

**ЛУКАШОВА АННА ВЛАДИМИРОВНА**

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОЗОНА И ГРАВИТАЦИОННОЙ  
ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ  
ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ  
АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**14.01.30 – Геронтология и гериатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**САМАРА**

**2018**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Макаров Игорь Валерьевич;**

**Официальные оппоненты:**

**Козлов Кирилл Ленарович**, доктор медицинских наук, профессор, автономная научная некоммерческая организация высшего образования Научно-исследовательский центр "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии", заведующий отделом клинической геронтологии и гериатрии, заведующий лабораторией возрастной патологии сердечно-сосудистой системы.

**Горелик Светлана Гиршевна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет", кафедра общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, профессор.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Защита диссертации состоится 19 сентября 2018 г. в 1\_00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_ г

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Осадчук Алексей Михайлович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** На сегодняшний день лечение атеросклероза является одной из самых основных задач современной медицины. Одними из наиболее тяжёлых проявлений атеросклеротического процесса являются облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. В России хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей страдает 2-3% населения. В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний окклюзионно-стенотические поражения артериального русла нижних конечностей занимают второе место, уступая первенство ишемической болезни сердца, и составляют более 20-25 % от всех видов сердечно-сосудистой патологии [Р.А. Галкин и соавт., 2006; И.В. Макаров, 2004, 2010; А.Н. Ткаченко и соавт., 2011; П.И. Поляков П.И. 2013; М.Р. Кузнецов и соавт, 2014; А.В. Покровский и соавт, 2014, С.Г. Горелик и соавт., 2014]. Облитерирующий атеросклероз, как причина заболевания артерий нижних конечностей, составляет от 88,7% до 95% случаев [В.Н. Фатенков, 2002; В.В. Шпрах, 2007; Ю.В. Щукин и соавт, 2008; М.Р. Кузнецов и соавт, 2014; / А.А. Ruffolo et al., 2011; N. Satoh-Asahara et al., 2015].

Необходимо отметить, что облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, начинаясь бессимптомно в молодом возрасте, прогрессирует в течение всей жизни. Если среди 50-летних заболевание отмечается лишь у 1,1%, то в группе 65–70-летних – у 5,2% населения. Особенностью геронтологических больных с указанной патологией является наличие системного мультифокального атеросклероза. Кроме того, для пациентов старшей возрастной группы характерна полиморбидность, в связи, с чем они нуждаются в назначении дополнительной медикаментозной терапии. Это ведет к увеличению риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, что приводит к росту сроков госпитализации и финансовых расходов [А.В. Покровский и соавт, 2014; К.С. Данилина и соавт., 2014; М.Р. Кузнецов и соавт, 2014; В.М. Кошкин и соавт., 2014; А.П. Парахонский, 2015; О.Н. Ткачева, 2016; К. Kröger et al., 2009].

Хирургическая тактика лечения облитерирующего атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста, подразумевающая проведение реконструктивных сосудистых операций, по данным некоторых авторов, приводит к рестенотическим поражениям в 40-60% случаев. Это обусловлено патогенетическими особенностями течения облитерирующего атеросклероза у геронтологических пациентов, связанными с нарушением свертывающей системы, гемодинамическими нарушениями, несостоятельностью дистального русла. Если больному все-таки приходится выполнять реконструктивные операции следует также помнить о том, что они могут сопровождаться такими осложнениями, как инфаркт миокарда, инсульт, инфицирование протеза. Именно поэтому развитие консервативных технологий, позволяющих сохранить конечность, является актуальной задачей, особенно у больных пожилого и старческого возраста [Ю.С. Андожская и соавт., 2011; Л.А. Бокерия, 2013, С.Г. Горелик, 2016; К.Л. Козлов, 2016].

Несмотря на ориентированность современной клинической медицины на преимущественное использование лекарственных средств, немедикаментозные методы лечения неуклонно завоевывают ведущие позиции в профилактике и лечении социально значимых заболеваний [В. С. Савельев и соавт, 2010; П.И. Поляков и соавт, 2013; О.Ю. Кытикова и соавт, 2014; М. Costanzo, 2015].

С этих позиций представляет интерес применение гравитационных перегрузок направления голова-таз (направление +Gz). В 1986 г. Н.В. Левашов предложил способ

лечения ишемических состояний нижних конечностей, предполагающий использование центрифуги короткого радиуса. Это положило начало изучению эффектов радиальных ускорений в клинических условиях, положительное влияние которых на течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей отмечено в работах И.В. Макарова (2004,2010), Г.П. Котельникова (207); Е.С. Лопухова (2015).

Возникающий под воздействием гравитационной терапии дополнительный приток к ногам крови стимулирует коллатеральный кровоток, увеличивает кровенаполнение нижних конечностей, активизирует обменные процессы и, таким образом, снижает степень ишемии. Данный эффект гравитационной терапии особенно важен при лечении больных пожилого и старческого возраста, у которых, как правило, в силу наличия разнообразной сопутствующей патологии, консервативные способы лечения являются методами выбора [Р.А. Галкин и соавт., 2006; Г.П. Котельников и соавт, 2007; Е.С. Лопухов, 2012, 2014; И.В. Макаров, 2004, 2010; А.Г. Сонис, 2010; А.В. Яшков, 2013].

В последние годы в программы лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей стали активно внедряться методы эфферентной терапии. Применение этих методов позволяет существенно улучшить результаты проводимого лечения [С.П. Алехина и соавт, 2003; А.Л Костюченко, 2003; И.Н. Пиксин, 2010; А.Г. Сонис, 2010; К.Н. Конторщикова, 2011; Е.В. Дрожжин и соавт, 2012; Л.А. Мекшина и соавт, 2012; Ю.Р. Ефременко исоавт, 2013; Е.С. Лопухов, 2012, 2014, 2015].

Одним из наиболее современных и перспективных методов лечения является использование медицинского озона. Для этого метода характерна простота применения, хорошая переносимость, практическое отсутствие побочных эффектов, экономичность. В механизмах противогипоксического действия озонотерапии определённую роль играет активация транспорта кислорода к тканям, увеличение деформируемости мембран эритроцитов, уменьшение связи гемоглобина с кислородом, вазодилатация. Вследствие уменьшения степени тканевой гипоксии и активации кислород-зависимых реакций улучшается энергетический обмен тканей, нормализуется окислительно-восстановительный потенциал организма. В крови снижается уровень перекисного окисления липидов, возрастает активность антиоксидантной системы, снижается концентрация общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также коэффициента атерогенности [С.П. Алехина и соавт, 2003; Е.В. Хмелева и соавт., 2011; В.В. Тишко и соавт, 2014; П.В. Перетягин, 2012, 2015].

Сочетанное использование методов озонотерапии и гравитационной терапии до сегодняшнего времени в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей не применялось. Имеющиеся в литературе сведения об эффективности указанных методик открывают перспективы их использования и в геронтологической практике.

**Степень разработанности темы исследования.** В связи с возрастной коморбидностью пациентов пожилого и старческого возраста, необходимостью разработки щадящих режимов процедур для данной категории больных методы озонотерапии и гравитационной терапии не нашли широкого применения в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза.

При этом только комплексный индивидуальный подход с использованием всего имеющегося на сегодняшний день арсенала средств и методов, пожизненного принципа консервативной терапии и диспансерного наблюдения позволит улучшить, как результаты

лечения облитерирующего атеросклероза, так и качество жизни у такой непростой категории больных.

В настоящем времени целесообразно предполагать сочетанное использование методов озонотерапии и гравитационной терапии. Однако подобных исследований в отечественной литературе нет. Это явилось основанием для проведения данного диссертационного исследования. Таким образом, все вышеизложенное определило цель и задачи настоящей работы.

**Цель исследования** – улучшение результатов комплексного лечения гериатрических пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии путем сочетанного применения медицинского озона и гравитационной терапии.

**Задачи исследования:**

1. Определить эффективность методов озонотерапии и гравитационной терапии в коррекции нарушений периферического кровообращения у пациентов пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом II стадии.

2. Выявить особенности состояния различных звеньев патогенеза облитерирующего атеросклероза (нарушения липидного спектра, иммунного статуса, антиоксидантной защиты и системы гемостаза) у гериатрических пациентов.

3. Изучить влияние сочетанного применения озонотерапии и гравитационной терапии на динамику показателей липидного спектра, иммунного, антиоксидантного статуса и гемостаза у гериатрических пациентов с облитерирующим атеросклерозом.

4. Определить оптимальный вариант сочетанного применения медицинского озона и гравитационной терапии в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста.

5. Провести анализ ближайших и отдаленных результатов, качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии после сочетанного применения озона и гравитационной терапии.

**Научная новизна работы.** Впервые совместно с коллективом соавторов разработаны, апробированы и внедрены в клиническую практику новые способы немедикаментозного консервативного лечения больных облитерирующим атеросклерозом II стадии, заключающиеся в комбинации внутривенного введения озонированного физиологического раствора или большой аутогемоозонотерапии с гравитационной терапией (патенты Российской Федерации на изобретение №2523390 от 12 февраля 2013 г. и №2475274 от 09 августа 2011 г.).

Проведён сравнительный анализ результатов комплексного лечения больных пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом II стадии, получавших большую аутогемоозонотерапию, озонированный физиологический раствор, а также лечение медицинским озоном в сочетании с гравитационной терапией.

Изучен иммунный, антиоксидантный статус и показатели гемостаза больных пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом II стадии до и после комплексного лечения, включающего сочетанное применение методов озонотерапии и гравитационную терапию.

Предложен алгоритм сочетанного применения методов озонотерапии и гравитационной терапии при лечении пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждается также патентом Российской Федерации на полезную модель, разработанным совместно с коллективом соавторов, суть которого заключается в способе контроля артериального давления на уровне лодыжек и лодыжечно-плечевого индекса в сеансах гипергравитации (№140928 от 16 апреля 2014 г.).

**Теоретическая и практическая значимость.** Внедрены новые немедикаментозные методы комплексного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей II стадии у пациентов пожилого и старческого возраста, включающие сочетание методов озонотерапии и гравитационной терапии, позволяющие воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания, уменьшающие риск развития критической ишемии нижних конечностей и сосудистых оперативных вмешательств.

Разработан способ измерения сегментарного артериального давления с использованием автоматических тонометров, дающий возможность контроля ЛПИ во время проведения гравитационной терапии.

Использование большой аутогеомоозонотерапии или внутривенного введения озонированного физиологического раствора в сочетании с гравитационной терапией позволяет эффективно воздействовать на показатели иммунного, антиоксидантного статуса, реологических свойства крови у пациентов пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии.

Применение немедикаментозных методов лечения в комплексной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии, сочетающих использование методов озонотерапии и сеансов гипергравитации, приводит к увеличению дистанции безболевого ходьбы и ЛПИ, улучшает качество жизни больных, что позволяет рекомендовать их к широкому использованию в клинической практике.

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по лечению больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали 139 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ПА – ПБ стадий в возрасте от 60 до 82 лет. Исследование выполнялось по схеме: проспективное рандомизированное параллельное контролируемое.

Изучение запланированных показателей осуществлялось исходно, непосредственно после лечения и через 6 месяцев. У всех пациентов измеряли дистанцию ходьбы до наступления первых болевых ощущений и ЛПИ, предлагали заполнить вопросник оценки качества жизни SF 36. Из лабораторных методов исследования проводилась оценка плазменного гемостаза, липидного спектра, состояния оксидантной и антиоксидантной систем крови, иммунного статуса. Кроме того, изучались данные ультразвукового исследования магистральных артерий нижних конечностей. В дальнейшем пациентов

ежегодно приглашали в течение 7 лет для выявления частоты оперативных вмешательств в отдалённом периоде и проведения контрольного обследования.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью непараметрических методов описательной статистики. Значимыми считались результаты, если вероятность случайности «р» была меньше 5%, то есть меньше 0,05. Для выявления значимых взаимосвязей использовался корреляционный анализ. Определялись факторы риска, создавались модели прогнозирования риска ухудшения состояния (увеличение стадии заболевания, оперативные вмешательства) с помощью регрессии Кокса.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В составе комплексного лечения гериатрических пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии сочетанное применение медицинского озона (ОФР или БАТ) и гравитационной терапии в отличие от методов, включающих только озонотерапию и консервативное лечение, оказывает выраженное положительное влияние на развитие периферического кровотока и микроциркуляции, увеличивая значения лодыжечно-плечевого индекса и дистанцию безболевого ходьбы.

2. Эффективная коррекция исходных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, проявляющихся синдромом гиперкоагуляции, оксидативным стрессом, дислипидемией, аутоиммунным эндогенным воспалением, возможна при сочетанном применении методов озонотерапии и гравитационной терапии, воздействующих на основные звенья патогенеза заболевания.

3. Сочетанное применение гравитационной терапии и методов озонотерапии позволяет улучшить непосредственные результаты комплексного лечения и повысить устойчивость достигнутого клинического эффекта в отдаленном периоде.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность полученных научных результатов и выводов определяется использованием достаточного количества клинического материала, современных и информативных методов исследования и статистической обработки данных с применением критериев доказательной медицины.

На основании проведенной проверки первичной документации комиссия пришла к заключению, что все материалы диссертации получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования.

#### **Апробация.**

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2012); VI научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине» (Одесса, 2012); V Азиатско-Европейской научно-практической конференции (Одесса, 2012); III Международной научно-технической конференции «Информационные, измерительные и управляющие системы» (Самара, 2012); IX Mezinarodni vedecko-prakticka konferencie «Moderni vymozenosti vedy – 2013» (Praha – 2013); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы дополнительного профессионального образования и здравоохранения» (Самара, 2013); VI Межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в практике многопрофильного состояния» (Тольятти, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2013), XX Всемирном конгрессе по реабилитации в

медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, США, 2014), Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 2017), 942-м заседании регионального отделения РОХ (Самара, 2018), научно-практическая конференция «Актуальные аспекты гериатрии» в рамках тридцать первой образовательной недели (Самара, 2018).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр №6 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 15.03.2018г.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Предложенные методы лечения, включающие комбинацию озонированного физиологического раствора или большой аутогемоозонотерапии с гравитационной терапией применяются в работе общехирургического отделения №1 НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» ОАО «РЖД» при комплексном консервативном немедикаментозном лечении облитерирующего атеросклероза.

Основные положения исследований используются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Автором определены цель и задачи научного исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводил анализ данных медицинской документации пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Соискатель непосредственно принимал участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных, проведении методов озонотерапии и гравитационной терапии. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных. Сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Гравитационная терапия и методы гравитационной хирургии крови в комплексном лечении больных с ишемическими состояниями нижних конечностей». Номер государственной регистрации темы 01201079371.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 28 научных работ, из них – 9 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Получены два патента Российской Федерации на изобретение и 1 патент Российской Федерации на полезную модель.

**Объем и структура работы.** Текст изложен на 176 печатных страницах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Библиографический список содержит всего 156 источников, в том числе 113 отечественных и 43 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 37 рисунками и 45 таблицами.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа проводилась в Негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Самара Открытого акционерного общества «Российские железные дороги» в общехирургическом отделении №1, федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре хирургических болезней №1.

В исследование были включены 139 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ПА и ПБ стадий, госпитализированные в плановом порядке в общехирургическое отделение Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Самара Открытого акционерного общества «Российские железные дороги».

Все процедуры были выполнены в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации 1975 г. и были одобрены Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол №183 от 29.03.2017). Все пациенты были проинформированы о том, что результаты обследования и лечения будут опубликованы и использованы в научных целях. В связи с этим, каждый пациент оформлял письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование выполнялось по схеме: проспективное рандомизированное параллельное контролируемое. Выбор метода лечения проводили методом непрозрачных запечатанных последовательно пронумерованных конвертов.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 60-82 лет, наличие хронической ишемии нижних конечностей ПА-Б стадии, подтвержденное клинико-физикальными и лабораторными методами исследования, согласие на участие в исследовании, согласие на применение озонотерапии и гравитационной терапии.

Критериями невключения в исследование были следующие факторы:

- 1) сахарный диабет;
- 2) другие нозологии, сопровождающиеся хронической ишемией нижних конечностей (болезнь и синдром Рейно, облитерирующий эндартериит, болезнь Бергера, синдром Бехчета и др.);
- 3) онкологические заболевания;
- 4) острые инфекционные заболевания;
- 5) противопоказания для проведения методов гравитационной терапии и озонотерапии: перенесённый инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения III-IV ФК (по классификации CCS), хроническая сердечная недостаточность (ПБ, III по классификации ОССН), почечная недостаточность, тромбоцитопения, гипертиреоз, индивидуальная непереносимость озона, нарушение свёртывания крови, острая недостаточность мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, флеботромбозы и тромбфлебиты нижних конечностей в остром периоде, тяжелые вестибулопатии различного генеза, психические нарушения, ишемия нижних конечностей III – IV стадии, вестибулярные нарушения, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия III-V градаций по Лауну;
- 6) проведение методов озонотерапии и/или гравитационной терапии менее чем за 8 недель до включения в исследование.

Наиболее распространенной классификацией, согласно международным стандартам, характеризующей степень тяжести хронической ишемии нижних конечностей, является классификация Фонтейна, но согласно Российским национальным рекомендациям 2013 года преимущество отдано классификации А.В. Покровского (1979). Это послужило основанием для ее использования в настоящем исследовании. Кроме того она сопоставима с наиболее известными зарубежными классификациями. В исследование отбирались пациенты с хронической ишемией нижних конечностей ПА и ПБ стадии.

Все пациенты, включенные в исследование получали стандартное медикаментозное лечение. Было выделено три группы больных. Пациенты, получавшие стандартную консервативную терапию в сочетании с озонотерапией составили первую (1) группу (57 человек, средний возраст  $71,2 \pm 9,3$  года). Группа была разделена на две подгруппы: подгруппа 1а – 28 человек – получала внутривенное введение озонированного физиологического раствора, подгруппа 1б – 29 человек – большую аутогеомоозонотерапию. Во второй (2) группе (62 пациента, средний возраст  $71,4 \pm 7,9$  года) комплексное лечение включало, помимо стандартной консервативной терапии и медицинского озона, гравитационную терапию. Данная группа также была разделена на две подгруппы: подгруппа 2а – 31 человек – получала консервативную терапию в сочетании с озонированным физиологическим раствором и гравитационной терапией, подгруппа 2б – 31 пациент – консервативную терапию с большой аутогеомоозонотерапией и гравитационной терапией. Пациентам 3 группы (20 пациентов, средний возраст  $71,0 \pm 8,4$  год) была назначена только стандартная консервативная терапия. Продолжительность лечения в среднем составляла  $10,1 \pm 0,11$  дней.

Контрольные значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), данных ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей, гемостаза, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), иммунологических и биохимических показателей были получены на группе из 17 практически здоровых добровольцев без клинико-инструментальных признаков атеросклероза. Средний возраст указанной контрольной группы составил  $55,34 \pm 2,39$  г.

Возраст обследуемых пациентов составил в среднем  $71,24 \pm 8,49$  года. Большинство пациентов – 95 человек (68%), были люди пожилого возраста от 60-75 лет, остальные – пациенты старческого возраста (76-82 лет). Обращает на себя внимание преобладание курящих больных – 114 человек (82%). Группы были статистически сопоставимы.

Наблюдение и оценка полного спектра запланированных показателей осуществлялась исходно, непосредственно после лечения и через 6 месяцев (повторная госпитализация). В последующем пациенты ежегодно в течение 7 лет после начала исследования приглашались для повторного контрольного обследования и выявления частоты оперативных вмешательств в отдалённые сроки наблюдения.

Для оценки эффективности, проводимой терапии исследовалось изменение дистанции безболевого ходьбы, динамика изменений системного и сегментарного давления в артериях нижних конечностей, с последующим расчетом ЛПИ. Кроме того, для изучения динамики изменения ЛПИ во время проведения сеансов гравитационной терапии в условиях вращения центрифуги нами была разработана система измерения системного и сегментарного систолического артериального давления (патент на полезную модель № 140928 от 16.04.2014 г.). ЛПИ измерялся до и после процедуры, и на 7 минуте вращения (рис. 1).



Рисунок 1. Система измерения системного и сегментарного систолического артериального давления.

До и после лечения всем пациентам предлагалось заполнить вопросник оценки качества жизни SF 36.

Кроме того, всем больным проводилось исследование некоторых показателей плазменного гемостаза, липидного спектра, состояния оксидантной и антиоксидантной систем крови, иммунного статуса.

Для оценки плазменного гемостаза определяли время свёртывания крови по Сухареву, международное нормализованное отношение (МНО), концентрацию фибриногена в плазме крови, РФМК-тест (РФМК).

Для исследования липидного спектра оценивался общий холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), рассчитывался коэффициент атерогенности (КА).

Активность ПОЛ определялась по вторичному продукту перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновому диальдегиду (МДА). Активность системы антиоксидантной защиты оценивалась по общей антиоксидантной активности сыворотки (ОАА), показателям ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазе (СОД) и глутатионпероксидазе (ГП) в эритроцитах.

Изучался уровень С-реактивного белка (СРБ), как фактора эндогенного воспаления.

При исследовании иммунного статуса оценивалось количество лимфоцитов CD20, CD3, CD16, CD3, CD4, CD8, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровень фагоцитоза, индекс иммунорегуляции (ИИР).

Стандартная медикаментозная терапия включала назначение препаратов из группы статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента антагонистов рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ 1-адреноблокатора, антиагрегантов, внутривенное введение пентоксифиллина, лечебную физкультуру.

Для предотвращения истощения эндогенных антиоксидантов и исключения побочных эффектов при внутривенном капельном введении ОФР и проведении БАТ использовалась концентрация газовой смеси, не превышающая 20 мг/л, начиная с минимальных (5-10 мг/л) при первых двух процедурах, далее переходя на лечебные дозировки. При этом введение ОФР проводилось ежедневно (10 сеансов), а БАТ – через день (5 сеансов).

Ежедневно с третьей процедуры ОФР и со второго сеанса БАТ вторая группа больных дополнительно, через 1 час после проведения озонотерапии, получала сеансы

гравитационной терапии (всего 8 сеансов). Во время первого сеанса применяли минимальную терапевтическую дозу гравитационной нагрузки 1,5 G (32 об/мин) в течение 10 минут. Этот сеанс являлся адаптационным. Гравитационная нагрузка в последующем постепенно увеличивались (число оборотов до 36-38 об/мин с максимальной перегрузкой на периферии до 2,0-2,5 G и время вращения до 10-15 минут).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате проведенного исследования, было подтверждено, что у наблюдаемых нами пациентов с облитерирующим атеросклерозом II стадии отмечались значительные нарушения клинико-лабораторных параметров.

У всех обследуемых пациентов до начала курса терапии была II стадия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, при этом основная часть больных приходилась на ИБ стадию – 107 человек (77%), ПА – у 32 пациентов (23%).

Медиана дистанции безболевого ходьбы у пациентов 1а, 1б и 2а подгруппы до начала лечения была на уровне 100 м, в подгруппе 2б и 3 группе – 87 м и 98 м соответственно (табл. 1).

При изучении дистанции безболевого ходьбы непосредственно после лечения произошло статистически значимое её увеличение по критерию Вилкоксона на 200% в подгруппе 2а ( $p=0,00004$ ), и на 122% в подгруппе 2б ( $p=0,001$ ). Тогда как в первой группе в подгруппах 1а и 1б показатель незначимо увеличился только на 60% ( $p=0,094$ ) и 51% ( $p=0,057$ ) соответственно. В группе 3 – только на 46% ( $p=0,54$ ) (табл. 1).

Таблица 1.

Дистанция безболевого ходьбы (м) до и после лечения,  
Me (25-75 квартили)

Сроки наблюдения	Группа 1 (n=57)		Группа 2 (n=62)		Группа 3 (n=20)
	Подгруппа 1а (n=28)	Подгруппа 1б (n=29)	Подгруппа 2а (n=31)	Подгруппа 2б (n=31)	
До лечения	100,0 (53,5-150,0)	100,0 (78,5-243,5)	100,0 (58,0-201,0)	87,0 (50,0-120,0)	98,0 (50,0-130,0)
После лечения	160,0 (120,5-243,5)	151,0 (117,5-250)	300,0 (200,0-384,0)	194,0 (150,0-310,0)	145,0 (90,0-228,0)
p	0,094	0,057	0,00004	0,001	0,54

Me – медиана, p – различия между показателями до и после лечения.

До лечения у всех пациентов наблюдали снижение показателей медианы ЛПИ по сравнению с результатами, полученными у лиц без клинико-инструментальных признаков атеросклероза. Во всех исследуемых группах после проведенного курса лечения статистически значимо увеличивался ЛПИ: в группе 3 – на 8% ( $p=0,003$ ), в подгруппе 1а – на 26% ( $p=0,0002$ ), в подгруппе 1б – на 20% ( $p=0,00009$ ). Максимальное увеличение ЛПИ произошло в подгруппе 2а – на 47% ( $p=0,00001$ ) и 2б – на 46% ( $p=0,00001$ ) (табл. 2).

Таблица 2.

Изменение ЛПИ до и после лечения, Ме (25-75 квантили)

Сроки наблюдения	Группа 1 (n=57)		Группа 2 (n=62)		Группа 3 (n=20)	Здоровые добровольцы (n=17)
	Подгруппа 1a (n=28)	Подгруппа 1б (n=29)	Подгруппа 2a (n=31)	Подгруппа 2б (n=31)		
До лечения	0,51 (0,61-0,66)^	0,50 (0,41-0,55) ^	0,51 (0,41-0,58) ^	0,47 (0,41-0,49)^	0,48 (0,43-0,50)^	1,16 (1,11-1,20)
После лечения	0,64 (0,52-0,73) ^	0,60 (0,52-0,68) ^	0,75 (0,68-0,83) ∞×#^	0,68 (0,63-0,77) #^	0,52 (0,55-0,49)^	
p	0,0002	0,00009	0,00001	0,00001	0,003	-

Ме – медиана, p – статистически значимые различия между показателями до и после лечения, ^ - наличие статистически значимых различий с показателями группы без клинично-инструментальных признаков атеросклероза, # - наличие статистически значимых различий с контрольной группой 3, ∞ - статистические значимых различий с подгруппой 1a, × - наличие статистически значимых различий с подгруппой 2б.

Во 2 группе пациентов, лечение в которой включало и гравитационную терапию, и медицинский озон, проводился мониторинг ЛПИ по схеме: 1) лежа в покое, при размещении пациента на ложементе центрифуги короткого радиуса действия, 2) во время сеанса гравитационной терапии, на седьмой минуте вращения и 3) сразу после остановки центрифуги (рис 2).

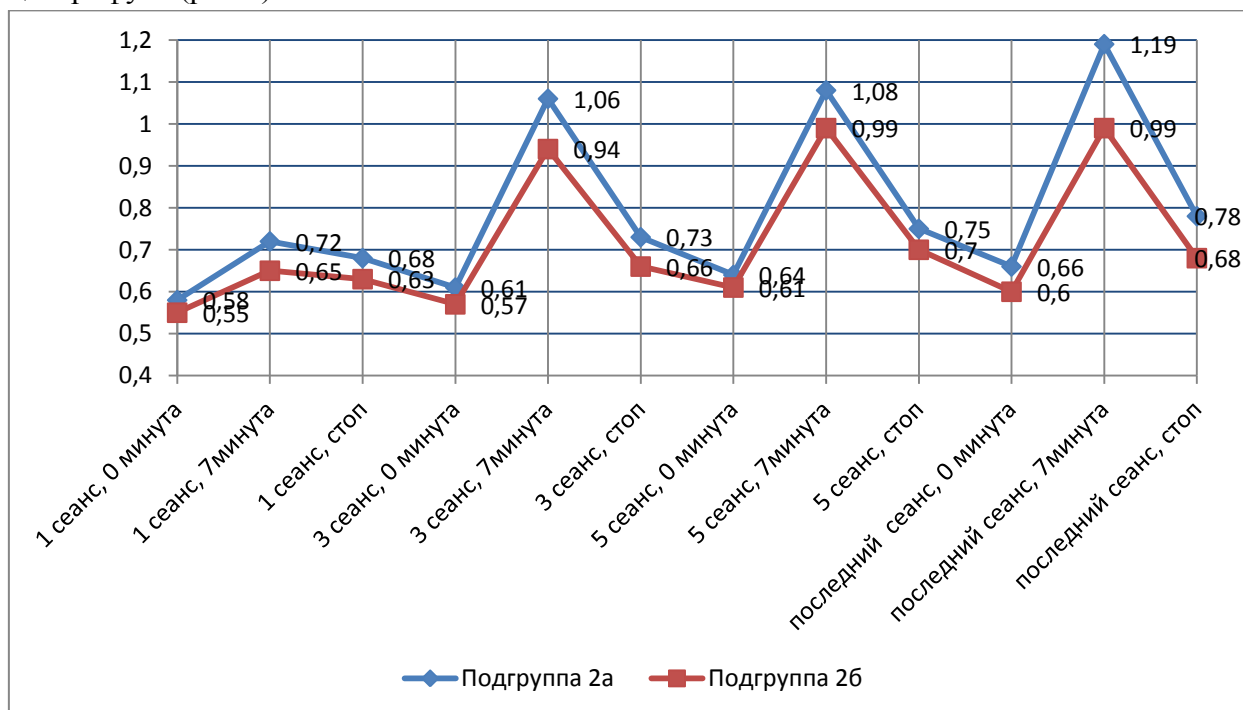


Рис. 2. Динамика изменения лодыжечно-плечевого индекса во время сеансов гравитационной терапии, Ме (25-75 квантили),  $p_{2a-2б} < 0,05$

Во время первых двух сеансов гравитационной терапии изменения кровотока в артериях нижних конечностях были незначительными, что связано с режимом

адаптационной нагрузки (1,5 G в течение 10 минут). Медиана ЛПИ во время адаптационного сеанса в подгруппе 2а, где пациенты предварительно получали озонированный физиологический раствор, возрастала на 24% ( $p=0,04$ ) с 0,58 до 0,72, а сразу после остановки снижалась и достоверно не отличалась от первоначальных показателей ( $p=0,09$ ). В подгруппе 2б показатель на седьмой минуте гравитационной терапии увеличивался на 18 % ( $p=0,05$ ) с 0,55 до 0,65, а сразу после остановки центрифуги достоверно не менялся ( $p=0,12$ ) (рис 2).

При проведении множественных сравнений в ходе следующих сеансов гравитационной терапии при номинальных режимах вращения 36-38 об/мин мониторинг ЛПИ показал более значительные изменения в макрогемодинамике нижних конечностей. Во время третьего сеанса отмечали более выраженное увеличение медианы ЛПИ, причём максимально достоверно в подгруппе 2а – на 74% ( $p=0,00001$ ) с 0,61 до 1,06 (во время сеанса гипергравитации), а в подгруппе 2б – на 65% ( $p=0,002$ ) с 0,57 до 0,94 (во время сеанса гипергравитации). Интенсивность скачка ЛПИ во время следующих сеансов гравитационной терапии несколько увеличивалась и составляла во время последней процедуры 80% ( $p=0,000001$ ) – в подгруппе 2а и 65% ( $p=0,004$ ) – в подгруппе 2б. Кроме того, отмечалось увеличение ЛПИ после сеансов, также более выраженное и достоверное ( $p<0,01$ ) в подгруппе 2а, причем равнозначно на 18%. В подгруппе 2б увеличение этого показателя было статистически незначимым ( $p>0,05$ ) и составило также равнозначно 15%. От сеанса к сеансу прослеживалась тенденция к увеличению медианы показателя ЛПИ, который измеряли до сеанса гравитационной терапии. Кумуляция эффекта к началу последнего сеанса статистически значимо составила в подгруппе 2а 14% ( $p<0,01$ ), в отличие от подгруппы 2б, где показатель увеличился статистически незначимо лишь на 9% ( $p>0,05$ ) (рис. 2).

Таким образом, до курса лечения у всех обследуемых пациентов была II стадия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, при этом основная часть больных приходилась на ПБ стадию – 107 человек (77%), ПА – у 32 пациентов (23%). Статистически значимых отличий между группами не было ( $\chi^2=2,153$ ,  $p=0,70$ ). При изучении распределения больных по стадиям заболевания после проведённого лечения в подгруппах 1а и 1б произошло статистически незначимое снижение числа пациентов, имевших ПБ стадию, на 14% ( $\phi=0,15$ , при  $P=0,17$ ) и 12% ( $\phi=0,14$ , при  $P=0,18$ ). В группе 3 количество пациентов, имевших ПБ стадию, уменьшилось только на 5%, а коэффициент ассоциации  $\phi$  был ещё более низким ( $\phi=0,12$ , при  $P=1,0$ ). Указанные изменения произошли за счёт перехода стадии ПБ в стадию ПА. Во второй группе в подгруппе 2б число больных, имевших ПБ стадию статистически незначимо уменьшилось на 26% ( $\phi=0,32$ , при  $P=0,06$ ). Расчет коэффициента ассоциации  $\phi$  в подгруппе 2а показал статистически значимый максимальный эффект от проведенного курса лечения ( $\phi=0,79$ , при  $P=0,01$ ). Количество пациентов в этой подгруппе максимально уменьшилось на 37%, причём не только за счёт перехода ПБ стадии во ПА, но и в стадию I у 6% пациентов. С такой тенденцией связано статистическое значимое различие между группами среди пациентов, имевших ПБ стадию ( $\chi^2=10,775$ ,  $p=0,04$ ) (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение пациентов по стадиям облитерирующего атеросклероза до и после лечения по классификации А.В. Покровского (1979)

Стадии		Группа 1 (n=57)				Группа 2 (n=62)				Группа 3 (n=20)		Статистическая значимость отличий
		Подгруппа 1а (n=28)		Подгруппа 1б (n=29)		Подгруппа 2а (n=31)		Подгруппа 2б (n=31)		Кол-во	%	
		Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%			
I	До	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	После	0	0	0	0	2	6	2	6	0	0	-
IIА	До	5	18	5	17	9	29	7	23	6	30	$\chi^2=2,153$ $p=0,70$
	После	9	32	9	31	18	60	13	42	7	35	$\chi^2=6,144$ $p=0,19$
IIБ	До	23	82	24	83	22	71	24	77	14	70	$\chi^2=2,153$ $p=0,70$
	После	19	68	20	69	11	34	16	52	13	65	$\chi^2=10,775$ $p=0,04$
φ		0,15		0,14		<b>0,79</b>		0,32		0,12		-
P		0,17		0,18		<b>0,01</b>		0,06		1,0		-

$\chi^2$ -критерий Пирсона, p – вероятность статистических различий между группами, P – уровень статистической значимости различий показателя до и после лечения, φ – коэффициент ассоциации.

Для анализа опросника SF36 до и после лечения 8 шкал были сгруппированы в два основных интегральных показателя: физическое и душевное благополучие. При изучении до начала лечения оба показателя достоверно отличались от данных здоровых добровольцев – 58 и 54 соответственно ( $p>0,05$ ). После лечения в подгруппе 2а показатель физического компонента статистически значимо и максимально увеличился на 32% (при  $p=0,001$ ), а в подгруппе 2б – на 16% (при  $p=0,01$ ). Подобная тенденция отмечалась и в изменении показателя психического здоровья (увеличение на 29% при  $p=0,009$  и 17% при  $p=0,02$  соответственно) (рис. 3 и 4).

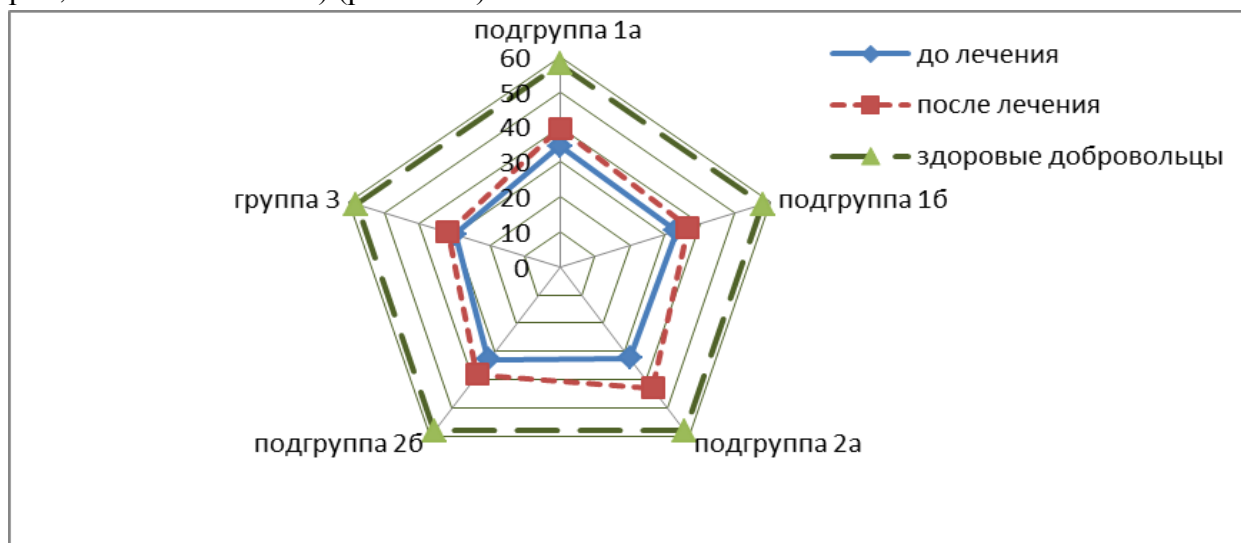


Рис. 3. Динамика показателя физического компонента здоровья

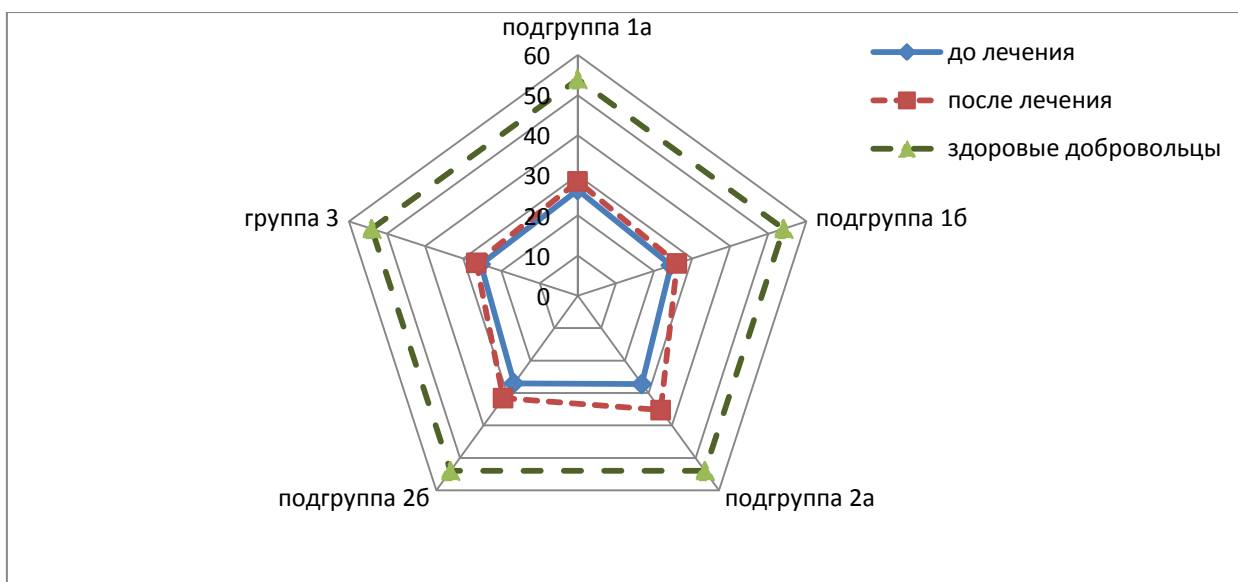


Рис. 4. Динамика показателя психического компонента здоровья

При изучении некоторых биохимических показателей, было выявлено, что у большинства обследованных пациентов исходно имели место высокие показатели липидного обмена, несостоятельность системы антирадикальной защиты, синдром гиперкоагуляции, хронический аутоиммунный воспалительный процесс на фоне выраженного угнетения Т-клеточного звена иммунитета (табл. 4).

После лечения показатель ЛПНП (липопротеины низкой плотности) статистически значимо снизился на 17% ( $p=0,009$ ) в подгруппе 1а, на 12% ( $p=0,02$ ) в подгруппе 1б, на 20% ( $p=0,01$ ) в подгруппе 2б, на 3% ( $p=0,04$ ) в группе 3. Более значимое уменьшение этого показателя произошло в подгруппе пациентов, получавших озонированный физиологический раствор в сочетании с гравитационной терапией – на 26% ( $p=0,0001$ ). Наибольшее и статистически значимое увеличение общей антиоксидантной активности (ОАА) после проведенного лечения выявлено также в подгруппе 2а – на 18% ( $p=0,00002$ ), причем данный показатель статистически значимо отличался от 3 группы, получавшей только стандартную консервативную терапию ( $p_{2а-3}=0,02$ ). Медиана концентрации фибриногена статистически значимо снижалась в подгруппах, получавших озонированный физиологический раствор: в подгруппе 1а – на 19% ( $p=0,0001$ ), в подгруппе 2а – на 21% ( $p=0,0001$ ). В подгруппах, получавших БАТ (1б и 2б), и 3 группе статистически значимого снижения показателя не выявили – на 11% ( $p=0,07$ ), 14% ( $p=0,05$ ) и 6% ( $p=0,07$ ) соответственно (табл. 4).

При изучении иммунологических показателей после лечения было установлено, что уровень медианы CD3-лимфоцитов наиболее эффективно и статистически значимо увеличился в подгруппе 2а – на 15% ( $p=0,0009$ ) и в подгруппе 2б – на 13% ( $p=0,0004$ ), тогда как в подгруппе 1а и 1б – на 10% и 12% ( $p=0,002$  и  $p=0,007$  соответственно), в 3 группе – только на 2% ( $p=0,69$ ). Статистически значимое снижение иммунорегуляторного индекса (ИИР) максимально произошло также в подгруппе 2а – на 11% ( $p=0,004$ ), тогда как в подгруппе 1а – на 7% ( $p=0,001$ ), в подгруппе 1б – на 6% ( $p=0,02$ ), в подгруппе 2б – на 9% ( $p=0,04$ ), а в 3 группе результат статистически значимо не отличался от исходных показателей – 3% ( $p=0,89$ ). В подгруппе 2а полученные результаты ИИР статистически значимо отличались от подгруппы 2б ( $p=0,03$ ) и группы 3 ( $p=0,01$ ) (табл. 4).



Таблица 4.

Динамика изменения некоторых лабораторных показателей до и после лечения, Ме (25-75 квартили)

Показатель	Сроки	Группа 1 (n=57)		Группа 2 (n=62)		Группа 3 (n=20)	Здоровые добровольцы (n=17)
		Подгруппа 1а (n=28)	Подгруппа 1б (n=29)	Подгруппа 2а (n=31)	Подгруппа 2б (n=31)		
ЛПНП ммоль/л	До	3,5 (2,8-4,4)^	4,1 (3,8-4,8)^	4,2 (2,9-4,7)^	3,9 (3,1-4,2)^	3,9 (3,5-4,9)^	1,8 (1,6-2,7)
	После	2,9 (1,5-3,9)	3,6 (2,9-4,3)	3,1 (2,4-3,3)	3,1 (2,1-3,9)	3,8 (3,7-4,0)^	
p		<b>0,009</b>	<b>0,02</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>	-
ОАА ммоль/л	До	1,29 (1,25-1,32)^	1,32 (1,23-1,37)^	1,29 (1,23-1,31)^	1,32 (1,23-1,43)^	1,29 (1,2-1,3)^	1,62 (1,58-1,79)
	После	1,45 (1,41-1,53)^	1,46 (1,40-1,58)^	1,55 (1,41-1,74)#	1,51 (1,41-1,71)^	1,34 (1,2-1,6)^	
p		<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00002</b>	<b>0,005</b>	0,12	-
Фибриноген, г/л	До	4,8 (3,8-4,9)^	4,6 (4,1-4,8)^	4,7 (4,2-4,8)^	4,7 (4,2-4,8)^	4,8 (4,2-5,1)^	2,9 (2,5-3,0)
	После	3,9 (3,0-4,1)€#	4,1 (3,2-4,3)	3,7 (2,9-3,8)€×#	4,1 (3,2-4,6)	4,5 (4,1-4,9)^	
СД3, %	До	48 (45,5-49)^	48,5 (43,5-53)^	49 (42-53,5)^	45 (42-48,5)^	47 (43-51)^	65,5 (59,4-69,8)
	После	53 (48-57,5)	53,5 (48-58,3)	56,5 (49-61,5)	50,5 (48-53,8)	48 (43-55,5)^	
P		<b>0,002</b>	<b>0,007</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,0004</b>	0,69	-
ИИР	До	2,62 (2,33-3,1)^	2,68 (2,1-3,27)^	2,74 (2,5-3,29)^	2,58 (2,2-2,77)^	2,38 (2,1-3,1)^	1,8 (1,3-2,2)
	После	2,44 (2-2,63)^#	2,51 (1,95-2,5)^	2,43 (2-2,72)^×#	2,33 (1,86-3,1)^	2,32 (2,1-2,4)^	
P		<b>0,001</b>	<b>0,02</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,04</b>	0,89	-
p		<b>0,0001</b>	0,07	<b>0,0001</b>	0,05	0,07	-

Ме – медиана, ^ -наличие статистически значимых различий с показателями группы без клинико-инструментальных признаков атеросклероза, p – различия между показателями до и после лечения, #-наличие статистически значимых различий с контрольной группой 3, €- наличие статистически значимых различий с подгруппой 1б; ×-наличие статистически значимых различий с подгруппой 2б.

После лечения во всех группах произошло уменьшение числа больных, имевших ИБ стадию, причем максимально в подгруппе 2а – на 37% , и не только за счёт перехода ИБ стадии во ПА, но и в стадию I у 6% пациентов (табл. 3).

При анализе непосредственных результатов лечения было выявлено, что во всех случаях отсутствовало «ухудшение», поэтому к неудовлетворительным результатам относили только «без изменений» (рис. 5).

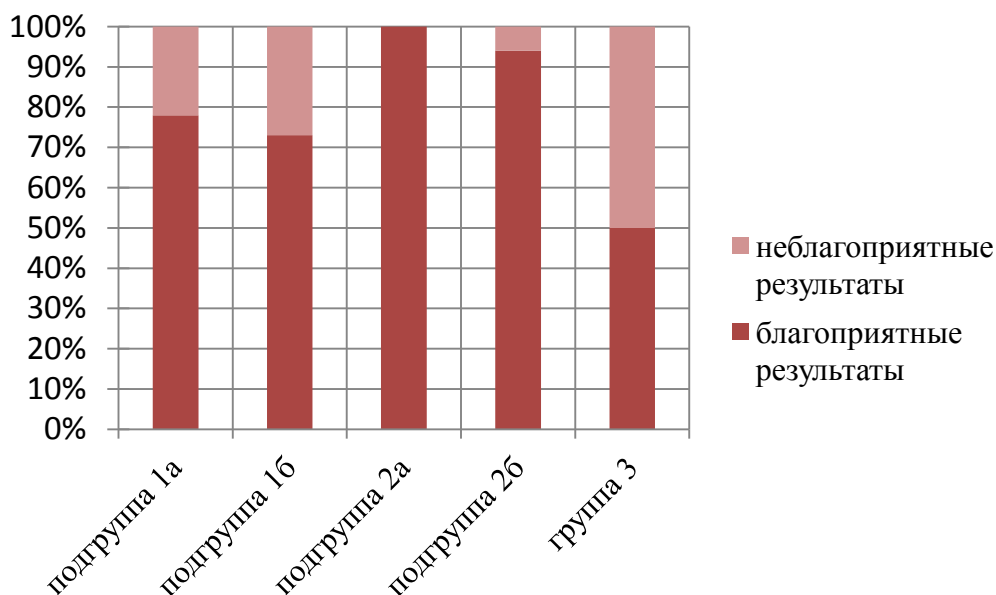


Рис. 5. Соотношение непосредственных результатов лечения.

Самые благоприятные результаты лечения выявлены в подгруппах пациентов, получавших комплекс медицинского озона с гравитационной терапией, а именно в подгруппе 2а – у 100%, в подгруппе 2б – у 90%, в отличие от подгрупп 1а, 1б и 3 группы (78%, 72%, 50% соответственно) (рис. 5).

Устойчивость достигнутого эффекта оценивалась через 6 месяцев после проведенного курса лечения, когда пациенты проходили повторную госпитализацию. Несмотря на некоторое ухудшение всех параметров, по сравнению с состоянием непосредственно после лечения, во всех исследуемых группах отмечали тенденцию к их нормализации по сравнению с первым обращением. Максимальное и статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы наблюдали в подгруппе 2а – на 143% ( $p=0,01$ ), отмечалось наименьшее и недостоверное снижение ЛПИ – на 11%, ( $p=0,06$ ). Все исследуемые биохимические показатели статистически значимо не отличались от исходных до лечения. Необходимо отметить, что в 3 группе показатели были даже несколько ниже первоначальных значений. от исходного ( $p=0,001$ ).

Результат при повторной госпитализации был несколько хуже, чем после первого курса лечения. В подгруппе 2а только в 65% случаев через полгода после лечения были выявлены благоприятные результаты, а клинические и биохимические показатели статистически значимо не отличались от результатов непосредственно после первой госпитализации. Этот результат был максимальным. Наибольшее число неудовлетворительных результатов наблюдались в 3 группе – 76%. У двоих пациентов (13%) из третьей группы наблюдали ухудшение – увеличение стадии заболевания до III.

В дальнейшем пациенты приглашались через 7 лет после начала ведения исследования для повторного контрольного обследования и выявления частоты оперативных вмешательств в отдаленные сроки наблюдения.

Была произведена оценка частоты оперативных вмешательств за этот период во всех исследуемых группах. Было отмечено, что в отдаленные сроки наблюдения до 7 лет, наименьший процент оперативных вмешательств наблюдался в подгруппе 2а и 2б (4,8%), тогда как в третьей группе – у 14,4% пациентов.

При проведении регрессионного анализа Кокса производилась оценка влияния на динамику в отдалённом периоде (сроком до 7 лет от начала исследования) и риск наступления неблагоприятных событий (увеличение стадии заболевания и частоты оперативных вмешательств) основной независимой переменной (предиктора): применение определенного вида лечения. Определялась функция выживаемости, которая характеризовала вероятность того, что у пациента не возникло никаких отрицательных событий дольше временной точки (t) окончания исследования, а также функция накопленного риска, поясняющая вероятность наступления отрицательного события при условии, что в момент t у пациента еще не возникло неблагоприятного явления.

На графике функции выживаемости видно, что кривая пациентов подгруппы 2a находится выше, а кривая функции риска наступления отрицательного события – ниже всех других. Указанные изменения говорят о наиболее высокой вероятности того, что у пациентов 2a подгруппы не ухудшится состояние после временной точки окончания исследования, а также наиболее низкой вероятности наступления этого отрицательного события. Анализ выживаемости методом регрессии Кокса в зависимости от применяемого метода лечения выявил максимальную эффективность комбинированных методов лечения, особенно сочетания ОФР и ГТ (рис. 6).

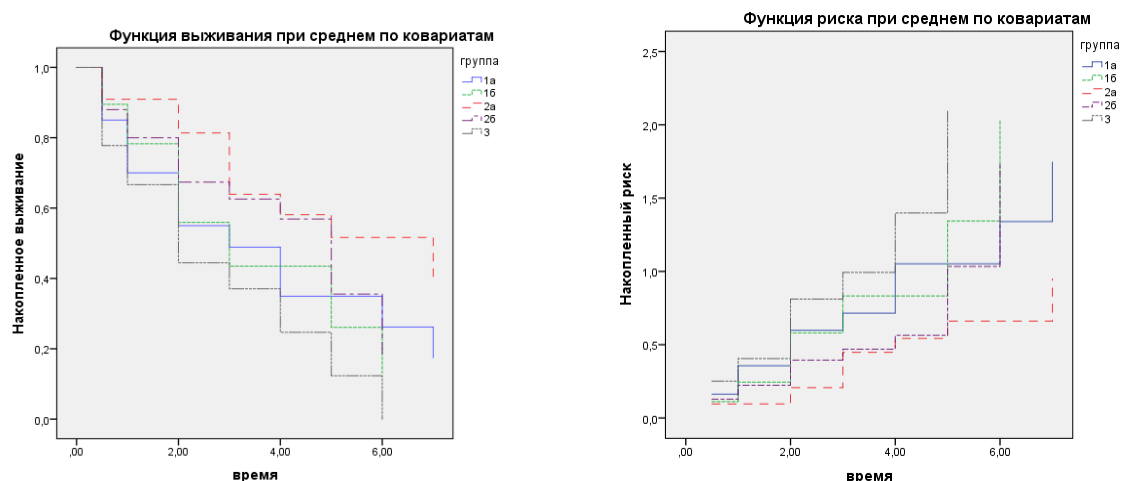


Рис. 6. Влияние предиктора «группа» на вероятность увеличения стадии заболевания.

С целью оценки эффективности изучаемых и сравниваемых схем лечения облитерирующего атеросклероза в плане непосредственных определяли клинико-статистические показатели (табл. 5 и 6).

Таблица 5.

Сопряженность клинических исходов лечения непосредственно после окончания курса в 1 и 3 группе.

Группа	Исход		
	Неблагоприятный	Благоприятный	Всего
Исследуемая группа 1	14 (A <sub>1</sub> )	43 (B <sub>1</sub> )	57 (A <sub>1</sub> +B <sub>1</sub> )
Контрольная группа 3	10 (C)	10 (D)	20 (C+D)

Таблица 6.

Сопряженность клинических исходов лечения непосредственно после окончания курса во 2 и 3 группе.

Группа	Исход		
	Неблагоприятный	Благоприятный	Всего
Изучаемая группа 2	3 (A <sub>2</sub> )	59 (B <sub>2</sub> )	62 (A <sub>2</sub> +B <sub>2</sub> )
Контрольная группа 3	10 (C)	10 (D)	20 (C+D)

Анализ ключевых количественных параметров эффективности сравниваемых схем лечения представлена в таблицах сопряженности (табл. 7).

Таблица 7.

Ключевые показатели оценки непосредственных результатов лечения 1 и 2 группы по сравнению с контрольной группой.

Группы сравнения	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, %, 95% ДИ	САР, %, 95% ДИ	ЧБНЛ, %, 95% ДИ	ОШ, %, 95% ДИ	$\chi^2$	p
1 и 3	24	50	52 4-95	26 1-48	4 2-56	0,33 0,11-0,94	4,466	0,035
2 и 3	5	50	90 45-130	45 23-65	2 2-4	0,05 0,01-0,22	23,119	<0,001

Как видно из полученных данных, у больных первой группы по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартное консервативное лечение, неблагоприятный исход наблюдался реже – 24% и 50% соответственно. Снижение абсолютного риска составило 26% (при ДИ 1-48%), что означает, что число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, равно 4 при ДИ от 2-56. Таким образом только у каждого пятого больного при проведении озонотерапии на фоне стандартного консервативного лечения отмечался положительный эффект по сравнению с группой контроля. Снижение относительного риска составило – 52% при ДИ от 4-95. Отношение шансов в первой группе составляло – 0,33 при ДИ 0,11-0,94.

При анализе таблицы 7, где также приведены ключевые показатели эффективности непосредственных результатов лечения во второй группе, получавшей комбинацию методов озонотерапии и гравитационной терапии, было выявлено снижение показателя ЧИЛ, который составил 5%, что в 10 раз меньше, чем ЧИК в группе контроля и почти в 5 раз меньше, чем в 1 группе. Снижение абсолютного и относительного рисков во второй группе было равно 45% при ДИ 23-65% и 90% при ДИ 45-130% соответственно, что в 2 раза выше, чем в первой группе (p<0,001). Число больных, которых необходимо лечить предложенным методом, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход было равно 2 при ДИ от 2-4. Отношение шансов также показывает, что наиболее выраженный эффект отмечается во 2 группе (0,05, ДИ 0,01-0,22, при p<0,001).

Сущность разработанных методик комплексного применения медицинского озона и гравитационной терапии на фоне стандартной консервативной терапии заключалась в синергизме действия двух методов, и было направлено на повышение эффективности комплексного лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, при

сокращении времени пребывания пациента в стационаре за счёт уменьшения количества проводимых процедур. Режим терапии использовался щадящий, что особенно актуально у геронтологических пациентов. Это позволяло применять его наиболее широко, и риск неблагоприятных реакций был сведен к минимуму. Предложенная методика сочетанного применения гравитационной терапии и медицинского озона, когда гравитационные нагрузки применялись после озонотерапии (через 1 час), представлялась наиболее рациональной, так как во время ОФР и БАТ повышалась пластичность эритроцитов и возникала периферическая вазодилатация, которая резко повышала эффективность проводимой гравитационной терапии.

Максимально изменялись данные в подгруппе 2а, что, видимо, связано с наиболее эффективным влиянием озонированного физиологического раствора и гравитационной терапии на макрогемодинамику, состояние сосудистого бассейна нижних конечностей и обменные процессы, способствуя переходу у части больных хронической ишемии нижних конечностей ИБ стадии во ПА и даже в I стадию заболевания.

### **ВЫВОДЫ**

1. Сочетанное применение озонированного физиологического раствора и гравитационной терапии в составе комплексного лечения гериатрических пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии увеличивает дистанцию безболевого ходьбы на 200% ( $p=0,00004$ ), лодыжечно-плечевой индекс на 47% ( $p=0,00001$ ), причем больше за счет повышения сегментарного артериального давления ( $r=-0,51$  при  $p=0,03$ ).

2. У гериатрических пациентов с облитерирующим атеросклерозом исходно отмечался высокий уровень циркулирующих липидов крови (увеличение общего холестерина в 1,4 раза, атерогенных фракций – в два раза), что создавало благоприятные условия для развития окислительного стресса (уменьшение общей антиоксидантной активности сыворотки в 1,2 раза, увеличение малонового диальдегида в 2 раза), синдрома гиперкоагуляции (увеличение фибриногена в 2,9 раза, растворимого фибрин-мономерного комплекса – в 1,2 раза), выраженного аутоиммунного воспалительного процесса (увеличение индекса иммунорегуляции в 1,5 раза, С-реактивного белка – в 14 раз) на фоне снижения неспецифической иммунной защиты (снижение уровня фагоцитоза в 1,3 раза).

3. Применение комбинации методов озонированного физиологического раствора и гравитационной терапии у гериатрических пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей способствует уменьшению липопротеинов очень низкой плотности на 28% ( $p=0,0003$ ), малонового диальдегида на 35% ( $p=0,001$ ), уровня фибриногена на 21% ( $p=0,0001$ ), С-реактивного белка на 38% ( $p=0,000009$ ) и уменьшению индекса иммунорегуляции на 11% ( $p=0,004$ ).

4. Впервые разработанный совместно с коллективом соавторов, апробированный и внедренный в хирургическую практику новый способ немедикаментозного консервативного лечения гериатрических больных облитерирующим атеросклерозом II стадии, включающий комбинацию методов внутривенного введения озонированного физиологического раствора и гравитационной терапии, позволил повысить клинический эффект, что подтверждалось уменьшением количества пациентов со ИБ стадией на 37% , как за счёт перехода части пациентов во ПА стадию (30%), так и в I стадию (7%) заболевания, что позволило избежать развития критической ишемии нижних конечностей и операций у всех этих больных.

5. При оценке непосредственных результатов лечения в группе, где применяли комбинацию методов озонотерапии и гравитационной терапии отношение шансов было минимальным – 0,05, по сравнению с группой, получающей только стандартную консервативную терапию, при этом в подгруппе получающей озонированный физиологический раствор и гравитационную терапию показатель физического и психического компонента здоровья увеличивались наиболее значительно на 32% (при  $p=0,001$ ) и 29% (при  $p=0,009$ ), регрессионный анализ Кокса показал минимальное увеличение функции накопленного риска и минимальное снижение функции выживаемости в этой подгруппе.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности в комплекс мероприятий наряду с медикаментозным лечением гериатрических больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей необходимо включать методы озонотерапии и гравитационную терапию.

2. Для предотвращения истощения эндогенных антиоксидантов, исключения побочных эффектов при внутривенном капельном введении ОФР и проведении БАТ рекомендовано использовать концентрации газовой смеси, не превышающие 20 мг/л, начиная с минимальных (5-10 мг/л) при первых двух процедурах.

3. Для достижения максимального положительного клинического эффекта пациентам дополнительно ежедневно с третьей процедуры ОФР или со второго сеанса БАТ, через 1 час после их окончания, рекомендуется проводить сеансы гравитационной терапии, при этом курс лечения составляет 10 сеансов.

4. Для оптимальной адаптации к перегрузкам гравитационную терапию следует начинать проводить в щадящем режиме с минимальной терапевтической дозы 1,5 G (32 об/мин) в течение 10 минут и в дальнейшем постепенно увеличивать время вращения до 10-15 минут и число оборотов максимально до 36-38 об/мин (2-2,5 G).

5. Для сохранения достигнутого клинического эффекта предложенный способ комплексного лечения гериатрических больных с облитерирующим атеросклерозом II стадии необходимо повторять каждые 6 месяцев.

6. Для реализации предложенного способа измерения ЛПИ и сегментарного артериального давления отсутствует необходимость в специальной подготовке медицинского персонала, что делает его доступным для анализа степени ишемии и эффективности проведенного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В качестве перспектив разработки темы мы предполагаем дальнейшее изучение особенностей комплексного применения различных экстракорпоральных методов лечения в сочетании гравитационной терапии для решения задач практического здравоохранения по лечению и реабилитации пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей различного генеза. Данное направление особенно актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, учитывая особенности этой категории больных, требующих разработки щадящих режимов лечения.

## СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макаров И.В. Многоканальная дистанционно управляемая система измерения лодыжечно-плечевого индекса пациента гравитационной терапии. / И.В. Макаров, В.А. Акулов, А.Ю. Сидоров, Е.С. Лопухов, А.В. Лукашова // Материалы III международной научно-технической конференции. – Самара, 2012. – С.235-240.
2. Лопухов Е.С. Сочетание методов экстракорпоральной хирургии крови и гравитационной терапии в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза. / Е.С. Лопухов, А.В. Лукашова // Вестник физиотерапии и курортологии, № 5, 2012. – С.59-60.
3. Лукашова А.В. Применение большой аутогеомоонотерапии для коррекции иммунометаболических нарушений при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. / А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Вестник физиотерапии и курортологии, № 5, 2012. – С.60-61.
4. Лукашова А.В. Влияние медицинского озона на фагоцитарное звено иммунитета у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. / А.В. Лукашова // Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные – медицине». – Самара. – 2012. – С. 28-31.
- 5. Лукашова А.В. Метод коррекции иммунометаболических нарушений при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей II стадии. / А.В. Лукашова // Аспирантский вестник Поволжья. - № 1-2. – 2012. – С. 195-197.**
6. Макаров И.В. Влияние озонотерапии на иммунометаболические показатели больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. / И.В. Макаров, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Современная клиническая медицина. Сборник Материалов международной научной конференции. – Москва, 2013. – С.339-344.
7. Макаров И.В. Применение дискретного плазмафереза в сочетании с гравитационной терапией в лечении облитерирующего атеросклероза. / И.В. Макаров, Е.С. Лопухов, А.В. Лукашова // Materialy IX MEZINARODNI VEDECKO-PRAKTICKA KONFERENCE. – Praha, 2013. – С.24-26.
8. Макаров И.В. Влияние медицинского озона на иммунометаболические показатели больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. / И.В. Макаров, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов, А.Е. Петрушин // Materialy IX MEZINARODNI VEDECKO-PRAKTICKA KONFERENCE. – Praha, 2013. – С.27-31.
9. Макаров И.В. Сочетанное применение гравитационной терапии и плазмафереза в лечении облитерирующего атеросклероза. / И.В. Макаров, Е.С. Лопухов, А.В. Лукашова // Ратнеровские чтения – 2013. – Самара, 2013. – С.97-103.
10. Макаров И.В. Применение медицинского озона и гравитационной терапии в лечении облитерирующего атеросклероза. / И.В. Макаров, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Материалы VI межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара». – Тольятти, 2013. – С.62-63.
11. Лукашова А.В. Медицинский озон и гравитационная терапия в лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. / А.В. Лукашова // Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные – медицине». – Самара. – 2013. – С. 23-26.
12. Макаров И.В. Влияние медицинского озона и гравитационной терапии на показатели гемокоагуляции и перекисного окисления липидов у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. / И.В. Макаров, А.В.

Лукашова, Е.С. Лопухов // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2013. – С.289-291.

**13. Макаров И.В. Сочетанное применение гравитационной терапии и плазмафереза в лечении облитерирующего атеросклероза. / И.В. Макаров, Е.С. Лопухов, А.В. Лукашова // Эфферентная терапия, том 19, №2, 2013. – С.16-17.**

**14. Макаров И.В. Комплексная терапия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с применением дискретного плазмафереза и гравитационной терапии. / И.В. Макаров, Е.С. Лопухов, А.В. Лукашова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2013.**

**15. Лукашова А.В. Влияние методов озонотерапии на иммунометаболические показатели у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии. / А.В. Лукашова // Аспирантский вестник Поволжья. - № 1-2. – 2014. – С. 169-171.**

**16. Макаров И.В. Применение гравитационной терапии и дискретного плазмафереза в лечении облитерирующего атеросклероза. / Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014 г. – Том 20. - №4. – С. 49-53.**

**17. Макаров И.В. Влияние эфферентных методов лечения на показатели антиоксидантного статуса у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии. / И.В. Макаров, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Аллергология и иммунология. – М., 2014, №2. – С.135.**

**18. Макаров И.В. Способ коррекции липидного профиля у пожилых пациентов с облитерирующим атеросклерозом II стадии. / И.В. Макаров, Ю.В.Щукин, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2015. - №1-2.- С. 20-25.**

**19. Макаров И.В. Эффективность комплексного применения медицинского озона и гравитационной терапии в лечении больных пожилого возраста с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии. / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.В. Лукашова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17. - № 2-2. – С. 341-346.**

**20. Макаров И.В. Комплексное немедикаментозное лечение облитерирующего атеросклероза II стадии путем сочетанного применения медицинского озона и гравитационной терапии. Рандомизированное исследование. / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.В. Лукашова // Новости хирургии. – 2015. - Т. 23. - № 4. С. – 406-415.**

**21. Макаров И.В. Оптимизация немедикаментозного лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии в общехирургическом стационаре/ И.В. Макаров, А.В. Лукашова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. - № 8-3 (39). – С. 121-125.**

**22. Макаров И.В. Коррекция антиоксидантного и реологического статуса при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей в старших возрастных группах И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Наука молодых. – 2015. - №3. – С. 51-56.**

**23. Макаров И.В. Применение немедикаментозных методов лечения в комплексной терапии больных с хронической ишемией нижних конечностей II**



стадии / И.В. Макаров, А.В. Лукашова // **Ангиология и сосудистая хирургия. - 2016. - Т.22.- №2. - С. 5.**

24. Щукин Ю.В. Коррекция иммунологического статуса у пациентов гериатрического профиля с облитерирующим атеросклерозом. / Ю.В. Щукин, И.В. Макаров, А.В. Лукашова // **Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии».** - Самара. - 2017. - С. 492-504.

25. Макаров И.В. Результаты сочетанного применения озонотерапии и гравитационной терапии в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. / И.В. Макаров, А.В. Лукашова // **Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского.** - 2017. - №1. - С. 198-199.

**26. Макаров И.В. Влияние сочетанного применения озонотерапии и гравитационной терапии на отдаленные результаты комплексного лечения гериатрических пациентов. / И.В. Макаров, Ю.В. Щукин, А.В. Лукашова // Успехи геронтологии. - 2017. - Т. 30. - №4. - С. 558-562.**

27. Макаров И.В. Воздействие сочетанного использования озонотерапии и гравитационной терапии на отдаленные результаты комплексного лечения больных пожилого и старческого возраста, страдающих облитерирующим атеросклерозом. / И.В. Макаров, А.В. Лукашова // **Вестник неотложной и восстановительной хирургии.** – 2017. – Т. 2. - №4. – С. 410-415.

28. Щукин Ю.В. Сравнительная оценка отдаленных результатов немедикаментозных методов комплексного лечения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста. / Ю.В. Щукин, И.В. Макаров, А.В. Лукашова // **Наука и инновации в медицине.** - 2017. - № 1 (5). - С. 37-42.

#### **АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА, ПАТЕНТЫ**

1. Способ лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Патент РФ на изобретение №2523390 от 12.02.2013 г. / Макаров И.В., Галкин Р.А., Петрушин А.Е., Лопухов Е.С., Лукашова А.В.; Заявка № 20131066010/15; Приоритет от 12.02.2013. Зарегистрирован 12.02.2013. Опубликовано 20.07.2014. Бюллетень № 20

2. Патент РФ на изобретение «Способ лечения атеросклероза артерий нижних конечностей» №2475274 от 09.08.2011/ Макаров И.В., Лукашова А.В., Лопухов Е.С., Сидоров А.Ю.; Заявка № 2011133393/14; Приоритет от 09.08.2011. Зарегистрирован 09.08.2011. Опубликовано 20.03.2013. Бюллетень № 5.

3. Устройство для измерения сегментарного артериального давления в артериях нижних конечностей пациента. Патент РФ на полезную модель № 140928 от 16.04.2014 / Макаров И.В., Акулов В.А., Сидоров А.Ю., Лопухов Е.С., Лукашова А.В.; Заявка № 2013113196; Приоритет от 25.03.2013. Зарегистрировано 16.04.2014. Опубликовано 20.05.2014. Бюллетень №14.

#### **Список сокращений**

- БАТ – большая аутогеомоозонотерапия;
- ВкАД – системное артериальное давление;
- ГП – глутатионпероксидаза;
- ГТ – гравитационная терапия;

ИИР – индекс иммунорегуляции;  
КА – коэффициент атерогенности;  
ЛВНП – липопротеины высокой плотности;  
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс;  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;  
МДА – малоновый диальдегид;  
НПА – наружная подвздошная артерия;  
НкАД – сегментарное артериальное давление на уровне лодыжки;  
ОАА – общая антиоксидантная активность сыворотки;  
ОБА – общая бедренная артерия;  
ОФР – озонированный физиологический раствор;  
ПБА – поверхностная бедренная артерия;  
ПББА – передняя большеберцовая артерия;  
ПОЛ – перекисное окисление липидов;  
РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс;  
СОД – супероксиддисмутаза;  
ТГ – триглицериды;  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;  
ХС – холестерин.