

УДК 617.7

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МАКУЛОДИСТРОФИЕЙ

Т.Г. Тлупова, И.Х. Борукаева

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»
Нальчик, Россия, 360000

Аннотация. Проведено комплексное обследование 230 больных с начальной формой макулодистрофии после применения нормобарической интервальной гипоксической тренировки. Гипокситерапия привела к улучшению остроты зрения с коррекцией у больных с начальной формой макулодистрофии. Гипокситерапия увеличила скорость поступления кислорода в легкие, в альвеолы, привела к возрастанию насыщения и содержания кислорода в артериальной крови, увеличению скорости потребления кислорода. Вышеперечисленные изменения обусловили улучшение кровоснабжения и оксигенации сетчатки глаза на фоне уменьшения перекисного окисления липидов и усиления антиоксидантной защиты, в результате чего отмечалось повышение остроты зрения и торможение дистрофических изменений в сетчатке. Интервальная гипокситерапия оказалась эффективным неспецифическим средством улучшения состояния центральной зоны сетчатки и свидетельствует о целесообразности ее применения в комплексном лечении и профилактики начальной формы макулодистрофии.

Ключевые слова: макулодистрофия, гипокситерапия, перекисное окисление липидов, антиоксиданты.

Актуальность проблемы. Дистрофические заболевания сетчатки являются одной из ведущих проблем современной офтальмологии, так как могут быть причиной необратимой потери зрения лиц среднего и пожилого возраста в развитых странах мира [1; 2]. По сведениям различных авторов [3; 4] макулярные дистрофии составляют 45,9% у лиц в возрасте от 35 до 80 лет, а в возрасте старше 50 лет частота их возрастает до 76,5%. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты макулярных дистрофий, что связано как с увеличением продолжительности жизни, так и с изменением возрастной структуры населения [5; 6].

Распространенность, неуклонный рост заболеваемости среди лиц среднего возраста, тяжелый исход и инвалидизация трудоспособного населения, позволяют подчеркнуть социальную значи-

мость макулярной дегенерации. В связи с этим, изучение этого заболевания и поиск рациональных методов лечения с применением не только фармакологических средств являются актуальнейшей задачей современной офтальмологии.

Одним из таких методов лечения многих заболеваний является нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ), которая нашла широкое применение в медицине, так как при правильно проведенной процедуре она не вызывает осложнений и побочных неблагоприятных эффектов [7—12]. В настоящее время гипокситерапия стала применяться и для лечения заболеваний глаза. Например, доказана высокая эффективность использования ИГТ для лечения больных с миопией легкой и средней степени тяжести [13]. Однако до сих пор в доступной литературе отсутствуют сведения о влиянии гипокситерапии на больных с макуло-

дистрофией, не выявлены патофизиологические механизмы эффективности данного метода, что определило цель данного исследования.

Цель исследования: выявление патофизиологических механизмов эффективности нормобарической интервальной гипокситерапии у больных с начальной формой макулодистрофии.

Материал и методы. Обследовано 230 больных мужского пола 22—45 лет с начальной формой макулодистрофии, когда зрительные функции еще достаточно сохранены. Обследование и интервальную гипокситерапию 150 больных проходили на фоне санаторно-курортного лечения в санатории МВД РФ «Нальчик» (основная группа), 80 человек вошли в группу контроля, проходившую только санаторно-курортное лечение (СКЛ) без интервальной гипокситерапии. Контрольную группу составили сопоставимые по основным критериям (возрасту, полу, основной и сопутствующей патологии) с основной группой больные. Все исследования проводились на основании личного согласия пациентов в соответствии с этическими принципами, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед проведением гипокситерапии всех больных информировали о порядке проведения интервальной гипокситерапии и безопасности данного метода.

Всем больным для выявления индивидуальной чувствительности к гипоксии и выбора оптимального содержания кислорода во вдыхаемой смеси проводился гипоксический тест. Гипоксические газовые смеси поступали от аппарата «гипоксикатор» «Био-Нова-204», который конвертировал комнатный воздух в гипоксическую газовую смесь с регулируемым содержанием кислорода. Интервальная гипокситерапия включала 15 сеансов, в каждом из них 4 серии пятиминутных гипоксических воздействий чередовались с пятиминутными интервалами дыхания комнатным воздухом с нормальным содержанием кислорода (20,9% O₂). Содержание кислорода в гипоксической смеси в первые 5 сеансов составляло 16%, во вторые — 14%, в третьи — 12%.

Исследование зрительных функций включало определение остроты зрения. Для проведения исследования и повышения точности определения

остроты зрения в условиях различной освещенности нами был разработан специальный прибор (Патент РФ № 2269921) [14]. Устройство имеет два датчика (освещенности тестов и освещенности окружающего поля), два регулятора освещенности (окружающего поля и тестов), индикатор освещенности (оценивающий освещенность в цифровом выражении), галогеновый источник света, позволяющий добиться высокой освещенности тестов (до 1000 люкс). Преимуществом его являются относительно небольшой вес, размер, возможность его переноса и измерения разрешающей способности зрения в любых условиях освещенности, что экономически выгодно.

Показатели состояния функциональной системы дыхания определялись по методике А.З. Колчинской. Определение минутного объема дыхания (МОД) и дыхательного объема (ДО) проводилось с использованием волюметра VEB MEDIZIN-TECHNIK, потребление кислорода по Дуглас-Холдейну, насыщение артериальной крови кислородом (S_aO₂) на аппарате пульсоксиметр «Oxushuttle» фирмы «Sensor-Medicus» (США). Определение минутного объема крови (МОК) проводилось по формуле Старра, содержание гемоглобина в крови определялось на аппарате ФЭК-М. В качестве диагностического теста перекисного окисления липидов определяли в сыворотке крови уровень малонового диальдегида по В.Б. Гаврилову. Для оценки антиоксидантной защиты определяли активность глутатионпероксидазы (ГТП) в эритроцитах крови по методу Меина.

В обработке полученных результатов использовались методы статистической обработки с позиции доказательной медицины. Все численные данные в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего $M \pm m$, а при непараметрическом характере распределения величин — в виде медианы с указанием 25-го и 75-го квартилей [медиана (25^й—75^й квартиль)]. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нормобарическая интервальная гипокситерапия привела к улучшению остроты зрения с коррекцией у больных с начальной формой макулодистрофии. При исследовании остроты зрения с коррекцией в условиях

различной освещенности установлено, что острота зрения значительно улучшается при усилении освещенности тест-объекта. Особенно важными являются полученные данные об улучшении остроты зрения с коррекцией после проведения курсов интервальной гипокситерапии. После проведения ИГТ больным с макулярной дегенерацией острота зрения повышается на 0,02 при освещенности 50 Лк. При повышении освещенности до 200 Лк острота зрения достоверно увеличива-

ется от $0,78 \pm 0,26$ до $0,86 \pm 0,18$. Усиление освещенности тестов до 300—400 Лк также достоверно повышает остроту зрения, что подтверждается величиной коэффициента достоверности r . В контрольной группе достоверных изменений остроты зрения не наблюдалось, несмотря на то, что усиление освещенности тестов до 300—400 Лк привело к незначительному улучшению остроты зрения. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Изменение остроты зрения с коррекцией при изменении освещенности тестов
до и после ИГТ у больных с макулодистрофией и в группе контроля**

Освещенность (Лк)	Острота зрения			
	Основная группа (n = 150)		Контрольная группа (n = 80)	
	до ИГТ	после ИГТ	до СКЛ	после СКЛ
50	$0,76 \pm 0,20$	$0,78 \pm 0,20$	$0,77 \pm 0,15$	$0,77 \pm 0,10$
100	$0,76 \pm 0,23$	$0,78 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,17$	$0,76 \pm 0,21$
150	$0,78 \pm 0,12$	$0,82 \pm 0,22$	$0,77 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,19$
200	$0,78 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,12^*$	$0,76 \pm 0,12$	$0,77 \pm 0,21$
250	$0,78 \pm 0,15$	$0,86 \pm 0,13^*$	$0,76 \pm 0,17$	$0,78 \pm 0,12$
300	$0,78 \pm 0,18$	$0,86 \pm 0,14^*$	$0,77 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,16$
350	$0,80 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,17^*$	$0,79 \pm 0,12$	$0,79 \pm 0,15$
400	$0,80 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,18^*$	$0,80 \pm 0,11$	$0,80 \pm 0,13$
Более 400	$0,80 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,11^*$	$0,78 \pm 0,15$	$0,79 \pm 0,21$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения,

Гипокситерапия привела к улучшению всех звеньев функциональной системы дыхания. Достоверно ($p < 0,05$) возрос минутный объем дыхания с одновременным увеличением альвеолярной вентиляции. Возрастание альвеолярной вентиляции, наряду с ростом дыхательного объема, обусловило увеличение диффузионной поверхности и способности легких, что привело к улучшению процессов оксигенации крови. После гипокситерапии достоверно ($p < 0,05$) увеличился ударный и минутный объемы сердца и уменьшилась частота сердечных сокращений, что свидетельствовало о включении вагусного механизма регуляции хронотропной

регуляции сердца. В результате улучшения вентиляционно-перфузионных отношений у больных повысилось насыщение артериальной крови кислородом до 99%. Гипокситерапия привела к достоверному ($p < 0,05$) возрастанию содержания гемоглобина и кислородной емкости крови. Важным результатом гипокситерапии является увеличение артерио-венозного различия по кислороду, которое наряду с возрастанием потребления кислорода, свидетельствовало об улучшении способности тканей утилизировать кислород из артериальной крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели внешнего дыхания, газообмена, кровообращения и дыхательной функции крови у больных с макулодистрофией до и после ИГТ и в группе контроля ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 150)		Контрольная группа (n = 80)	
	до ИГТ	после ИГТ	до СКЛ	после СКЛ
МОД, мл/мин	7 585,32 ± 25,4	8 182,4 ± 37,4**	7 852,45 ± 37,41	7 902,4 ± 21,51
ДО, мл	470,45 ± 28,81	530,91 ± 21,51*	435,91 ± 21,52	466,45 ± 7,42
АВ/МОД, %	64,13 ± 2,21	71,46 ± 1,51*	63,93 ± 2,51	64,18 ± 2,51
МОК, мл/мин	5 070,41 ± 24,7	5 256,51 ± 26,4**	4 056,51 ± 46,44	4 078,77 ± 18,43
УО, мл	65,54 ± 1,11	71,93 ± 2,15*	64,66 ± 2,15	65,93 ± 2,03
Нв, г/л	135,05 ± 2,61	145,4 ± 3,12*	134,4 ± 4,72	135,65 ± 3,11
КЕК, мл/л	183,62 ± 3,81	212,4 ± 3,36*	178,4 ± 4,36	182,55 ± 2,12
С _а О ₂ , мл/л	179,95 ± 3,43	185,96 ± 3,32*	164,96 ± 4,32	166,95 ± 2,12
(a-v)О ₂ , мл	54,37 ± 2,11	70,83 ± 2,11*	54,83 ± 2,11	56,45 ± 2,14
ПО ₂ , мл/мин	275,63 ± 3,51	289,95 ± 4,32*	262,95 ± 8,32	266,82 ± 10,16

Примечания: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

Изменения показателей функциональной системы дыхания обусловили улучшение кислородного режима организма больных с макулодистрофией, в результате чего увеличилась доставка и утилизация кислорода сетчаткой и уменьшились дегенеративные изменения в центральной зоне сетчатки.

Одним из патогенетических механизмов развития макулодистрофии является усиление процессов перекисного окисления липидов. Прогрессированию этого процесса способствует также

снижение активности ферментов антиоксидантной системы. После ИГТ у больных с макулодистрофией достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась концентрация малонового диальдегида до 40,54 (39,8—53,8) мкмоль/л, что свидетельствовало о снижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов у больных. Отмечалось также достоверное ($p < 0,05$) увеличение активности ферментов антиоксидантной системы: глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы (табл. 3).

Таблица 3

Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем у больных с макулодистрофией до и после гипокситерапии и в группе контроля [медиана (25%—75% квартиль)]

Показатели	Основная группа (n = 150)		Контрольная группа (n = 80)	
	до ИГТ	после ИГТ	до СКЛ	после СКЛ
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	78,4 (65,3—88,3)	40,54 (39,8—53,8)**	81,3 (71,1—92,7)	78,7 (70,8—91,6)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/1 г Нв/мин	61,4 (49,1—73,8)	106,45 (90,1—124,1)**	68,6 (51,1—79,7)	70,1 (55,4—78,5)
Супероксиддисмутаза, ед. акт./1 г Нв	3,12 (2,1—3,8)	4,65 (3,12—5,59)*	3,0 (2,1—3,8)	3,1 (2,3—4,1)

Примечания: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверные отличия с показателями до лечения.

Адаптация к гипоксии в процессе нормобарической интервальной гипокситерапии привела к уменьшению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы, в результате чего повреждающее действие свободных радикалов кислорода значительно уменьшилось, снизилась мембранодеструкция различных клеточных элементов центральной зоны сетчатки, что нашло отражение в улучшении центрального зрения.

Заключение. Нормобарическая интервальная гипокситерапия оказалась эффективным средством коррекции больных с начальной формой макулодистрофией. Гипокситерапия привела к улучшению всех звеньев функциональной системы дыхания, в результате чего увеличилась скорость поступления кислорода в легкие, в альвеолы, возросло напряжение и содержание кислорода в артериальной крови, увеличилась скорость потребления кислорода. Вышеперечисленные изменения обусловили улучшение оксигенации сетчатки глаза на фоне уменьшения перекисного окисления липидов и усиления антиоксидантной защиты, в результате чего отмечалось повышение остроты зрения и торможение дистрофических изменений в сетчатке. Интервальная гипокситерапия оказалась эффективным неспецифическим средством улучшения состояния центральной зоны сетчатки, что дает научно-теоретическое обоснование данному методу и свидетельствует о целесообразности его применения в комплексном лечении и профилактике начальной формы макулодистрофии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алпатов С.А., Шуко А.Г., Урнева Е.М. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. № 13. С. 35—36.
2. Бойко Э.В. Возрастная макулярная дегенерация (факторы риска, классификация, диагностика, профилактика и лечение). Методические рекомендации. М., 2009.
3. Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики и динамического наблюдения пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.
4. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Современные методы диагностики «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2010. Т. III. 2. 41—47.
5. Campochiaro P.A. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration // Human Gene Therapy. 2011. № 22 (5). P. 523—529.
6. Zampros I., Praidou A., Brazitikos P., Ekonomidis P., Androudi S. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration // J. Ophthalmol. 2012. doi:10.1155/2012/319728.
7. Борукаева И.Х., Цыганова Т.Н. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии в санаторно-курортном лечении бронхиальной астмы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012. № 4. С. 10—14.
8. Кшнясева С.К., Константинова О.Д., Тиньков А.Н. Применение гипобарической гипокситерапии при метаболическом синдроме в менопаузе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011. № 1. С. 25—27.
9. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Власенко А.В. Эффективность нормобарической гипокситерапии в комплексной реабилитации детей и подростков с артериальной гипертензией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2009. № 6. С. 11—14.
10. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Кумыков В.К. Применение нормобарической гипокситерапии при субклиническом гипотиреозе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015. № 2. С. 28—31.
11. Борукаева И.Х., Шауцукова Л.З., Шаваева Ф.В. Нормобарическая интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в лечении подростков с бронхиальной астмой. Современные проблемы науки и образования. 2015. 5. URL: www.science-education.ru/128-22605.
12. Абазова З.Х. Интервальная гипоксическая тренировка в лечении нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 1. С. 27—31.
13. Хацуков Б.Х., Иванов А.Б. Автоматизированный анализ использования нормобарической интервальной гипоксии у детей и подростков при миопии. Нальчик, 2014.
14. Глупова Т.Г., Чернышева С.Г., Розенблюм Ю.З. Устройство для определения остроты зрения. Патент РФ № 2269921. Приоритет от 17.05.2004. Оpubл. 20.02.2006. Бюлл. №5.



THE PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE EFFECTIVENESS OF INTERVAL HYPOXYTHERAPY IN PATIENTS WITH MACULAR DEGENERATION

T.G. Tlupova, I.Kh. Borukaeva

Kabardino-Balcar State University n.a. H.M. Berbekov
Nalchik, Russia, 360000

Annotation. A comprehensive survey of 230 patients with a primary form of macular degeneration after application norobaricheskoy interval hypoxic training. Hypoxytherapy led to an improvement in visual acuity with correction in patients with an initial form of macular degeneration. Hypoxytherapy increased rate of oxygen into the lungs, into the alveoli, has led to increasing saturation and oxygen content in the arterial blood, an increase in oxygen consumption rate. The above changes resulted in improved blood circulation and oxygenation in the retina background reduce lipid peroxidation and increase antioxidant defense, resulting in marked improvement in visual acuity and inhibition of degenerative changes in the retina. Interval hypoxic proved an effective means of improving the non-specific state of the central zone of the retina, and evidence of the feasibility of its use in treatment and prevention of the initial form of macular degeneration.

Key words: macular degeneration, hypoxytherapy, lipid peroxidation, antioxidants.

REFERENCES

1. Alpatov S.A., Shchuko A.G., Urneva Ye.M. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Moscow, GEOTAR-Media, 2010, no. 13, pp. 35—36. (in Russian).
2. Boyko E.V. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya (faktory riska, klassifikatsiya, diagnostika, profilaktika i lechenie). Metodicheskie rekomendatii. Moscow, 2009, pp. 7. (in Russian).
3. Nechyporenko P.A. Sovremennye metody diagnostiki i dinamicheskogo nablyudeniya pacientov s «suhoy» formoj vozrastnoj makulyarnoy degeneratsii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St.Petersburg, 2010. (in Russian).
4. Astakhov Y.S., Lisochkin A.B., Nechiporenko P.A. Sovremennye metody diagnostiki «suhoy» formy vozrastnoj makulyarnoy degeneratsii. *Ophthalmologicheskie vedomosti*, 2010, vol. III, no. 2, pp. 41—47. (in Russian).
5. Campochiaro P.A. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Human Gene Therapy*, 2011, no. 22 (5), pp. 523—529.
6. Zampros I., Praidou A., Brazitikos P., Ekonomidis P., Androudi S. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *J. Ophthalmol.*, 2012, doi: 10.1155/2012/319728.
7. Borukaeva I.Kh., Tsyganova T.N. Kombinirovannoe primeneniye gipoksiterapii i oksigenoterapii v sanatorno-kurortnom lechenii bronhial'noy astmy. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2012, no. 4, pp. 10—14. (in Russian).
8. Kshnyaseva S.K., Konstantinova O.D., Tin'kov A.N. Primeniye gipobaricheskoy gipoksiterapii pri metabolicheskom sindrome v menopauze. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2011, no. 1, pp. 25—27. (in Russian).
9. Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Vlasenko A.V. Efektivnost' normobaricheskoy gipoksiterapii v kompleksnoy reabilitatsii detey i podrostkov s arterial'noy gipertenziej. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2009, no. 6, pp. 11—14.
10. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Kumykov V.K. Primeneniye normobaricheskoy gipoksiterapii pri subklinicheskom gipotireoze. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2015, no. 2, pp. 28—32. (in Russian).
11. Borukaeva I.Kh., Shaucukava L.Z., Shavaeva F.V. Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v lechenii nejroimmunoendokrinnyh narushenij pri autoimmunom tireoidite. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*, 2013, no. 1, pp. 27—31. (in Russian).
12. Abazova Z.Kh. Interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v lechenii nejroimmunoendokrinnyh narushenij pri autoimmunom tireoidite. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*, 2013, no. 1, pp. 27—31. (in Russian).
13. Khatsukov B.Kh., Ivanov A.B. Avtomatizirovanny analiz ispol'zovaniya normobaricheskoy interval'noy gipoksii u detey i podrostkov pri miopii. Nal'chik, 2014. P. 264. (in Russian).
14. Tlupova T.G., Chernyshev S.G., Rosenblum Yu.Z. Ustrojstvo dlya opredeleniya ostrotы zreniya. Patent RF № 2269921. Prioritet ot 17.05.2004. Opubl. 20.02.2006. Byull. № 5. (in Russian).