

Патогенетичне обґрунтування застосування переривчастої нормобаричної гіпокситерапії в реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Мета — оцінити вплив переривчастої нормобаричної гіпокситерапії на динаміку загальних неспецифічних адаптаційних реакцій у комплексній реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежено та проліковано 450 хворих на ХОЗЛ, з них 250 (55,56 %) з GOLD 2 і 200 (44,44 %) з GOLD 3. Середній вік пацієнтів — $(52,65 \pm 14,80)$ року. Всі пацієнти отримували відповідно до наказу МОЗ України базисну медикаментозну терапію. Кількість осіб чоловічої і жіночої статі була однаковою — 225 (50,0 %). У всіх обстежених пацієнтів хвороба була у фазі ремісії. Тривалість захворювання становила від 10 до 30 років. Хворих рандомізували на дві групи: основну ($n = 400$) і контрольну ($n = 50$) з однаковим розподілом за ступенем тяжкості ХОЗЛ. Пацієнти основної групи додатково отримували 30-хвилинні сеанси інтервальної нормобаричної гіпоксії впродовж 20 днів. Проводили дослідження динаміки клінічних симптомів, функції зовнішнього дихання, неспецифічної резистентності організму.

Результати. Навіть у стані ремісії на тлі базисної медикаментозної терапії ХОЗЛ більшість пацієнтів мали симптоми захворювання. У 71,33 % хворих виявлено несприятливі та напружені адаптаційні реакції, частка реакцій еустресу становила лише 16,89 %. Саногенетичні типи загальноадаптивних реакцій виявлено у 28,44 % хворих, дезадаптивні типи — у 21,78 %, патогенетичні — у 63,33 %. При GOLD 2 напружені реакції діагностували у 69,60 % осіб, при GOLD 3 — у 73,00 %. У міру збільшення тяжкості хвороби спостерігається зростання частоти розвитку напружених реакцій тренування і активації. У 90,25 % пацієнтів основної групи по завершенні курсу гіпокситерапії підвищилася толерантність до фізичного навантаження, задишка виникала лише при вираженому фізичному навантаженні, тоді як у контрольній групі аналогічні зміни спостерігали лише у 20,0 % хворих. Показники функції зовнішнього дихання у хворих основної групи збільшилися в середньому на 17,52 %, у контрольній групі — на 3,3 %. В основній групі переважали сприятливі адаптаційні реакції (у 88,25 % хворих), тоді як у контрольній групі їх частка становила 32,0 %. Частка несприятливих реакцій в основній групі статистично значущо зменшилася після лікування до 11,75 %, частка реакцій еустресу зросла до 46,25 %. При GOLD 2 частка патогенетичних реакцій зменшилась до 17,33 і 56,00 % відповідно в основній та контрольній групах, а при GOLD 3 — до 20,44 і 44,0 % ($p < 0,05$).

Висновки. Застосування курсу нормобаричної гіпокситерапії сприяло зменшенню основних клінічних симптомів ХОЗЛ, збільшенню частоти сприятливих адаптаційних реакцій до 88,25 %, підвищенню клінічної ефективності лікування, що дало змогу уникнути загострень хвороби впродовж року у 80,95 % пацієнтів.

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічне і гіпоксичне прекодиціювання, HIF-1 α , нормобарична гіпокситерапія, адаптаційні реакції.



**Н. П. Масік,
С. В. Нечипорук**

Вінницький національний
медичний університет
імені М. І. Пирогова

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Масік Надія Прокопівна

д. мед. н., проф. кафедри
внутрішньої медицини № 2
E-mail: masikoi@i.ua

Стаття надійшла до редакції
20 грудня 2020 р.

Останніми роками несприятлива тенденція щодо захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) зумовила актуальність проблеми реабілітації таких пацієнтів [13]. Агресивна медикаментозна терапія, спрямована на досягнення цільового рівня об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁)/форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), корекцію запального процесу та оптимізацію фізичної активності, сприяє значному зниженню рівня розвитку несприятливих подій, але не дає змоги повністю запобігти розвитку загострень. Це дає підставу віднести пацієнтів з неповною ремісією в групу підвищеного ризику розвитку ускладнень, пов'язаних з гіпоксією, як на клітинному рівні, так і на рівні організму [9, 13].

Основним компонентом реабілітації хворих на ХОЗЛ є фізичні тренувальні програми, які поліпшують фізичну працездатність [9]. При використанні фізичних навантажень у хворих на ХОЗЛ гіпоксія є чинником, котрий індукуює ендогенне прекодиціювання, внаслідок цього змінюється метаболізм міокарда, пристосовуючись до зменшення надходження кисню, що дає змогу виконувати фізичні навантаження при нижчому рівні його споживання [1, 8]. Прекодиціювання — природний універсальний механізм захисту клітини від гіпоксії, є своєрідним тренуванням організму, яке запускає ендогенні механізми адаптації до пошкоджувальних чинників. Знаючи патогенетичні ланки прекодиціювання, можна розробити нові або застосовувати наявні методи для стимулювання і/або подовження його ефекту [6].

Використання ендогенних захисних ресурсів шляхом запуску феномена прекодиціювання є перспективним науковим напрямком для формування ішемічної та гіпоксичної толерантності організму [8]. Ефективність фізичних форм прекодиціювання досить висока. Однак не можна бути впевненим, що фізичний стимул, котрий спричиняє ішемічне прекодиціювання, сам по собі не може призвести до якого-небудь ушкодження тканин, яке матиме вирішальне значення [6], тому має використовуватися в клінічній практиці лише за умови його безпечності. Саме тому як альтернативу фізичним формам прекодиціювання активно вивчають можливість використання немедикаментозних методів у реабілітаційно-профілактичних програмах для хворих на ХОЗЛ. Таке лікування сприятиме ініціюванню важливих захисних механізмів, зокрема відомих клітинних механізмів прекодиціювання [11], що є патогенетично обґрунтованим та інноваційним.

Основним регулятором клітинної відповіді на гіпоксію визнано білок — фактор, індукований

гіпоксією (hypoxia-inducible factor (HIF)). Концентрація HIF-1 α залежить від напруження кисню: за наявності кисню відбувається гідроксилювання двох пролінів у регуляторній ділянці HIF-1 α , що підвищує спорідненість білка до VHL (убіквітин-лігази) і відправляє його на деградацію в протеасомі [21, 22], при цьому період напіврозпаду становить менше 10 хв. Оскільки гідроксилювання відбувається за участі кисню, реакція є сенсором його наявності [20]. В умовах кисневого дефіциту HIF-1 α стабілізується, транспортуються в ядро і утворює транскрипційний комплекс HIF-1 [7], який може зв'язуватися з промотором гена VEGF і спричиняти його експресію [21].

Натомість HIF-1 β -субодиниця є постійною в клітині та може утворювати гетеродимери з різними молекулами, відома як ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator), концентрація якої не регулюється наявністю або відсутністю кисню [15]. Саме у вигляді комплексу HIF-1 α + ARNT здатний до перенесення в ядро і зв'язування з ділянками ДНК, відповідальними за гіпоксичну відповідь організму, які містять гіпоксія-реактивні елементи (hypoxia response element (HRE)), а також *cis*-активні елементи (*cis*-acting transcriptional-regulatory element) — енхансери нуклеотидної послідовності [15]. Збільшення рівня HIF-1 спричиняє підвищення експресії генів, які забезпечують адаптацію клітини до гіпоксії [7].

За відкриття механізмів адаптації до гіпоксії, зокрема роль HIF-факторів у гіпоксичному та ішемічному прекодиціюванні, W.G. Kaelin Jr., P.J. Ratcliffe та G.L. Semenza присуджено Нобелівську премію 2019 р. у галузі медицини і фізіології [10]. Гіпоксичне прекодиціювання відображається в гіпоксичних тренуваннях організму. Гіпоксичний стимул в певних межах активізує діяльність життєво важливих систем організму, які беруть участь у збереженні кисневого гомеостазу [1, 16], тобто забезпечує протидію чужорідним агентам фізіологічними захисними механізмами, що є основою неспецифічної резистентності [14]. Важливу роль у механізмах неспецифічної резистентності організму відіграє адаптаційний синдром, який виявляється загальними неспецифічними адаптаційними реакціями [3, 14]. Загальноадаптивні реакції є відображенням резистентності та реактивності організму людини. Саме їх станом можна пояснити індивідуальну варіабельність патогенезу та клінічних виявів, хронічний проградієнтний перебіг соматичних та інфекційних хвороб [8, 14].

Одним із перспективних фізіологічних методів підвищення неспецифічної резистентності

є адаптація організму до помірного гіпоксичного стимулу [1, 8]. Установлено, що розвиток адаптації до умов гіпоксії і підвищення загальної неспецифічної резистентності організму значно прискорюються, якщо гіпоксичний вплив складається з декількох повторних періодів гіпоксичної експозиції, коли сила і тривалість гіпоксичного впливу обмежуються тією фізіологічною нормою, при якій ще можливі ефективна компенсація функціональних порушень і швидке відновлення після переривання гіпоксії [8, 23].

Особливістю нормобаричної гіпокситерапії є здатність до термінових адаптаційних реакцій з тривалою перебудовою систем організму, які забезпечують енергією. За умов обмеження доставки кисню кожна клітина організму за допомогою HIF розгальмовує частину геному, яка не функціонувала раніше, адаптується до зниження парціального тиску кисню шляхом економної його витрати і часткового повернення до анаеробного метаболізму [23]. Показано, що нормобарична гіпоксія характеризується зниженням парціального тиску кисню в крові, спричиняючи розвиток адаптивних реакцій, спрямованих на зменшення кисневої недостатності [1, 14].

Загальні неспецифічні адаптаційні (або анти-стресові) реакції розвиваються в організмі у відповідь на чинники зовнішнього і внутрішнього середовища [14] і позначають загальну періодичну систему неспецифічних реакцій організму на дію (окрім надпотужних стресових дій, описаних Г. Сельє) подразників малої, надмалої та середньої інтенсивності [3, 12]. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації (еустрес) фізіологічні для здорових осіб. Адаптаційні реакції стресу, переактивації та неповноцінної адаптації об'єднували поняттям «дистрес» [3, 4, 12] і вважали несприятливими для перебігу хвороб [3, 12]. Одним з показників адаптаційних перетворень та інтегральним показником усіх гомеостатичних систем організму вважають систему крові, лейкоцитарну формулу якої використовують для аналізу типів адаптаційних реакцій за методикою Л. Х. Гаркаві та співавт. (1978).

Критерії адаптаційних реакцій: а) стрес-реакція — лімфоцити < 20 %, індекс адаптації < 0,3, б) реакція орієнтування — лімфоцити — 20—28 %, індекс адаптації — 0,31—0,50, в) реакція спокійної активації — лімфоцити — 28—33 %, індекс адаптації — 0,51—0,7, г) реакція підвищеної активації — лімфоцити — 34—45 %, індекс адаптації — 0,71—0,90, д) реакція переактивації — лімфоцити > 45 %, індекс адаптації > 0,90, е) реакція неповноцінної адаптації — лейкоцити периферійної крові $\leq 4,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ [3, 4, 12]. У хворих

з патологією внутрішніх органів адаптаційні реакції є критеріями достатньої ефективності терапії, сприятливого прогнозу, повної клініко-лабораторної ремісії [12].

Розробка нових програм на основі використання феномена ішемічного і гіпоксичного прекондиціонування є перспективним напрямом лікування та реабілітації пацієнтів з ХОЗЛ. Одним з таких немедикаментозних підходів є стимуляція природного захисту організму за допомогою адаптації до інтервальної гіпоксії шляхом посилення протизапальних ефектів, зокрема фактора некрозу пухлини- α [17].

Мета роботи — оцінити вплив переривчастої нормобаричної гіпокситерапії на динаміку загальних неспецифічних адаптаційних реакцій у комплексній реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі пульмонологічного реабілітаційного центру клінічної лікарні № 2 м. Вінниці впродовж 10 років. Обстежено та проліковано 450 хворих на ХОЗЛ, з них 250 (55,56 %) з GOLD 2 і 200 (44,44 %) з GOLD 3. Участь у дослідженні була добровільною, всі обстежувані отримали детальну інформацію про дослідження і підписали інформовану згоду.

Середній вік хворих становив $(52,65 \pm 14,80)$ року. Кількість осіб чоловічої і жіночої статі була однаковою — 225 (50,0 %). У всіх обстежених пацієнтів хвороба була у фазі ремісії. Тривалість захворювання становила від 10 до 30 років (табл. 1).

Із супутніх хвороб найчастіше траплялася гіпертонічна хвороба (170 (37,78 %) випадків). Ішемічну хворобу серця виявили у 28 (6,22 %) пацієнтів, цукровий діабет 2 типу в стадії компенсації — у 22 (4,89 %). Активними або пасивними курцями на момент обстеження або в минулому були 82 (18,22 %) пацієнтів.

Діагноз ХОЗЛ установлювали відповідно до Глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) і наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [9, 13]. Усі пацієнти

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за тривалістю хронічного обструктивного захворювання легень (n = 450)

Тривалість хвороби, роки	Кількість хворих
< 10	169 (37,56 %)
11—20	110 (24,44 %)
> 20	171 (38,0 %)

отримували відповідно до наказу базисну медикаментозну терапію впродовж 3 міс і більше до залучення в дослідження. Впродовж дослідження допускалося за потреби використання інгаляцій β_2 -агоніста короткої дії сальбутамолу як препарату невідкладної допомоги для полегшення симптомів ХОЗЛ.

Обстежені були рандомізовані на дві групи: основну ($n = 400$) і контрольну ($n = 50$) з однаковим розподілом за ступенем тяжкості ХОЗЛ. Пацієнти основної групи додатково отримували сеанси інтервальної нормобаричної гіпоксії. Впродовж 30 хв пацієнти дихали газовою гіпоксичною сумішшю (10% кисню та 90% азоту), яка відповідає висоті 5 тис. м над рівнем моря. Лікувальну суміш подавали під тиском 1020 гПа, об'ємна швидкість подачі — 0,72 м³/год. Температура суміші — 18–23 °С. Кожен сеанс передбачав 6 циклів дихання (гіпоксичною газовою сумішшю), у перервах між ними пацієнт дихав атмосферним повітрям. Тривалість гіпоксичного тренування зростала у міру адаптації пацієнтів до нестачі кисню. Моделювання «гірського повітря» здійснювали за допомогою апарата-гіпоксикатора «Борей-2» (апарат типу «Борей» виробництва наукового медико-інженерного центру НОРТ НАН України, м. Київ, 1998). Гіпоксикатор дає змогу дозувати як рівень гіпоксії, так і режим тренувань, що забезпечує найбільшу ефективність та безпечність. Курс лікування — 20 сеансів.

Оцінку ефективності терапії в обох групах здійснювали з урахуванням таких даних: 1) динаміки клінічної картини захворювання, 2) результатів дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), 3) системного аналізу співвідношення формених елементів лейкоцитарної формули крові: за відсотковим вмістом лімфоцитів у лейкоцитарній формулі, співвідношенням відсоткового вмісту лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів — індексом адаптації визначали стан загальних неспецифічних адаптаційних реакцій хворого. Інші формени елементи крові та загальне число лейкоцитів є додатковими ознаками реакцій, які вказують на ступінь повноцінності фізіологічних реакцій, їх напруження порівняно із загальноприйнятими межами норми [3, 4, 12, 14]. До ознак напруження належать: а) збільшення загальної кількості лейкоцитів $> 8,0 \cdot 10^9$ /л, б) зміни відносного вмісту клітинних популяцій периферійної крові (паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів та еозинофілів) у бік зменшення чи збільшення, в) поява плазматичних клітин, юних нейтрофілів чи мієлоцитів, токсична зернистість нейтрофілів. Що нижчий рівень реактивності, то вираженіші відхилення. Реакції

стресу з ознаками напруження називають реакціями хронічного стресу. Вони характеризуються виснаженням резервних можливостей організму. Узгоджені реакції підвищеної та спокійної активації, тренування на середніх і високих рівнях реактивності мають саногенетичний потенціал, неузгоджені та напружені реакції тренування та активації — дезадаптивний, стрес-реакції та переактивація — патогенетичний [12].

Для оцінки віддалених результатів лікування обстежено 100 хворих через 12 міс після закінчення дослідження на підставі хорошої прихильності до лікування. Частоту загострень хвороби до та після лікування визначали з урахуванням епідеміологічної ситуації впродовж року у м. Вінниці, не враховуючи гострих вірусних захворювань.

Ступінь інтенсивності порушень вентиляційної функції легень оцінювали за допомогою комп'ютерного спірографа «Пульмовент-1» (Україна, 2001). Аналізували: життєву ємність легень, ФЖЄЛ, ОФВ₁, показник Тіффно (ОФВ₁/ФЖЄЛ), максимальну об'ємну швидкість (МОШ) видиху при 25, 50 і 75% ФЖЄЛ (25–75%), пікову об'ємну швидкість (ПОШ) видиху.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з оцінкою середнього арифметичного значення та стандартної похибки середнього арифметичного значення. Вірогідність кількісних показників визначали методом контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стюдента (вірогідними вважали результати з показником $p < 0,05$). Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0.

Результати та обговорення

Дані, котрі оцінювали впродовж останнього тижня до початку дослідження (з метою урахування метеорологічного впливу, фізичного навантаження та інших чинників, які впливають на перебіг захворювання), свідчать, що основні клінічні вияви захворювання були однаковими у пацієнтів обох груп. Навіть у стані ремісії захворювання 300 (66,67%) пацієнтів скаржилися на кашель з виділенням невеликої кількості (< 80 мл/добу) слизового харкотиння, з них у 175 (38,88%) харкотиння виділялося після затяжного нападоподібного кашлю у ранковий час, задишку і серцебиття при фізичному навантаженні, які супроводжувалися порушеннями ФЗД. Помірне чи значне зниження працездатності та порушення сну відзначали 384 (85,33%) обстежених.

При аускультатії хворих жорстке дихання зареєстрували у 267 (59,33%) осіб, з них у 114 (25,33%) воно супроводжувалося

подовженим видихом, свистяче дихання, переважно сухі хрипи та відчуття скутості грудної клітки — у 190 (42,22 %) пацієнтів.

Спирографічне обстеження виявило наявність порушення бронхіальної прохідності в усіх хворих, ОФВ₁ був знижений (> 80 % від належного). Величина співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ після прийому бронхолітика становила < 0,7, що підтверджувало бронхообструктивний синдром.

Дослідження типів адаптаційних реакцій, які характеризують неспецифічну резистентність організму, до лікування виявило несприятливі та напружені адаптаційні реакції у 321 (71,33 %) хворого, частка реакцій еустресу становила 16,89 % (76 осіб). Переважно розвивалися реакції хронічного стресу, у 10 (2,22 %) осіб діагностовано реакції неповноцінної адаптації. Саногенетичні типи загальноадаптивних реакцій виявлено у 128 (28,44 %) хворих, дезадаптивні типи — у 98 (21,78 %), патогенетичні — у 285 (63,33 %) (табл. 2). Переважання дистрес-реакцій у хворих може бути виявом несприятливого перебігу, поганого прогнозу чи розвитку ускладнень. Такі зміни можна пояснити тривалою дією подразників, що зумовлює виснаження адаптаційних ресурсів.

Визначення типів адаптаційних реакцій залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ виявило при GOLD 2 напружені реакції у 174 (69,60 %) осіб, при GOLD 3 — у 146 (73,0 %). З прогресуванням

ХОЗЛ відзначено зменшення частки саногенетичних реакцій (з 35,6 % (85) до 22,8 % (23)) і збільшення частки патогенетичних реакцій (з 44,80 % (112) до 86,5 % (173)). Отже, зі збільшенням тяжкості хвороби спостерігається зростання частоти розвитку напружених реакцій тренування і активації. Установлений тісний обернено пропорційний зв'язок між ОФВ₁ і сприятливими реакціями адаптації ($r = -0,87$; $p < 0,05$) та прямо пропорційний — між частотою несприятливих адаптаційних реакцій та давністю ХОЗЛ ($r = +0,46$; $p < 0,05$) (табл. 3).

Таким чином, навіть у стані ремісії захворювання пацієнти мали симптоми ХОЗЛ. Незважаючи на те, що основні вияви хвороби здебільшого контролювали медикаментозною терапією, вона суттєво не впливала на рівень резистентності організму. Фаза ремісії у цих хворих забезпечувалась взаємодією стрес-реалізуючих та стрес-здійснюючих систем з переважанням перших, які належать до групи дистрес-реакцій, оскільки часто спричиняють пошкодження [4, 14]. Отже, розвиток ремісії захворювання на тлі реакції стресу з часом призводить до виснаження системи та виникнення її недостатності, що пояснює розвиток загострень та ускладнень ХОЗЛ.

Динамічне спостереження під час лікування виявило значні розбіжності за клінічним перебігом захворювання між основною та контрольною групами. У міру адаптації до тренувального гіпоксичного стимулу пацієнти основної групи, починаючи з 3—4-ї доби, відзначали зменшення кашлю, полегшення виділення харкотиння, зменшення виявів бронхообструктивного синдрому (збільшення ПОШ видиху), підвищення працездатності та нормалізацію сну. Ці зміни супроводжувалися зниженням добової дози бронхолітиків короткої дії. У 96 (24,0 %) хворих основної групи кашель припинився зовсім, у більшості пацієнтів — зберігався лише вранці, що свідчить про відновлення фізіологічного циркадного ритму виділення харкотиння. Незважаючи на проведене лікування, в контрольній групі кашель різної інтенсивності зберігався в усіх обстежених хворих.

Наприкінці лікування у 361 (90,25 %) пацієнта основної групи, який отримував комплексне лікування з гіпокситерапією, підвищилася толерантність до фізичного навантаження, задишка виникала лише при вираженому фізичному навантаженні. В контрольній групі аналогічні зміни спостерігали лише у 10 (20,0 %) хворих.

На тлі комплексного лікування поліпшилася аускультативна картина. Кількість хрипів поступово зменшувалась, наприкінці курсу вони повністю зникли у 100 (40,0 %) осіб з GOLD 2 і 75 (37,5 %) з GOLD 3. У хворих контрольної

Таблиця 2. Структура адаптаційних реакцій хворих на хронічне обструктивне захворювання легень до лікування (n = 450)

Адаптаційні реакції	Кількість хворих
Несприятливі	
Реакції тренування і активації з ознаками напруження	184 (40,89 %)
Реакція хронічного стресу	92 (20,44 %)
Реакція переактивації	46 (10,22 %)
Саногенетичні	
Реакція тренування	31 (6,89 %)
Реакція спокійної активації	61 (13,56 %)
Реакція підвищеної активації	36 (8,00 %)

Таблиця 3. Розподіл несприятливих адаптаційних реакцій від тривалості хронічного обструктивного захворювання легень (n = 450)

Тривалість захворювання, роки	Кількість хворих
< 10 (n = 169)	79 (46,75 %)
11—20 (n = 110)	78 (70,91 %)
> 20 (n = 171)	142 (83,04 %)

групи аналогічні зміни за період спостереження відзначено лише в 3 (6,0 %) випадках).

Про поліпшення бронхіальної прохідності в результаті лікування свідчила динаміка показників ФЗД. Так, життєва ємність легень у хворих основної групи зросла на 10,1 %, ОФВ₁ — на 17,6 % ($p < 0,05$), ПОШ75 % — на 16,2 %, ПОШ50 % — на 19,8 % та ПОШ25 % — на 23,9 % ($p < 0,05$). Статистично значуще поліпшення показників ФЗД спостерігали незалежно від ступеня GOLD. У пацієнтів контрольної групи зміни об'єму легень мали лише тенденцію до поліпшення (на 3,3 %).

Узагальнюючи дані літератури та результати власних досліджень щодо динаміки бронхообструктивного синдрому у хворих обох груп, можна дійти висновку, що використання при реабілітації методу нормобаричної гіпокситерапії сприяє швидшому, ніж при традиційному лікуванні, усуненню виявів цього синдрому. Можна припустити, що поліпшення бронхіальної прохідності зумовлено позитивним впливом фізіологічного гіпоксичного стимулу на різні ланки бронхообструктивного синдрому за рахунок системної та клітинної перебудови організму, яка лежить в основі реакції активної адаптації, спрямованої на збереження енергетичного гомеостазу. Це припущення підтверджено експериментальними дослідженнями В. А. Березовського та співавт. (2013). Автори довели, що вдихання гіпоксичної газової суміші (10 % кисню) в переривчастому режимі впродовж 28 щоденних (по 30 хв) сеансів гіпоксії сприяє збільшенню повітряності легень і загальної площі альвеолярної поверхні щурів, але не досягає показників, типових для емфізематозного стану. Це зумовлює збільшення ефективності газообміну легень [2]. Основні механізми короточасної і тривалої адаптації до гіпоксії полягають у зміні кінетичних властивостей ферментів дихального ланцюга, які забезпечують економізацію аеробної продукції енергії та її споживання, сприяючи збільшенню загальної неспецифічної резистентності клітини («перехресний ефект адаптації») [19].

Нормобарична гіпоксія стимулює саногенетичні механізми організму, що підтверджено результатами нашого дослідження. У 363 (88,25 %) хворих основної групи переважали сприятливі адаптаційні реакції, тоді як у контрольній групі цей показник майже не змінився і становив 18 (32,0 %) (табл. 4).

З адаптаційних реакцій в осіб основної групи переважали реакції спокійної активації (48,25 %) та реакції тренування (28,25 %). Реакція підвищеної активації, котра є найстійкішою реакцією здоров'я та зумовлює високу неспецифічну

резистентність організму, зросла на 6,25 %. Саногенетичні типи загальноадаптивних реакцій виявлено у 208 (52,0 %) хворих, дезадаптивні типи — у 79 (19,75 %), патогенетичні — у 143 (35,75 %). Частка несприятливих реакцій у хворих основної групи статистично значущо зменшилася та становила після лікування 11,75 % переважно за рахунок зміни напружених та неповноцінних реакцій на сприятливі для організму адаптаційні реакції. Частка реакцій еустресу в основній групі становила 46,25 % (185), що вказує на позитивний вплив нормобаричної гіпокситерапії та сприятливий прогноз хвороби.

Серед хворих з GOLD 2 у 155 (68,89 %) випадках гематологічні показники відповідали сприятливим адаптаційним реакціям, тоді як серед осіб з GOLD 3 — у 93 (53,14 %, $p > 0,05$). При GOLD 2 частота патогенетичних реакцій зменшилась до 17,33 % (у 39 осіб основної групи) і 56,00 % (у 14 хворих контрольної групи), при GOLD 3 — відповідно до 20,44 % (46) і 44,0 % (11), різниця статистично значуща для обох груп ($p < 0,05$).

Підвищення неспецифічної резистентності організму дало змогу 68 (80,95 %) пацієнтам основної групи уникнути загострень хвороби протягом року. Частота респіраторних загострень зменшилась у 3,4 разу (при майже однаковій епідеміологічній ситуації у роки порівняння).

Таблиця 4. Типи адаптаційних реакцій хворих на хронічне обструктивне захворювання легень після лікування

Тип реакції	Контрольна група	Основна група
Реакції тренування	10 (20,0 %)	113 (28,25 %)
Реакції спокійної активації	6 (16,0 %)	193 (48,25 %)*
Реакції підвищеної активації	2 (8,0 %)	57 (14,25 %)*
Хронічний стрес	22 (40,0 %)	25 (6,25 %)*
Реакції переактивації	10 (16,0 %)	12 (3,0 %)*
Усього	50	400

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Частота загострення хвороби протягом року у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Ступінь тяжкості	Контрольна (n = 16)	Основна (n = 84)	Усього (n = 100)
GOLD 2 (n = 60)	2 (25,0 %)	2 (3,85 %)*	4 (6,67 %)
GOLD 3 (n = 40)	4 (50,0 %)	4 (12,5 %)*	8 (20,0 %)
Разом	6 (37,5 %)	6 (7,14 %)*	12 (12,0 %)

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

Обсяг підтримувальної медикаментозної терапії протягом року у цих хворих залишався на досягнутому рівні. Лише у 12 (14,28 %) хворих основної групи виникла потреба у збільшенні обсягу медикаментозного лікування (табл. 5).

Одним із провідних клітинних і молекулярних механізмів впливу гіпоксично-гіпероксичних тренувань на формування адаптації до гіпоксії може бути їх модульовальна роль у редокс-реакціях тіолдисульфідної системи мітохондрій, яка обмежує розвиток оксидантних пошкоджень і, як наслідок, мітохондріальної дисфункції під час наступної дії стресорних чинників [11, 23]. Згідно з даними інших авторів, гіпоксія на клітинному рівні спричиняє перепрограмування метаболізму мітохондрій, що забезпечує адекватну продукцію АТФ і запобігає негативним наслідкам надмірного мітохондріального накопичення активних форм кисню [16]. Пригнічення мітохондріального аеробного енергоутворення має важливе значення в умовах гіпоксії — таким чином клітина уникає накопичення шкідливих радикалів, продуктів перекисного окиснення ліпідів, вміст яких знижується і в біосередовищах організму. Відомо, що багаторазові короткі експозиції гіпоксії — реоксигенації під час переривчастої гіпоксії відповідають стану гіпоксичного прекодиціювання, чий протекторний ефект у різних тканинах розглядають як одну з форм адаптації до наступної дії екстремальних чинників (ішемії, стресу, фізичного навантаження) [4, 12]. У результаті адаптації до гіпоксії змінюється швидкість поетапної доставки кисню і його споживання [23].

Аналізуючи та оцінюючи отримані дані, слід урахувати, що за переривчастої гіпоксії пошкоджувальний чинник діє не безперервно. Відбувається чергування нормоксії з нестачею

кисню, тобто своєрідна «ішемія/реперфузія», що створює умови як для мобілізації антиоксидантної системи, так і для нових спалахів активності вільнорадикального окиснення [4, 23]. Крім того, нормобарична інтервальна гіпокситерапія може бути методом тренувальних програм, що сприяє збалансуванню вегетативної дисфункції у хворих на ХОЗЛ на ранніх етапах [18].

Отримані результати мають науково-практичне значення: по-перше, розширюють уявлення про механізми лікувальної дії інтервальної нормобаричної гіпоксії, по-друге, дають змогу рекомендувати ефективніші схеми реабілітації порівняно з традиційними схемами, зменшити фінансові витрати на лікування та підтримання стійкої ремісії захворювання, запобігти виникненню ускладнень та інвалідності.

Висновки

Навіть у стані ремісії захворювання виявлено несприятливі та напружені адаптаційні реакції у 71,33 % хворих на ХОЗЛ, частка реакцій еустресу становила лише 16,89 %. Установлено кореляційні зв'язки між ОФВ₁ і сприятливими реакціями адаптації ($r = -0,87$; $p < 0,05$) та між давністю ХОЗЛ і несприятливими адаптаційними реакціями ($r = +0,46$; $p < 0,05$).

Застосування нормобаричної гіпокситерапії сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування, зменшенню основних клінічних симптомів ХОЗЛ — кашлю та задишки, обсягу підтримувальної медикаментозної терапії, частоти загострень упродовж року у 80,95 % пацієнтів.

Після курсу нормобаричної гіпокситерапії збільшилася частота сприятливих адаптаційних реакцій до 88,25 %, зокрема реакції еустресу до 46,25 %, тоді як у контрольній групі цей показник майже не змінився і становив 32,0 %.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування — Н. П. Масік; збір та опрацювання матеріалу — Н. П. Масік, С. В. Нечипорук

Список літератури

- Асанов Э. О., Свиницкий А. С., Полягушко Л. Г., Дыба И. А., Осмак Е. Д. Влияние гипоксических тренировок на состояние автономной нервной системы у лиц пожилого возраста, больных ХОЗЛ // Укр. пульмонолог. журн. — 2017. — № 1. — С. 31—36.
- Березовский В. А., Янко Р. В., Чака Е. Г., Литовка И. Г. Влияние прерывистой гипо- и гипероксии на состояние респираторного отдела легких // Пульмонология. — 2013. — № 2. — С. 57—60.
- Галіаш Н. Б. Діагностико-прогностичні можливості визначення загальних неспецифічних адаптаційних реакцій для встановлення реактивності організму здорових та хворих на пневмонію дітей // Вісник проблем біології і медицини. — 2015. — Вип. 4, т. 1. — С. 63—68.
- Горбунов М. М., Коршунова Н. В., Юрченко О. В. Основные физиологические механизмы и адаптационные реакции при закаливании организма в условиях холодного климата // Бюл. физиологии и патологии дыхания. — 2020. — Вып. 77. — С. 107—116. doi: 10.36604/1998-5029-2020-77-107-116.
- Измайлов С. Г., Бесчастнов В. В., Багрянцев М. В., Щелчкова Н. А., Миронов А. А. Использование гипоксического прекодиционирования для подготовки аутодермотрансплантата у больных со скомпрометированной микроциркуляцией // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченка. — 2016. — № 3(2). — С. 47—54.
- Левченкова О. С., Новиков В. Е. Возможности фармакологического прекодиционирования // Вестн. РАМН. — 2016. — Т. 71, № 1. — С. 16—24. doi: 10.15690/vra mn626.

7. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. Показатели обмена железа, эритропоэтина, гипоксией индуцированного фактора при анемии у детей с хронической болезнью почек // Нефрология. — 2017. — Т. 21, № 6. — С. 68—77. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77>.
8. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С., Бизяева Е.А., Лямина С.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditionирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией // Кардиосоматика. — 2015. — Т. 6, № 2. — С. 27—32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-k-gipoksii-i-ishemicheskoe-prekonditsionirovanie-patofiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty-kardioproteksii-u-bolnyh-s>.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень». http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ukpmd.pdf.
10. Нобелівська премія в галузі фізіології та медицини-2019: як клітини відчують та адаптуються до наявності кисню. <https://www.umj.com.ua/article/168885/nobelivska-premiya-v-galuzi-fiziologiyi-ta-meditsini-2019-yak-klitini-vidchuyut-ta-adaptuyutsya-do-nayavnosti-kisnyu>.
11. Прокудина Е.С. Исследование устойчивости митохондрий миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению сердца у крыс, адаптированных к хронической гипоксии // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2016. — № 2. — С. 110—113.
12. Слаба О.Р., Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих на бронхіальну астму асоційовану з ожирінням // Клінічна та експериментальна патологія. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 131—134.
13. Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Дзюблик О.Я. та ін. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 1) // Укр. пульмонолог. журн. — 2019. — № 2. — С. 5—18. doi: 10.31215/2306—4927—2019-104-2-5-18.
14. Хурса Р.В., Еремина Н.М., Корзун Н.Н. Скрининговые методы оценки адаптации организма в амбулаторной практике: учебно-методическое пособие. — Минск: БГМУ, 2018. — 43 с. ISBN 978—985—21—0074—8.
15. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Влияние гипоксии различных видов на функциональную активность и экспрессию гликопротеина Р // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14, № 1. — С. 71—77. doi: 10.17816/RCF14171-77. https://www.researchgate.net/publication/303187623_Influence_of_different_hypoxia_types_on_p-glycoprotein_functional_activity_and_expression.
16. Beaudin A., Waltz X., Pun M. et al. Human intermittent hypoxia-induced respiratory plasticity is not caused by inflammation // European Respiratory Journal. — 2015. — Vol. 46. — P. 1072—1083. doi: 10.1183/09031936.00007415.
17. Beaudin A., Waltz X., Pun M. et al. Human intermittent hypoxia-induced respiratory plasticity is not caused by inflammation // European Respiratory Journal. — 2015. — Vol. 46. — P. 1072—1083. doi: 10.1183/09031936.00007415.
18. De Smet S., van Herpt P., D'Hulst G., Van Thienen R.M., Hespel P. Physiological adaptations to hypoxic vs. normoxic training during intermittent living high // Frontiers in Physiology. — 2017. — Vol. 8. — 347. doi: 10.3389/fphys.2017.00347.
19. Beaudin A., O'Connor K., Strain C. et al. Chronic intermittent hypoxia disrupts cardiorespiratory homeostasis and gut microbiota composition in adult male guinea-pigs // EBioMedicine. — 2018. — Vol. 38. — P. 191—205. DOI. [org/10.1016/j.ebiom.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.010).
20. Matarredona L., Camacho M., Zafrilla B., Bonete M.-J., Escalapez J. The role of stress proteins in haloarchaea and their adaptive response to environmental shifts // Biomolecules (IF 4.082). Pub Date: 2020—09—29. doi: 10.3390/biom10101390.
21. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. — 2019. — Vol. 17 (1). — P. 37—44.
22. Ryu H.Y., Ahn S.H., Hochstrasser M. SUMO and cellular adaptive mechanisms // Exp. Mol. Med. — 2020. — Vol. 52. — P. 931—939. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0457-2>.
23. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I. et al. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression // Experimental Biology and Medicine (Maywood). — 2017. — Vol. 242 (15). — P. 1542—1552.

Н.П. Масик, С.В. Нечипорук

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Патогенетическое обоснование применения прерывистой нормобарической гипокситерапии в реабилитации больных с хронической обструктивной болезнью легких

Цель — оценить влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на динамику общих неспецифических адаптационных реакций в комплексной реабилитации больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы и пролечены 450 больных с ХОБЛ, из них 250 (55,56 %) с GOLD 2 и 200 (44,44 %) с GOLD 3. Средний возраст пациентов — $(52,65 \pm 14,80)$ года. Все пациенты получали в соответствии с приказом МЗ Украины базисную медикаментозную терапию. Количество лиц мужского и женского пола было одинаковым — 225 (50,0 %). У всех обследованных пациентов болезнь была в фазе ремиссии. Длительность заболевания составляла от 10 до 30 лет. Больных рандомизировали на две группы: основную ($n = 400$) и контрольную ($n = 50$) с одинаковым распределением по степени тяжести ХОБЛ. Пациенты основной группы дополнительно получали 30-минутные сеансы интервальной нормобарической гипоксии в течение 20 дней. Проводили исследование динамики клинических симптомов, функции внешнего дыхания, неспецифической резистентности организма.

Результаты. Даже в состоянии ремиссии на фоне базисной медикаментозной терапии ХОБЛ большинство пациентов имели симптомы заболевания. У 71,33 % больных выявлены неблагоприятные и напряженные адаптационные реакции, доля реакций эустресса составляла лишь 16,89 %. Саногенетические типы общеадаптивных реакций выявлены у 28,44 % больных, дезадаптивные типы — у 21,78 %, патогенетические — у 63,33 %. При GOLD 2 напряженные реакции диагностировали у 69,60 % лиц, при GOLD 3 — у 73,00 %. По мере увеличения тяжести болезни наблюдается рост частоты развития напряженных реакций тренировки и активации. У 90,25 % пациентов основной группы после окончания курса гипокситерапии повысилась толерантность к физической нагрузке, одышка возникала только при выраженной физической нагрузке, тогда как в контрольной группе аналогичные изменения наблюдали лишь

у 20,0 % больных. Показатели функции внешнего дыхания у больных основной группы увеличились в среднем на 17,52 %, в контрольной группе — на 3,3 %. В основной группе преобладали благоприятные адаптационные реакции (у 88,25 % больных), тогда как в контрольной группе их доля составляла 32,0 %. Доля неблагоприятных реакций в основной группе статистически значимо уменьшилась после лечения до 11,75 %, доля реакций эустресса увеличилась до 46,25 %. При GOLD 2 доля патогенетических реакций уменьшилась до 17,33 и 56,00 % соответственно в основной и контрольной группах, а при GOLD 3 — до 20,44 и 44,0 % ($p < 0,05$).

Выводы. Применение курса нормобарической гипокситерапии способствовало уменьшению основных клинических симптомов ХОБЛ, увеличению частоты благоприятных адаптационных реакций до 88,25 %, повышению клинической эффективности лечения, что позволило избежать обострений болезни в течение года у 80,95 % пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическое и гипоксическое preconditioning, HIF-1 α , нормобарическая гипокситерапия, адаптационные реакции.

N. P. Masik, S. V. Nechiporuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Pathogenetic rationale for the use of intermittent normobaric hypoxotherapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Objective — to determine affects of the intermittent normobaric hypoxotherapy on the dynamics of general non-specific adaptive reactions in the complex rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The treatment and examinations involved 450 patients with COPD, including GOLD 2 in 55.56 % (250 people) and GOLD 3 in 44.44 % (200 patients). The mean age was (52.65 ± 14.80) years, proportion of female and male subjects was equal. All patients received basic drug therapy according to the Order of MoH of Ukraine. The disease duration was 10 to 30 years, the remission stage was established in all patients. Patients were randomized into two groups: main (400 people) and control (50 people) with the same COPD severity distribution. Patients of the main group received additional 30 minutes sessions of interval normobaric hypoxotherapy for 20 days. The examination were performed for the dynamics of clinical symptoms, respiratory function, nonspecific resistance of an organism.

Results. Most patients had symptoms of the disease against the background of basic COPD medication even on the remission stage. Unfavorable and intense adaptive reactions were determined in 71.33 % of COPD patients, and eustress reactions only in 16.89 %. Sanogenetic types of adaptive reactions were found in 28.45 % of subjects, maladaptive types — in 21.78 % of persons, pathogenetic — in 63.33 % of patients. At GOLD 2, tense reactions were diagnosed in 69.6 % of subjects, and in GOLD 3 in 73.0 %. As the severity of the disease increased, there was an increase in the development of intense training and activation responses. Upon completion of the course of hypoxotherapy, the exercise tolerance increased, and shortness of breath appeared only after severe physical activity in 90.25 % of patients in the main group, whereas in the control group similar changes were observed only in 20.0 % of patients. The respiratory function indicators in patients of the main group increased on average by 17.52 %, while in the control group — by 3.3 %.

In the main group, favorable adaptation reactions prevailed in 88.25 % of patients, while in the control group this indicator was 32.0 %. The percentage of adverse reactions in the main group decreased significantly and was 11.75 % after treatment, the proportion of stress reactions — 46.25 %. In GOLD 2, the proportion of pathogenetic reactions decreased to 17.33 % and 56.00 % of the main and control groups, and in GOLD 3 — in 20.44 % and 44.0 %, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of a course of normobaric hypoxotherapy promoted the reduction of the main clinical COPD symptoms, increase of the frequency of favorable adaptive reactions up to 88.25 %, it raised clinical effectiveness of the treatment, which allowed to avoid disease exacerbations during the year in 80.95 % of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic and hypoxic preconditioning, HIF-1 α , normobaric hypoxia therapy, adaptive response