном применении гипербарической оксигенации, по данным трехлетнего наблюдения / В. В. Серяков, Н. В. Бокарев, З. М. Фаина // Кремлевская медицина. — 1998. — № 2. — С. 45–47.
- Ухолкина, Г. Б. Влияние оксигенотерапии в сочетании с реперфузией на течение острого инфаркта миокарда / Г. Б. Ухолкина, И. Ю. Костянов, Н. В. Кучкина // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 5. — С. 59.
- Хайдарова, Г. Х. Влияние гипербарической оксигенации на состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / Г. Х. Хайдарова, Е. С. Борухова, М. И. Асинова // Анестезиология и реаниматология. — 1989. — № 3. — С. 33–35.
- Хочачка, П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж. Семеро. — М.: Мир, 1988. — 568 с.
- Baromedicine today. Rational uses of hyperbaric oxygen therapy / F. L. Tabrah [et al.] // Hamam. Med. J. — 1994. — Vol. 53, № 4. — P. 112–115, 119.
- Berliner, J. A. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis / J. A. Berliner, J. W. Heinicke // Free Radic. Biol. Med. — 1996. — Vol. 20. — P. 707–727.
- Guest, J. R. The Leeuwenhoek lecture, 1995. Adaptation to life without oxygen / J. R. Guest // Phill. Trans. R. Soc. Lond. — 1995. — Vol. 350. — P. 189–202.
- Gutteridge, J. M. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage / J. M. Gutteridge // Clinical Chemistry. — 1995. — Vol. 41, №1 2B. — P. 1819–1828.
- Handbook on Hyperbaric Medicine / D. Mathieu [et al.]. — B.: Springer, 2005. — 415 p.
- Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study / Y. Stavitsky [et al.] // Cardiology. — 1998. — Vol. 90, № 2. — P. 131–136.
- Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome / M. Bennett [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — № 18(2). — CD004818.
- Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium / C. H. Kim [et al.] // Pflugers Arch. — 2001. — Vol. 442(4). — P. 519–525.
- Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemic rabbit myocardium in vivo / D. L. Sterling [et al.] // Circulation. — 1993. — Vol. 88, № 4. — P. 1921–1936.
- Kaneko, M. Stunned myocardium and oxygen free radicals — sarcolemmal membrane damage due to oxygen free radicals / M. Kaneko, H. Hayashi, A. Kobayashi // Jpn. Circulat. J. — 1991. — Vol. 55. — P. 885–892.

Поступила 01.09.2009

УДК 616.314-085

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ

Ю. Л. Денисова

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Изучено структурно-функциональное состояние костной ткани при ортодонтическом лечении пациентов с генерализованным сложным периодонтитом в сочетании с зубочелюстными деформациями. Установлено выраженное лечебно-профилактическое действие ортодонтических мероприятий, а особенно с использованием самолигирующихся мультибондинг-систем (Damon System), которое отражалось в стабилизации пато-