

**Т.Ю. Крестьянинова, О.Н. Малах**

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
И СОЦИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ  
АДАПТАЦИИ  
К ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

***Монография***

*2010*

УДК 615.835.3  
ББК 53.585  
К80

Одобрено советом по научно-исследовательской и творческой работе УО «ВГУ им. П.М. Машерова». Протокол № 3 от 04.03.2010 г.

Авторы: доцент кафедры анатомии и физиологии УО «ВГУ им. П.М. Машерова», кандидат биологических наук **Т.Ю. Крестьянинова**; доцент кафедры анатомии и физиологии УО «ВГУ им. П.М. Машерова», кандидат биологических наук **О.Н. Малах**

Рецензенты:

профессор кафедры общей хирургии УО «ГрГМУ», доктор медицинских наук *Г.Г. Мармыш*; профессор кафедры медицинской реабилитации и немедикаментозной терапии УО «ГрГМУ», доктор медицинских наук *А.Л. Дмитриев*; заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «ВГМУ», кандидат медицинских наук, доцент *Н.С. Новицкий*

Монография отражает возможности применения технологий адаптации к гипобарической гипоксии для профилактики и лечения токсического гепатита и бронхиальной астмы. Кроме того, показаны социальные эффекты адаптации к гипобарической гипоксии в сочетании с образовательными программами. Объясняется положительный эффект влияния адаптации к гипобарической гипоксии на общий метаболизм организма. Издание может быть полезно для студентов биологических и медицинских специальностей учреждений, обеспечивающих получение высшего образования, специалистов в области реабилитации, аллергологии и иммунологии, патологии гепатобилиарной системы, а также для широкого круга читателей.

УДК 615.835.3  
ББК 53.585

© Крестьянинова Т.Ю., Малах О.Н., 2010  
© УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2010

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>                                                                                                                    | <b>5</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>                                                                                                                             | <b>6</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В<br/>ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ<br/>ГИПОКСИИ .....</b>                                 | <b>8</b>  |
| 1.1. Классификация гипоксических состояний .....                                                                                                  | 8         |
| 1.2. Понятие о резистентности и реактивности организма .....                                                                                      | 12        |
| 1.3. Влияние гипоксии на организм человека и животных .....                                                                                       | 15        |
| <b>ГЛАВА 2. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АДАПТАЦИИ<br/>К ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ<br/>ВОЗДЕЙСТВИИ .....</b>                           | <b>26</b> |
| 2.1. Морфофункциональные особенности состояния печени при ток-<br>сическом гепатите .....                                                         | 26        |
| 2.2. Дизайн исследования и экспериментальные животные .....                                                                                       | 30        |
| 2.2.1. Физическое и химическое воздействие на эксперимен-<br>тальных животных. Технология гипобароадаптации ....                                  | 31        |
| 2.2.2. Лабораторное исследование .....                                                                                                            | 33        |
| 2.2.3. Морфологический анализ печени .....                                                                                                        | 35        |
| 2.3. Динамика метаболических показателей при адаптации к гипоба-<br>рической гипоксии и токсическом воздействии .....                             | 37        |
| 2.4. Динамика гематологических показателей при адаптации к гипо-<br>барической гипоксии и токсическом воздействии .....                           | 47        |
| 2.5. Структурные изменения в печени при адаптации к гипобариче-<br>ской гипоксии и токсическом воздействии .....                                  | 57        |
| 2.5.1. Морфофункциональное состояние печени при гипоба-<br>роадаптации и токсическом воздействии тетрахлорметана                                  | 63        |
| 2.6. Протекторный эффект бароадаптации при токсическом пораже-<br>нии печени .....                                                                | 69        |
| 2.6.1. Влияние предварительного и повторного курса бароадап-<br>тации на метаболический статус при токсическом воз-<br>действии .....             | 69        |
| 2.6.2. Влияние предварительного и повторного курса бароадап-<br>тации на гематологические показатели при токсическом<br>воздействии .....         | 77        |
| 2.6.3. Влияние предварительного и повторного курса бароадап-<br>тации на структурные изменения в печени крыс при<br>токсическом воздействии ..... | 86        |
| 2.6.4. Морфофункциональное состояние печени после предва-<br>рительной гипобароадаптации при токсическом гепати-<br>те .....                      | 92        |

|                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И ОБУЧЕНИЯ В АСТМА-ШКОЛЕ КАК ФАКТОРОВ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ</b> .....         | 96  |
| 3.1. Роль немедикаментозных методов в реабилитации больных бронхиальной астмой .....                                                                         | 96  |
| 3.1.2. Патофизиологическое обоснование эффективности немедикаментозных методов в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой .....                    | 97  |
| 3.1.3. Воздействие адаптации к гипобарической гипоксии на течение бронхиальной астмы .....                                                                   | 103 |
| 3.2. Роль обучающих программ в реабилитации больных бронхиальной астмой .....                                                                                | 111 |
| 3.2.1. Необходимость обучения больных БА .....                                                                                                               | 111 |
| 3.2.2. Объем необходимой информации и формы обучения пациентов БА .....                                                                                      | 112 |
| 3.2.3. Эффективность образовательных программ .....                                                                                                          | 120 |
| 3.3.1. Дизайн исследования и верификация диагноза бронхиальной астмы .....                                                                                   | 125 |
| 3.3.2. Клиническая характеристика обследованных больных .....                                                                                                | 128 |
| 3.4. Функциональные методы исследования .....                                                                                                                | 132 |
| 3.5. Лабораторные методы исследования .....                                                                                                                  | 133 |
| 3.6. Методика проведения курса гипобароадаптации .....                                                                                                       | 134 |
| 3.7. Проведение астма-школы .....                                                                                                                            | 136 |
| 3.7.1. Методика проведения и программа астма-школы .....                                                                                                     | 136 |
| 3.7.2. Оценка эффективности обучения в астма-школе .....                                                                                                     | 138 |
| 3.8. Диагностика психологического типа отношения к болезни .....                                                                                             | 140 |
| 3.9. Оценка отдаленных результатов реабилитации .....                                                                                                        | 141 |
| 3.10. Состояние бронхолегочного аппарата у обследованных лиц ...                                                                                             | 141 |
| 3.11. Изменения метаболических показателей у больных бронхиальной астмой после курса гипобарической гипоксии .....                                           | 156 |
| 3.12. Клиническая эффективность комплексного воздействия обучения в астма-школе и гипобарической гипоксии при реабилитации больных бронхиальной астмой ..... | 164 |
| 3.12.1. Анализ уровня базисных знаний больных бронхиальной астмой о своей патологии .....                                                                    | 165 |
| 3.12.2. Экономическая эффективность лечения методом гипобароадаптации .....                                                                                  | 168 |
| 3.12.3. Оценка психологических изменений в характере течения бронхиальной астмы под влиянием обучающих программ .....                                        | 170 |
| <b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....                                                                                                                                      | 183 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                          |                                                                                   |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| АДФ                      | – аденозиндифосфорная кислота                                                     |
| АЛТ                      | – аланинаминотрансфераза                                                          |
| АСТ                      | – аспартатаминотрансфераза                                                        |
| АТФ                      | – аденозинтрифосфорная кислота                                                    |
| БА                       | – бронхиальная астма                                                              |
| ГБТ                      | – гипобарическая терапия                                                          |
| ГГТ                      | – гамма-глутамилтрансфераза                                                       |
| ДО                       | – дыхательный объем                                                               |
| ЖЕЛ                      | – жизненная емкость легких                                                        |
| ИАЛ                      | – индекс атерогенности липидов                                                    |
| ИЗА                      | – индекс загрязнения атмосферы                                                    |
| МВЛ                      | – максимальная вентиляция легких                                                  |
| МОД                      | – минутный объем дыхания                                                          |
| МОС                      | – максимальная объемная скорость выдоха                                           |
| МСВ                      | – максимальная скорость выдоха                                                    |
| ОЕЛ                      | – общая емкость легких                                                            |
| ООЛ                      | – остаточный объем легких                                                         |
| ОРЗ                      | – острые респираторные заболевания                                                |
| ОФВ <sub>1</sub>         | – объем форсированного выдоха за 1 сек.                                           |
| ОФВ <sub>1</sub> (%ФЖЕЛ) | – объем форсированного выдоха за 1 сек. (%форсированной жизненной емкости легких) |
| ПОЛ                      | – перекисное окисление липидов                                                    |
| ПОСвы                    | – пиковая скорость форсированного выдоха                                          |
| рО <sub>2</sub>          | – парциальное давление кислорода                                                  |
| Ровд                     | – резервный объем вдоха                                                           |
| Ровыд                    | – резервный объем выдоха                                                          |
| СОЭ                      | – скорость оседания эритроцитов                                                   |
| ССl <sub>4</sub>         | – четыреххлористый углерод (тетрахлорметан)                                       |
| ТГ                       | – триглицериды                                                                    |
| ТОБ                      | – тип отношения к болезни                                                         |
| ТЭЛА                     | – тромбоэмболия легочной артерии                                                  |
| ФЖЕЛ                     | – форсированная жизненная емкость легких                                          |
| ФОЕ                      | – функциональная остаточная емкость                                               |
| ХБ                       | – хронический бронхит                                                             |
| ХОЗЛ                     | – хронические обструктивные заболевания легких                                    |
| ХС                       | – общий холестерин                                                                |
| ХС-ЛПВП                  | – холестерин в липопротеидах высокой плотности                                    |
| ХС-ЛПНП                  | – холестерин в липопротеидах низкой плотности                                     |
| ЩФ                       | – щелочная фосфатаза                                                              |
| ЦНС                      | – центральная нервная система                                                     |
| ЧД                       | – частота дыхания (дыхательных движений в 1 мин)                                  |

## ВВЕДЕНИЕ

В процессе своей жизнедеятельности организм человека подвергается воздействию различных экологических факторов, одним из которых является гипоксический. Наиболее часто встречающейся причиной развития гипоксии является понижение парциального давления кислорода в окружающем воздухе. Первой реакцией организма на гипоксическое воздействие является увеличение минутного объема дыхания и кровообращения. После чего запускаются внутриклеточные реакции адаптации. При умеренной гипоксии в каждой клетке включаются реакции активной адаптации, направленные на сохранение энергетического гомеостаза.

Устойчивость организма к недостатку кислорода определяется его генетическими и фенотипическими свойствами, а именно, характером его энергетического обмена, степенью совершенства его регуляторных механизмов, их способностью перестраиваться и приспосабливаться к гипоксическим условиям, сохраняя жизнедеятельность [53]. Кислородный гомеостаз человека обеспечивается сопряженным функционированием органов внешнего дыхания, кровообращения, гемопоза, системами биологических (аэрогематический, гематопаренхиматозный) барьеров, тканевым дыханием и нейрогуморальными механизмами. Так, вентиляция легких обеспечивает доставку основного объема кислорода из атмосферного воздуха в альвеолы, кровотоком переносит оксигемоглобин в капилляры тканей. На всем остальном протяжении, значительную часть которого составляют полупроницаемые мембраны, кислород транспортируется из одной среды в другую благодаря диффузии, скорость которой является главным лимитирующим фактором проникновения кислорода в митохондрии. Для каждого этапа транспорта кислорода существуют оптимальные физиологические пределы парциального давления кислорода [3, 5, 7], обеспечивающие наилучшие условия для его утилизации. Нарушение в деятельности системы транспорта кислорода на любом этапе может быть причиной гипоксии.

Большая часть потребляемого организмом кислорода расходуется на окислительное фосфорилирование, поэтому при гипоксии, прежде всего, снижается концентрация АТФ. Наряду с энергетическим дефицитом в условиях кислородной недостаточности накапливаются недоокисленные продукты: восстановленные пиридиннуклеотиды, органические кислоты – пировиноградная и молочная. В условиях кислой среды внутриклеточного содержимого изменяется активность клеточных ферментов, образование стероидных гормонов, нейромедиаторов и других биологи-

чески активных веществ. Накапливаются токсические продукты метаболизма, что приводит к еще более глубоким нарушениям функций организма. Гипоксия, независимо от механизмов ее развития, приводит не только к прекращению процессов синтеза структурных компонентов мембран, но и к их непосредственному разрушению [9, 145]. Вместе с тем пребывание в условиях гипоксии позволяет активизировать адаптационные и метаболические резервы организма, сформировать длительный по времени «структурный след» [85]. Существенной чертой адаптации к гипоксическому воздействию является активация биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, что приводит к формированию комплекса структурных изменений [145, 151], которые проявляются, в частности, в увеличении емкости коронарного русла в 1,5–2 раза [54, 168], увеличении массы и дыхательной поверхности легких, увеличении эффективности систем, ответственных за выведение из организма натрия и воды. Важные изменения происходят в системе нейроэндокринной регуляции. При этом в коре головного мозга накапливаются ограничивающие стресс-факторы (дофамин, серотонин, опиоидные пептиды). В печени увеличивается активность детоксикационных систем, которые обеспечивают окисление холестерина и выведение его из организма в виде желчных кислот [12, 55, 168, 406]. Существенные изменения реализуются при адаптации к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры в системе иммунитета, где, в частности, происходит изменение соотношения Т- и В-лимфоцитов в сторону преобладания последних и соответственно ограничение иммунных реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, с увеличением выраженности гуморального иммунного ответа [29, 145, 151, 162].

Такой системный «структурный след» адаптации обеспечивает защиту организма не только от недостатка кислорода. Он обладает широким перекрестным защитным эффектом, а именно: предупреждает стрессорные повреждения сердца, печени, желудка и других важных органов [3, 9, 76], ограничивает размеры ишемических и адренергических некрозов в сердце [168], тормозит развитие наследственной гипертонии [32, 167], у животных предупреждает стрессорную дислипотеидемию [11], подавляет аллергические реакции замедленного типа [59].

Таким образом, повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипоксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, а также повышении устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды.

## ГЛАВА 1

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОКСИИ

### 1.1. Классификация гипоксических состояний

Проблема адаптации организма к кислородному голоданию находится в центре внимания исследователей, так как многие физиологические и патологические процессы в течение жизни человека прямо или косвенно связаны с гипоксией [26, 204]. Гипоксией (кислородной недостаточностью), по определению А.М. Чарного, называется состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушенной утилизации в них кислорода в процессе биологического окисления. В.А. Березовский в смысл понятия «кислородная недостаточность» вкладывает несоответствие между метаболическим запросом и его энергетическим обеспечением, которое сопровождается временным выходом каких-либо показателей кислородного гомеостаза из пределов колебаний, очерченных границами физиологической зоны. При этом явления недостаточности возникают как при дефиците кислорода, так и в условиях его избытка, приводящего к подавлению интенсивности тканевого дыхания и дефициту энергии. Близкое определение термина «гипоксия» дает J.F. Nunn, который считает, что гипоксия – это состояние, при котором уменьшается аэробный метаболизм вследствие снижения фосфора в митохондриях, т.е. в клетке уменьшается количество макроэргических соединений (АТФ) и накапливаются продукты анаэробного обмена.

Таким образом, гипоксия – широко распространенное явление, которое возникает в условиях дефицита кислорода во внешней среде и (или) в результате нарушений функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также транспортной функции крови. Это типовой патологический процесс [48, 61], который приводит к снижению доставки кислорода к тканям до уровня недостаточного для поддержания функции, метаболизма и структуры клетки [127], а также всегда приводит к недостатку свободной энергии [265], гипозергозу [5].

Решающим моментом для возникновения гипоксического состояния является доставка кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии [127]. Этапы транспорта кислорода представляют каскад с постепенно снижающимся уровнем парциального давления кислорода в различных средах организма [5, 3, 7]. При нормальном баро-

метрическом давлении, равном 760 мм рт. ст., парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе составляет 159 мм рт. ст., в альвеолах оно падает в среднем до 104 мм рт. ст., в артериях равно 90–95 мм рт. ст., в венах – 20–60 мм рт. ст. [4, 3, 230]. Существует прямая зависимость между барометрическим давлением и парциальным давлением кислорода [48]. Так, для сохранения жизнедеятельности высокочувствительных к недостатку кислорода клеток головного мозга напряжение кислорода в непосредственно окружающей их среде должно быть в пределах 3–5 мм рт. ст. [144]. Падение напряжения кислорода ниже критического уровня приводит к снижению скорости движения электронов по цепи передатчиков и постепенному уменьшению митохондриального дыхания, т.е. к развитию «кислородного голодания».

В литературе довольно часто в качестве синонима термина «гипоксия» можно встретить термин «кислородное голодание». Однако «кислородное голодание» – термин, отражающий такое состояние тканей и клеток, когда их потребность в энергии не соответствует возможности генерации ее окислительным путем. По мнению С.В. Гастеевой и Д.А. Четверикова, для устранения существующей путаницы в терминологии гипоксических состояний выражение «кислородное голодание» целесообразно заменить термином – «окислительная недостаточность», или «гипоксибиоз».

Многообразие клинических проявлений и чрезвычайное разнообразие этиологических факторов гипоксии требовали уточнения различных ее форм по этиологическому и патогенетическому принципу, т.е. создания классификации кислородной недостаточности.

Одной из первых классификаций гипоксии, получившей признание, была классификация, предложенная Дж. Баркрофтом, который различал: 1 – «аноксическую аноксию» (соответствует современному термину «гипоксическая гипоксия»), возникшую в результате недостаточной оксигенации крови в легких при подъеме на высоту, вдыхании газовых смесей, обедненных кислородом, а также при патологии аппарата внешнего дыхания; 2 – анемическую аноксию, в основе которой лежит уменьшение количества гемоглобина или его способности переносить кислород; 3 – застойную аноксию, возникающую вследствие замедления циркуляции крови при нарушениях сердечной деятельности и при нормальном содержании кислорода в артериальной крови. J.P. Peters, D.D. van Slyke выделили четвертый тип аноксии (гипоксии) – гистотоксический, связанный с повреждением окислительных механизмов в тканях и неспособностью их в должной мере использовать кислород.

Классификация Баркрофта–Петерса–ван Слайка построена на едином принципе дефектности гемоглобина как переносчика кислорода. Однако данная классификация имеет существенный недостаток: в ней не дифференцируются гипоксические состояния, возникающие в результате патологических процессов, от гипоксических состояний, которые развиваются у практически здоровых людей.

Классификации кислородной недостаточности предлагались впоследствии многими авторами. Большинство из них либо являются более детализированными, но все же основанными на систематизации Баркрофта–Петерса–ван Слайка, либо имеют прикладное значение.

Различают экзогенный и эндогенный виды гипоксии [66, 121]. Экзогенная гипоксия связана с изменением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Эндогенную гипоксию вызывают расстройства внешнего дыхания, транспорта кислорода с кровью и нарушение тканевого дыхания. В.С. Новиковым среди гипоксических состояний выделена высотная гипоксия, развивающаяся у людей при подъемах в летательных аппаратах [66]. Сегодня в зависимости от причин возникновения механизмов развития выделяют следующие основные типы гипоксии [104]: экзогенный, респираторный, циркуляторный, гемический, тканевой, перегрузочный, смешанный [200].

В соответствии с проявляющимися субъективными и объективными симптомами, изменениями кислородных режимов организма А.З. Колчинская выделила типы гипоксии: гипоксический, гипероксический, гипербарический, респираторный, циркуляторный, гемический, цитотоксический и гипоксия нагрузки [104]. В классификации учтены изменения, происходящие на всех этапах доставки кислорода и его использования.

В основе механизма развития экзогенной, или гипоксической гипоксии лежит пониженное парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе [48, 61], что, в свою очередь, приводит к снижению парциального давления кислорода в артериальной крови [66], которое способствует снижению насыщенности гемоглобина кислородом [48]. Наряду с этим вследствие гипервентиляции снижается парциальное давление кислорода и парциальное давление углекислого газа в крови, что приводит к нарушению диссоциации оксигемоглобина, к увеличению рН крови, вследствие чего развивается дыхательный алкалоз. По распространенности различают местную и общую гипоксию, по скорости развития – молниеносную, острую и хроническую [230]. По степени тяжести – легкую, умеренную, тяжелую и критическую гипоксию [190].

Респираторную гипоксию вызывают гиповентиляция альвеол [48, 66], нарушения диффузии [61] свободных молекул кислорода через легочную мембрану, патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений структурно-функциональных единиц легкого и отделов легких, а также патологическое шунтирование смешанной венозной крови в легких [66].

Возникновение циркуляторной гипоксии связано с нарушением транспорта кислорода [61] в связи с дисфункцией гладкой мускулатуры сосудистого русла и сердечной мышцы вследствие нарушения функций вегетативной нервной системы [200].

Гемическая гипоксия поражает весь организм и развивается в результате блокады кислородзависящих свойств гемоглобина или может быть следствием избыточного сродства гемоглобина к кислороду, снижающих восстановление гемоглобина и транспорт кислорода в клетку на периферии [66].

Перегрузочный тип гипоксии возникает в результате снижения внутриклеточного парциального давления кислорода в ответ на повышение физической нагрузки.

В дальнейшем нами будет рассмотрена только гипоксическая гипоксия или, по классификации А.З. Колчинской, гипоксия, развивающаяся в результате внешних воздействий, поскольку наиболее перспективным для повышения неспецифической резистентности организма представляется использование именно этого вида гипоксии.

Гипоксия, возникшая даже в одном из звеньев «гипоксической цепочки» (экзогенная, респираторная, циркуляционная, гемическая), ведет к тканевой гипоксии [200], которая характеризуется снижением способности клеток использовать кислород для биологического окисления вследствие снижения энзимов цепи дыхательных ферментов митохондрий, сдвигов гомеостаза и внутриклеточной среды, блокирующие аэробное окисление, нарушение синтеза ферментов, участвующих в аэробном биологическом окислении, и разрушение наружной клеточной и цитоплазматических и митохондриальных мембранах [66]. А.З. Колчинская и др. [60] выделяет первичную тканевую гипоксию, связанную с блокадой клеточного дыхания на уровне органелл и ферментов (цитотоксическая гипоксия) вследствие действия токсинов, и вторичную тканевую гипоксию, когда отмечается нарушение доставки кислорода к тканям и снижение уровня обменных процессов в клетках.

Поскольку гипоксический стимул изменяет реактивность и резистентность организма, представляется целесообразным остановиться на этих понятиях подробнее.

## 1.2. Понятие о резистентности и реактивности организма

Резистентность (от лат. *resistencia* – противодействие, сопротивление) – устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. В биологической литературе наравне с термином «устойчивость» применяется термин «резистентность» для описания одинаковых состояний, которые также называются невосприимчивостью.

Понятия «резистентность» и «невосприимчивость» особенно часто употребляются в иммунологии и микробиологии, где они нередко выступают как синонимы иммунитета. И.И. Мечников связывал невосприимчивость не только с иммунобиологическими явлениями, но и с резистентностью, которая, по его мнению, обеспечивается наличием естественных барьеров (кожных покровов, слизистых оболочек, а также способностью организма элиминировать попавшие в организм микробные тела. Эта невосприимчивость вначале трактовалась как естественный иммунитет, а затем как резистентность организма. В настоящее время понятие «резистентность» получило общее признание и окончательно отдифференцировано от явления иммунитета, характеризующегося иммунобиологическими признаками. Иначе говоря, резистентность охватывает более широкий круг явлений сопротивляемости, чем иммунитет. Однако резистентность наблюдается и в отношении других патогенных факторов: механических, физических, химических. Она может быть не только врожденной, но и приобретенной.

Организм человека и животных в процессе филогенеза приобрел морфофункциональные свойства, обеспечивающие его существование в условиях непрерывного взаимодействия со средой, многие факторы которой (физические, химические, биологические) могли бы вызвать нарушение жизнедеятельности, повреждение и даже гибель организма при недостаточной его устойчивости – недоразвитии или ослаблении защитных механизмов и приспособительных реакций. Г. Селье (1961) рассматривал резистентность к патогенному действию различных стрессоров; он отмечал, что стресс имеет также профилактическое и терапевтическое значение и, что особенно важно, может повышать неспецифическую резистентность к действию разнообразных агентов. И.А. Аршавский (1982) определяет резистентность как способность организма поддерживать нормальный или повышенный уровень функционирования в условиях альтерации благодаря увеличению истинного аккомодационного сопротивления действующему раздражителю. Отсюда за критерий устойчивости при-

нимается длительность и степень выраженности первой фазы реакции, которой отвечает живая система на действие разнообразных альтерирующих агентов и в основе которой лежит повышение лабильности, направленное на сохранение постоянства внутренней среды.

В дальнейшем термин «резистентность» будет применяться нами в наиболее распространенном понимании – как способность организма противостоять повреждающим воздействиям. Понятие резистентность организма охватывает широкий круг явлений. В ряде случаев она зависит от свойств различных органов и систем, не связанных с активными реакциями на воздействие. Помимо относительно пассивных механизмов резистентности организма, исключительно большое значение имеют приспособительные реакции, направленные на сохранение динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций организма (гомеостаза) при вредоносных воздействиях окружающей среды или при изменениях, наступающих в самом организме. Резистентность организма к различным экстремальным факторам, включая гипоксию, может зависеть от врожденных индивидуальных особенностей, времени года, воздействий окружающей среды.

Различают неспецифическую и специфическую резистентность организма. Специфическая резистентность характеризует высокую переносимость только определенных факторов среды. Механизмы специфической резистентности к микробам и вирусам определяются в основном напряженностью гуморального и клеточного иммунитета.

Повышенная резистентность к определенным факторам среды формируется в процессе длительного воздействия этих факторов на организм, например, повышенная резистентность к условиям высокогорья, низким температурам, дефициту кислорода, повышенным физическим нагрузкам. При этом высокая резистентность организма по отношению к какому-либо одному воздействию может сопровождаться повышением резистентности и к другим факторам. Например, повышенная резистентность к гипоксии сопровождается повышенной устойчивостью к ядам, ионизирующей радиации, гипотермии и анемии, различного рода инфекциям и, вероятно, многим другим [Барбашова З.И., 1960]. Возможно, однако, и обратное явление, например, при повышенной резистентности к мышечным нагрузкам может понижаться устойчивость организма к некоторым инфекциям и ядам [Казначеев В.П., 1980].

Под неспецифической резистентностью организма обычно понимают устойчивость к действию многих разнообразных по своей природе факторов, в том числе имеющих экстремальный харак-

тер. Механизмы неспецифической резистентности пока не получили достаточно полного объяснения.

Резистентность может быть пассивной и активной. Пассивная резистентность связана с анатомо-физиологическими особенностями организма. Понятие активной резистентности включает устойчивость системы и ее подвижность (лабильность), т.е. способность перестраиваться при изменении тех или иных внешних условий. Только сочетание высокой резистентности и достаточной, но не чрезмерной лабильности, может служить гарантией «надежности» организма в неблагоприятных ситуациях [Сиротин Н.Н., 1981]. Активная резистентность возникает в результате адаптации к повреждающему фактору и осуществляется благодаря механизмам активной адаптации. Так, устойчивость к гипоксии связана с усилением легочной вентиляции и кровообращения, увеличением числа эритроцитов, количества гемоглобина и других адаптивных показателей.

Резистентность организма может проявляться в первичной – наследственной форме, и во вторичной – приобретенной, или измененной, форме. Примером вторичной формы может служить повышение устойчивости к гипоксии в результате акклиматизации к условиям высокогорья или адаптации к нормобарической гипоксии, развивающейся при дыхании газовыми смесями с пониженным содержанием кислорода при нормальном барометрическом давлении.

Резистентность организма тесным образом связана с его реактивностью, под которой понимается свойство организма отвечать изменением жизнедеятельности на воздействие окружающей среды [Адо А.Д., 1984]. Реактивность представляет собой общее обозначение механизмов резистентности организма, а резистентность — выражение процессов реактивности как защитного, приспособительного акта.

Реактивность в отличие от резистентности всегда характеризует состояние живого организма, так как является его неотъемлемым свойством. А.А. Богомолец (1957) описывал два вида реактивности: нормальную и патологическую. Последняя возникает под влиянием воздействия на организм чрезвычайных болезнетворных факторов. Эта реактивность характеризуется снижением приспособительных механизмов больного организма и является важным элементом патогенеза болезней [Адо А.Д., 1984]. По мнению Н.Н. Сиротина (1981), деление различных проявлений резистентности и реактивности на виды встречает значительные затруднения вследствие нечетко выраженных пограничных форм этих свойств организма.

При сравнительном изучении реактивности различных видов животных установлено: чем менее высоко организовано животное, тем в более простой форме проявляется его реактивность. Так, реактивность многих беспозвоночных определяется по существу обменом веществ, который при неблагоприятных воздействиях окружающей среды чаще всего понижается, что позволяет переносить различные экстремальные воздействия: значительную гипоксию, гипотермию и т.д.

Человек и высокоорганизованные животные иначе реагируют на экстремальные воздействия, например, на гипоксию. ЦНС и прежде всего активно функционирующие зоны коры головного мозга особо чувствительны к недостатку кислорода. При гипоксии отмечается возбуждение клеток головного мозга, в результате активизируется функция аппарата внешнего дыхания, увеличивается количество эритроцитов в кровяном русле за счет выхода их из депо и вследствие этого повышается кислородная емкость крови, увеличивается минутный объем кровообращения и др. Эти изменения направлены на усиление доставки кислорода к клеткам и облегчение его утилизации. Возникшие реакции являются активными приспособительными реакциями, способствующими существованию организма в неблагоприятных условиях [Березовский В.А., 1986].

Реактивность человека отличается от реактивности животных прежде всего тем, что функции у человека как существа социального, в особенности поведение, опосредуются различными социальными факторами. Влияние социальных факторов на реактивность организма человека реализуется через нервную и эндокринную системы. Качественным показателем реактивности является устойчивость организма к действию повреждающих факторов — стрессоров, с которыми организму в процессе жизнедеятельности постоянно приходится сталкиваться. Вот почему проблема адаптации человека и животных к окружающей среде является одной из главных проблем биологии.

### **1.3. Влияние гипоксии на организм человека и животных**

Гипоксия, независимо от механизмов ее развития, приводит к прекращению процессов синтеза структурных компонентов мембран и к их непосредственному разрушению [61]. При этом происходит серия последовательных реакций: снижение уровня АТФ [61, 127], увеличение внутриклеточного кальция, активация мембранных фосфолипаз, снижение электрической стабильности мембран, увеличение ионной проницаемости мембран [191], ра-

зобщение тканевого дыхания и фосфорилирования [28] и, как следствие, гибель клеток от недостатка энергии [9, 145].

Развитие энергетического дефицита связано с нарушением энергосинтезирующей функции дыхательной цепи вследствие развивающихся изменений активности различных ее ферментных комплексов [127]. Изменения функций дыхательной цепи при гипоксии начинаются на субстратном ее участке, в области митохондриального ферментного комплекса (МФК 1). В ответ на снижение концентрации кислорода происходит вначале усиление [129], а затем подавление активности NADH-оксидазного пути окисления, приводящие к нарушению переноса электронов на участке NADH–CoQ и сопряжённого с ним процесса окислительного фосфорилирования [60, 61, 191, 230]. Несмотря на нарушение функции МФК 1, внутриклеточная концентрация АТФ и функциональная активность клеток остается либо без изменений, либо лишь незначительно снижается [48, 128, 130]. Это связано с активацией компенсаторных метаболических потоков, которые сохраняют энергосинтезирующую функцию цитохромного участка [127]. Большую роль в этом процессе играет усиление сукцинатоксидазного пути окисления.

При увеличении тяжести или длительности гипоксического воздействия нарушения элетронтранспортной функции дыхательной цепи последовательно распространяются от субстратного к цитохромному ее участку (на область цитохромов в-с) и, в конце концов, к ЦХО, которая инактивируется последней. Все это является причиной снижения АТФ и появления линейной зависимости дыхания и концентрации АТФ от парциального давления кислорода. В этот период наблюдается лабилизация мембран и выход из клетки ферментов цитолиза, активация образования свободнорадикальных продуктов [338], приводящих к выбросу  $\text{Ca}^{2+}$  [16, 290, 371, 376, 379] из внутриклеточных пулов и его накопление в цитозоле, которое также стимулирует свободнорадикальные процессы [8, 127]. Прямым следствием нарушений кальциевого обмена является изменение состояния Са-зависимых митохондриальных ферментов. В итоге происходит Са-зависимое угнетение дыхания, в следствии инактивации МФК 1, снижение энергосинтезирующей функции и увеличения NADH/NAD. Все эти изменения коррелируют с фазными изменениями в содержании АТФ и ведущих энергозависимых процессов в клетках, которые опережают нарушения других функционально-метаболических параметров, контролирующих жизнедеятельность клетки.

При гипоксическом воздействии наблюдается увеличение проницаемости мембран [127], усиление перекисного окисления

липидов [8, 398] и его продуктов [409], которое приводит к нарушению структур клетки, а также деградация адениннуклеотидов [127]. Многими исследователями установлено, что гипоксия обуславливает в крови увеличение количества эритроцитов и гемоглобина [204] в результате усиления деятельности красного костного мозга. В костном мозге собак на больших высотах наблюдается уменьшение жировых клеток и увеличение кровеобразующих элементов [48]. Увеличение числа эритроцитов в результате пребывания на больших высотах или воздействия хронической гипоксии ведет к значительному повышению объема, вязкости, кислородной емкости крови и увеличению показателя гематокрита [267, 288, 338, 346, 408]. В острой фазе гипоксической гипоксии часто имеет место уменьшение объема плазмы крови, однако при развитии у человека хронической гипоксии этого не наблюдается. Гипоксическое воздействие приводит к увеличению количества тромбоцитов, что приводит к уменьшению времени свертывания крови. Гипоксия способствует нарастанию количества больших лимфоцитов, однако общее количество лимфоцитов не изменяется. Следует отметить, что повторное воздействие гипобарической гипоксии приводит к уменьшению количества гранулоцитов, увеличению гематокрита, гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов, а также способствует увеличению эритропоэтина [326, 345].

Кислородное голодание способствует усиленному образованию молочной кислоты в организме. Установлена прямая зависимость увеличения количества белка в крови от высоты подъема [48]. Пребывание на больших высотах приводит к активации синтеза РНК и белка в печени и сердце [287]. На больших высотах, как отмечается многими исследователями, происходит увеличение содержания жирных кислот [340], холестерина, причем среди ЛПВП и ЛПНП отмечается увеличение в пользу первого [283]. При действии гипоксии в сыворотке крови увеличивается содержание креатинина, альбуминов, а также отмечается повышение глюкозы [357], величина концентрации которой зависит от запасов гликогена в печени.

Гипоксия значительно усиливает гликогенолиз [220]. Так, в ядрах, митохондриях, лизосомах, микротельцах, агранулярном эндоплазматическом ретикулуме клеток различных тканей при действии гипоксии увеличивается количество жировых и гликогеновых включений [33]. В литературе описана способность к синтезу гликогена из жирных кислот, что делает каждую внутриклеточную органеллу и всю клетку более устойчивыми к недостатку кислорода.

Острая гипоксия вызывает миокардиальную гипертрофию [324, 346, 408], а также увеличение частоты сердечных сокращений [279] в связи с возбуждением хеморецепторов каротидных и аортальных телец [32]. Гипоксия оказывает два противоположных действия на сердце: с одной стороны, вызывает снижение эффективного венозного давления, уменьшающего кровонаполнение сердца, и приводит к укорочению фазы изгнания; с другой – повышает начальное давление в левом желудочке и скорость его опорожнения. Эти действия приводят к некоторому повышению ударного объема сердца. При кратковременном действии тяжелой гипоксии минутный объем увеличивается. При гипоксии увеличивается коронарный кровоток, а ее умеренная степень может вызывать повышение тонуса центров блуждающих нервов, что обуславливает замедление проходимости крови.

Умеренная степень гипоксии мало влияет на артериальное давление крови и не вызывает повышения давления в капиллярах. Существует единое мнение о незначительном влиянии гипоксии в физиологических пределах на проницаемость капилляров, если только парциальное давление кислорода венозной крови не падает ниже 10–12 мм рт. ст.

Гипоксия непосредственно действует на гладкую мускулатуру бронхов, устраняя их спазм. Этому способствует также стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов в условиях кислородной недостаточности. Под влиянием гипоксического стимула усиливается мукоцилиарный клиренс, что наряду с дилатацией бронхов облегчает отхождение мокроты. Известно, что при сформировавшейся адаптации к гипоксии увеличивается емкость микроциркуляторного русла [14, 15], что обеспечивает улучшение легочной гемодинамики. В 1960-х годах такие эффекты связывали со снижением давления в полых органах [24]; для больных БА благоприятный эффект усматривался в снижении гидростатического давления в плевральной полости и улучшении вследствие этого дыхательных функций.

Гипоксия оказывает влияние на тонус желудка. При гемической гипоксии отмечается понижение почечного кровотока. Гипоксия стимулирует мозговой слой надпочечников в основном через симпатическую нервную систему, вызывая выделение гормонов. Эти гормоны позволяют организму преодолеть функциональное напряжение и вызывают усиление работы сердца, образование глюкозы из гликогена в печени, в результате чего возникает гипергликемия, а затем последующий гликолиз, за счет которого обеспечиваются энергетические потребности мышц. Непрерывное пребывание в условиях гипоксии вызывает через ги-

поталамо-гипофизную систему секрецию кортикотропных гормонов, которые обуславливают выделение адренокортикальных гормонов. Глюкокортикоиды стимулируют углеводный обмен. При этом активизируется корковый слой надпочечников. Одновременно происходит активация парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению секреции инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы. При гипоксической гипоксии выявлено уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в коре надпочечников крыс [48].

Несмотря на усиление кровоснабжения головного мозга при развитии гипоксической гипоксии, понижение напряжения кислорода вызывает расстройства деятельности мозговых структур. Ряд исследований [368] показывает, что, в первую очередь, на высоте страдают формы психической деятельности. На средней высоте отмечается активация деятельности коры головного мозга, т.е. условные рефлексы увеличивались, а тонкие дифференцировки растормаживались, на высоте 4000 м и более – ее угнетение, величина условной реакции была непостоянной и колебалась в широких пределах, нарушались процессы внутреннего торможения [89]. Исследования А.З. Колчинской [104] показали, что при гипоксии в первую очередь ослабевает тормозной процесс.

Характер перечисленных выше изменений при действии гипоксии зависит от продолжительности ее действия, высоты местности и общего состояния организма. С медико-биологических позиций наибольшее признание в мире получила четырехъярусная классификация вертикальной зональности, предложенная М.М. Мирахимовым, П.Н. Гольдбергом [66]:

1. Низкогорье (от 500 до 1000–1200 м над уровнем моря);
2. Среднегорье (от 1000–1200 до 2000–2500 м над уровнем моря);
3. Обжитое высокогорье (от 2000–2500 до 4000–4500 м над уровнем моря);
4. Нежилое высокогорье (от 4000–4500 м над уровнем моря и выше).

Современные научные данные свидетельствуют о преимущественно положительном влиянии условий низкогорья и среднегорья на человека [39]. Подъем на большую высоту часто вызывает болезненное состояние, которое называется горная болезнь. Отмечена широкая вариабельность проявлений различных симптомов горной болезни: на высоте 3500–4800 м у 40–50% неакклиматизированных лиц значительно ухудшается самочувствие с временной утратой работоспособности, у 40% она значительно снижена и только у 10–20% сохраняется удовлетворительное состояние [56]. Типичными симптомами данного заболевания яв-

ляются тошнота, рвота, желудочно-кишечные расстройства, головная боль, физическая и умственная депрессия.

Таким образом, границы гомеостаза могут быть жесткими и пластичными, меняться в зависимости от индивидуальных, возрастных, половых, социальных, профессиональных и других условий.

В условиях чрезмерных или длительных воздействий неблагоприятных для организма факторов могут наступать значительные отклонения констант от допустимых границ, что приводит к нарушению нормального течения физиологических функций и развитию патологического процесса. При возникновении патологических состояний адаптация играет существенную роль в развитии различных компенсаторных изменений в организме, защитных механизмов, противодействующих болезни [210, 232].

При этом динамическое равновесие процессов притока и оттока вещества и энергии обеспечивает необходимый уровень стационарного гомеостаза живого организма [210]. Для поддержания гомеостаза живая система использует принцип обратной связи или динамической аутостабилизации, что позволяет организму автоматически выбирать тот режим скоростей обменных реакций, который обеспечивает оптимальный вариант приспособления к внешней среде [4]. Так, при возрастании функциональной активности клетки в ее митохондриях возникает дефицит аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и накапливается аденозиндифосфорная кислота (АДФ) и фосфор, которые в свою очередь ускоряют процесс биосинтеза АТФ в дыхательной цепи [87]. Адаптация клеток и целостного организма условно разделяется на генотипическую и фенотипическую. В результате генотипической адаптации сформировались современные виды животных и растений. Вследствие фенотипической адаптации в ходе индивидуальной жизни организм приобретает отсутствующую ранее устойчивость к определенному фактору внешней среды и таким образом получает возможность жить в условиях, ранее не совместимых с жизнью, решать задачи, ранее не разрешимые [147].

Ф.З. Меерсоном [147–149] было показано, что факторы или новые ситуации окружающей среды сравнительно быстро приводят к формированию функциональных систем, которые могут обеспечить ответную срочную адаптационную реакцию организма на эти требования среды. По мнению автора, для совершенной адаптации само по себе образование функциональной системы оказывается недостаточным – необходимо, чтобы в клетках и органах, образующих такую систему, возникли структурные изме-

нения, фиксирующие систему и увеличивающие ее физиологическую мощность. По концепции Ф.З. Меерсона, ключевым звеном механизма, обеспечивающего этот процесс, и, следовательно, ключевым звеном всех форм фенотипической адаптации является существующая в клетках взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом. Через эту взаимосвязь функциональная нагрузка, вызванная действием факторов среды, приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие к формированию так называемого структурного следа в системах, специфически ответственных за адаптацию организма к данному конкретному фактору среды. В наибольшей мере при этом увеличивается масса мембранных структур, ответственных за восприятие клеткой управляющих сигналов, ионный транспорт, энергообеспечение, то есть именно те структуры, которые лимитируют функцию клетки в целом. Формирующийся в итоге системный структурный след представляет собой комплекс структурных изменений, обеспечивающих расширение звена, лимитирующего функцию клеток, и тем самым увеличивающий физиологическую мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию; этот «след» составляет основу долговременной фенотипической адаптации. После прекращения действия данного фактора среды на организм активность генетического аппарата в клетках, ответственного за адаптацию системы, довольно резко снижается и происходит исчезновение системного структурного следа, составляющего основу процесса дезадаптации [147–149].

Изучение многих сторон действия на организм гипоксии как одного из наиболее существенных экзогенных и эндогенных факторов показали, что она вызывает сложную перестройку функционирования различных систем организма, которую можно разделить на две группы: первая – это изменения, направленные на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода, и вторая – приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности [85]. В основе этих реакций лежат механизмы, обеспечивающие достаточное поступление кислорода в организм, несмотря на дефицит его в окружающей среде, поступление кислорода к жизненно важным органам, несмотря на гипоксию, способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении и образовывать АТФ, увеличение анаэробного синтеза АТФ.

Наиболее важными адаптативными реакциями являются: гипервентиляция легких и адекватный ей рост минутного объема кровообращения, а также рефлекторный выброс эритроцитов из депо [61], рост кислородной емкости крови [66]. Увеличение

транспорта кислорода в клетке, несмотря на артериальную гипоксию связано с расширением артериол и раскрытием прекапиллярных сфинктеров в ответ на рост концентрации протонов, а также с увеличением содержания в клетке аденозинмонофасфата и расширением микрососудов, обусловленное гипозергозом клеток. Кроме этого происходит мобилизация резерва капилляров вследствие увеличения объемной скорости кровотока на уровне микрососудов, а также снижение диффузного расстояния для кислорода между просветом микрососудов и митохондриями за счет мобилизации резерва капилляров, увеличения количества митохондрий и изменения структуры клеточных мембран [54, 168]. Отмечается увеличение градиента напряжения кислорода между просветом микрососудов и клетками за счет роста содержания в клетках миоглобина, обратимо связывающего кислород. Увеличение способности утилизировать кислород для биологического окисления и улавливать свободную энергию при биологическом окислении, несмотря на низкое напряжение кислорода в их цитозоле и митохондриях, связано с ростом сродства конечного фермента цепи дыхательных энзимов митохондрий цитохромоксидазы к кислороду, с увеличением количества митохондрий в клетках.

Исследования Н.А. Агаджаняна [6, 163] выявили критерии адаптированности организма к недостатку кислорода, к которым относятся: стабилизация физиологических реакций организма, ответственных за доставку и обмен газов в тканях; новый экономический уровень гомеостаза, адекватный среде обитания; устойчивый высокий уровень максимального потребления кислорода; стабильный уровень нейрогуморальной регуляции, адекватный среде обитания; повышение чувствительности дыхательного центра к углекислоте и снижение к недостатку кислорода; восстановление полноценной физической и умственной работоспособности, повышение устойчивости к экстремальным воздействиям; хронорезистентность; компенсация снижения специфической иммунобиологической резистентности повышением неспецифической резистентности организма к инфекционным заболеваниям; повышение осмотической резистентности эритроцитов и содержания гемоглобина в крови; воспроизведение здорового потомства.

В процессе адаптации к гипоксии развиваются специфические реакции, направленные, по мнению З.И. Барбашовой [25], на «борьбу за кислород», и реакции, носящие неспецифический характер, которые позволяют использовать тренировку к гипоксии в качестве профилактического метода, направленного на повы-

шение устойчивости к действию ряда неблагоприятных факторов окружающей среды.

Согласно концепции Ф.З. Меерсона о стресс-лимитирующих системах, формирование «системного структурного следа» осуществляется при участии стресс-реакции, которая играет важную роль на этапе перехода «срочной» адаптации в «долговременную» [151]. Это осуществляется за счет мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и использования их для преимущественного обеспечения систем, ответственных за адаптацию к гипоксии, в которых формируется «системный структурный след». Большую роль играет непосредственное влияние стрессорных гормонов и медиаторов на функцию клеток различных систем, в которых формируется «системный структурный след», а также прямое действие стрессорных гормонов на систему, ответственную за адаптацию – липотропный эффект стресса, антиоксидатный эффект, постстрессорная активация синтеза белка. По мере формирования «системного структурного следа» нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресс-реакции, исчезают, а сама стресс-реакция, сыграв свою роль в становлении адаптации, постепенно ликвидируется. В том случае, когда действует необычно сильный раздражитель, препятствующий реализации адаптации, нарушения гомеостаза сохраняются долго. В результате длительного и интенсивного действия глюкокортикоидов и катехоламинов могут возникать стрессорные заболевания.

Адаптация к гипоксии сопровождается увеличением мощности стресс-лимитирующих систем. Этот процесс обеспечивается как центральными регуляторными механизмами, так и механизмами, реализующимися на уровне тканей. По данным Ф.З. Меерсона [9, 145], в коре головного мозга в процессе адаптации к гипоксии на 50% возрастает концентрация РНК и в два раза – синтез белка. Эти структурные изменения способствуют повышению устойчивости к гипоксии и влияют на совершенствование условно-рефлекторной деятельности ЦНС. Показано, что адаптация к гипоксии подавляет ПОЛ [151]. Отмечена относительная устойчивость к холестерину беспородных собак, постоянно обитающих в горной местности [16]. В результате длительной адаптации к гипоксии в миокарде происходит гиперплазия митохондрий, активация синтеза белка, активности цитохром с-оксидазы и увеличение концентрации функциональных дыхательных единиц в митохондриях [61]. Такие изменения приводят к увеличению мощности энергосинтезирующей системы [220], снижению дефицита АТФ и креатинфосфата в ткани сердца [13] и уменьшению отрицательного действия гипоксии на функционально-

метаболический гомеостаз клеток [81]. Показано, что длительная адаптация приводит к увеличению эффективности окислительного фосфорилирования и при этом происходит увеличение массы митохондрий в единице массы ткани [88]. Адаптация к гипоксии является фактором, повышающим эффективность мышечной работы в условиях равнины, экономичность деятельности сердечно-сосудистой системы [13], сокращает теплотери организма и усиливает дифференцированность мышечного кровотока. После адаптации к высокогорью содержание инсулина уменьшается.

У адаптированных животных острый эмоционально-болевой стресс не вызывал увеличения концентрации норадреналина в миокарде [145]. При адаптации к гипоксии наблюдается значительное увеличение в крови и миокарде простагландина Е и простациклина [9]. Одновременно обнаруживается мобилизация опиоидных пептидов. Учитывая, что опиоидные пептиды блокируют адренергические эффекты на уровне мозга, а простагландины на уровне исполнительных органов, эти реакции существенно снижают неблагоприятное влияние стрессорных воздействий. Противострессорная защита у адаптированных животных проявляется также предотвращением выхода в кровь цитозольных и лизосомальных ферментов, обычно наблюдаемых после тяжелого стресса [5]. Адаптация к гипоксии увеличивает активность холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, которая играет важную роль в окислении холестерина в жирные кислоты [145]. Предварительная адаптация к гипоксии повышает активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и одновременно предупреждает активацию перекисного окисления липидов [9].

В начале адаптации к гипоксии происходят значительные изменения показателей основных систем организма, то после адаптации они приходят в норму. Адаптация к гипоксии снижает интенсивность стресс-реакции организма, предупреждает стресс-индуцированное повреждение миокарда, в том числе и нарушения функционирования мембранно-связанных ферментов [191]. Следовательно, адаптация к гипоксии повышает общую неспецифическую резистентность организма [26], противовоспалительные и противоаллергические реакции [59], устойчивость к разным видам гипоксии, мышечным перегрузкам, к ускорению, вибрационным воздействиям, ионизирующему излучению [211], высокой температуре, колебаниям погоды.

Под влиянием гипоксии возрастает выносливость миокарда в отношении ишемического повреждения [13], повышается устойчивость системы свертывания крови; адаптацию к периодической гипоксии можно использовать для лечения шизофрении

[226] и других психических заболеваний, а также бронхиальной астмы [12], ишемической болезни сердца [161], анемии [161, 186]. Установлено также, что адаптация к высотной гипоксии приводит к многократному увеличению содержания  $\beta$ -эндорфина в надпочечниках [13, 170] и депонированию оксида азота [82].

Так при гипоксии происходит улучшение течения БА, которое проявлялось в виде уменьшения приступов удушья, их частоты и тяжести в течение 3 месяцев после курса лечения, повышение эффективности бронхолитиков. У 2/3 детей приступов удушья за указанный промежуток времени не отмечалось, хотя ранее регистрировались с частотой 1–2 раза в месяц. У 20% детей приступы сохранились с той же частотой, но значительно легче снимались астмопентом или эуфиллином без необходимости госпитализации и внутривенного введения препаратов. И лишь у 8% больных частота и тяжесть приступов остались без изменений [122, 161, 162]. При применении стандартных схем гипобаротерапии Г.Д. Алеманова и соавт. [12] получили эффект у 90,5% пролеченных.

Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние в большей или в меньшей степени охватывает все органы и ткани организма и обеспечивает повышение резистентности ко многим другим факторам.

## ГЛАВА 2

### ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АДАПТАЦИИ К ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

#### 2.1. Морфофункциональные особенности состояния печени при токсическом гепатите

В настоящее время происходит увеличение количества заболеваний, которые вызываются действием ксенобиотиков [105, 106]. Более чем в 30% случаев острых отравлений наблюдаются клинические проявления химического поражения печени [50], так как она играет центральную роль в метаболизме многих веществ и является главным участком в биотрансформации ксенобиотиков [389]. Анализ данных литературы показывает, что кардиальные молекулярные процессы, которые лежат в основе гепатотоксичности большинства ксенобиотиков, развиваются в мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов [186]. Именно здесь комплексом зависимых от цитохрома Р-450 [153, 351, 399, 416] микросомальных монооксигеназ [189] осуществляется биотрансформация чужеродных соединений с образованием свободнорадикальных продуктов или промежуточных метаболитов [101], которые непосредственно или путем генерации активных радикалов кислорода [153] инициируют перекисное окисление мембранных липидов [79, 106] и обуславливают перекисную дегградацию плазматических и цитоплазматических мембран [211], что сопряжено с подавлением функции «обезвреживания» печенью ксенобиотиков.

Тетрахлорметан является гепатотоксичным галоалканом, способным вызывать жировое перерождение печени и центрлобулярный некроз [138]. Гепатотоксичность хлорпроизводных алифатических углеводородов связана с их метаболической трансформацией в сильно электрофильные производные, образующие ковалентные связи с внутриклеточными нуклеофильными соединениями [170]. Гепатотоксический эффект  $\text{CCl}_4$  обусловлен, по мнению одних авторов, инициацией ПОЛ [33, 313, 335, 383], о чем свидетельствует накопление в печеночной ткани промежуточных и конечных продуктов ПОЛ [64, 94, 224, 359, 390, 416], других – ковалентным связыванием свободнорадикальных метаболитов с белками [334, 361]. Продукты пероксигенации липидов повреждают мембранные структуры, что сказывается на функциональном состоянии клетки [94, 147, 150, 224]. Процесс распада биологических мембран, вызванный окис-

лительным стрессом, может ускоряться в результате инактивации глицерол-3-фосфатацилтрансферазы [352] и приводить к появлению в сыворотке аланин- [57] и аспартатаминотрансфераз [275]. При этом рядом исследователей наблюдалось умеренное повышение активности ферментов холестаза [71, 252], характеризующееся максимальным увеличением активности гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы [64, 249, 312]. Повреждение мембран сопровождается выходом  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных компартментов, который стимулирует клеточные эндонуклеазы, разрывающие ДНК [293, 316]. Подтверждением свободнорадикального механизма действия тетрахлорметана является снижение содержания антиоксидантов –  $\alpha$ -токоферола, аскорбиновой кислоты [247], глутатиона [105], каталазы вследствие деструкции плазматических мембран и мембран пероксисом или деградации свободных и связанных с мембранами эндоплазматической сети рибосом [189] и уменьшение токсичности тетрахлорметана при применении антиоксидантов [282, 342].

По мнению большинства авторов, участком свободнорадикальной активации тетрахлорметана в микросомальной электрон-транспортной цепи является цитохром P-450 [23, 49]. Введение крысам  $\text{CCl}_4$  приводит к снижению уровня цитохрома P-450 в микросомах печени [71], обусловленное генерацией  $\text{CCl}_3$  радикалов [77]. Центролобулярные гепатоциты, которые содержат пролиферирующие гепатоциты, обладают наибольшей аффинностью к токсическому действию тетрахлорметана [257].

Первичное повреждение мембран печени сопровождается подавлением эффективности окислительного фосфорилирования в митохондриях [71, 323], что может быть обусловлено нарушением фосфолипидного состава мембран и появлением лизосом фосфолипидов [18, 49].

Гепатотоксичность тетрахлорметана определяется гормональным фоном организма: избыток глюкокортикоидов увеличивает гепатотоксичность  $\text{CCl}_4$  [348]; тиреолиберин и соматостатин уменьшают повреждение клеток печени и замедляют регенерацию после действия тетрахлорметана [346].

Введение четыреххлористого углерода вызывает резкое уменьшение глутаминсинтетазной специфической активности [381]. В опытах на крысах показано, что наиболее чувствительны к действию тетрахлорметана гидроксилирующие ферменты эндоплазматической сети – супероксиддисмутаза и каталаза, а также сукцинатдегидрогеназа митохондрий [123, 248].

Исследования белоксинтетической функции печени при токсическом поражении показали уменьшение содержания обще-

го белка в сыворотке крови [56, 397] и значительные изменения белковых фракций, которые проявлялись в снижении количества альбуминов [239, 244]. При остром токсическом поражении печени  $\text{CCl}_4$  наблюдается уменьшение уровня общего холестерина, фосфолипидов и незначительное снижение индекса атерогенных липидов [77, 241], что связано со снижением ферментативной активности в гепатоцитах, в связи с дистрофически-некротическими изменениями в них [151, 199, 200, 219]. У животных с токсическим гепатитом происходит снижение гликогена, рост концентрации билирубина [152, 214] и лактата в сыворотке крови [224], что свидетельствует о нарушении углеводного обмена и пигментообразовательной функции печени [37]. В ряде исследований было отмечено увеличение средней и абсолютной массы печени при токсическом гепатите [115, 118].

Введение тетрахлорметана вызывает глубокие морфологические изменения в печени. Было выявлено нарушение гистоархитектоники печеночных клеток, в большинстве долек наблюдается мелкокапельная жировая дистрофия [115, 147, 209, 214, 215] в сочетании с эозинофильной дегенерацией, отмечается умеренно выраженный портальный склероз [209], портальное воспаление с лимфоцитами, моноцитами и эозинофилами [125, 149], лимфатическая инфильтрация соединительной ткани [37] и некроз гепатоцитов [142, 148, 149, 154, 157, 198, 201, 209]. Острое отравление  $\text{CCl}_4$  приводит к увеличению объемной доли паренхимы вне зон повреждения гепатоцитов [109, 120, 130, 156, 172, 179, 215] и уменьшению объемной доли синусоидальных клеток [116]. Продолжение паренхиматозного повреждения может привести к нарушению баланса между фиброгенезом и фибролизом с последующим развитием фиброза [186], вследствие активации экспрессии транзина – активатора интерстициальной коллагеназы [205]. К развитию фиброза может привести дефицит витамина А [198].

Введение  $\text{CCl}_4$  приводит к уменьшению числа двуядерных гепатоцитов, наряду с увеличением их объема [116] вследствие отека цитоплазмы [28]. При токсических гепатитах происходит конденсация или уменьшение количества хроматина, сморщивание ядра и разрыв ядерной мембраны [61].

При токсических гепатитах наблюдаются тяжелые изменения со стороны митохондрий [150]. Отмечается их набухание и деформация [28, 158]. Избыточное содержание продуктов ПОЛ ингибирует ферменты цикла Кребса, разрушает фосфолипидный бислой мембран митохондрий [223], изменяя фосфолипидное микроокружение мембранолокализованных ферментов, и тем са-

мым существенно снижает их каталитическую активность [85], что приводит к торможению фосфорилирующего дыхания [26] и фосфорилирования, тем самым снижая энергообразующую функцию митохондрий печени [111, 154]. М.Ю. Липченко в своих исследованиях отмечает изменение матрикса митохондрий, в частности, его уплотнение и миелиновую дегенерацию [61].

При токсическом поражении печени происходят значительные изменения гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети. В цитоплазме гепатоцитов увеличивается количество мембран [61] и цистерн агранулярной эндоплазматической сети [57], причем расширение и вакуолизация цистерн [28, 116], филаментозные и сферические образования в цистернах [61] ретикулума локализуются вдоль синусоидальной поверхности гепатоцита [57]. Может наблюдаться гипертрофия агранулярной эндоплазматической сети [156]. Со стороны гранулярной эндоплазматической сети наблюдаются следующие изменения: уменьшение количества мембран, расширение, расположение мембран вокруг митохондрий и фрагментация [54, 61]. Жировая дистрофия, повреждая структуры гранулярной эндоплазматической сети, приводит к снижению синтеза транспортных белков, которые она синтезирует [116].

Введение четыреххлористого углерода вызывает увеличение количества первичных и вторичных лизосом, а также пероксисом [28, 54, 61, 116]. Кроме этого, происходит увеличение количества остаточных мультивезикулярных телец и уменьшается количество гликогена в цитоплазме [28, 61, 147].

Аппарат Гольджи после введения тетрахлорметана изменяется следующим образом: набухают его цистерны, происходит деструкция мембран, его атрофия и уменьшение количества [57, 61], а также уменьшается численная плотность свободных и прикрепленных рибосом [28, 116], что является причиной развития жировой дистрофии в паренхиме печени. При токсических гепатитах наблюдается расширение пространства Диссе с их локальным исчезновением [57, 61].

Влияние предварительной гипобароадаптации на печень крыс с токсическим гепатитом проявляется в улучшении биоэнергетики гепатоцитов [38].

Таким образом, адаптация к гипоксии не ограничивается только повышением устойчивости к недостатку кислорода, но и обладает широким перекрестным спектром воздействия на органы и системы организма. Поэтому можно предположить гепатопротекторный эффект адаптации к гипоксии. Однако имеющиеся данные литературы касаются преимущественно дыхательной и

сердечно-сосудистой систем, особенно не затрагивая влияния гипоксии в разных режимах ее воздействия на функциональное состояние гепатобилиарной системы, которая определяет состояние важнейших метаболических путей, связанных с белковым, липидным и углеводным обменами.

Следует отметить, что в настоящее время достаточно изучены биохимические и морфологические проявления токсического гепатита. Хорошо известны гистохимическая картина поражения печени, функциональное состояние клеточных и субклеточных структур, активность клеточных ферментов обмена белков, жиров и углеводов. Вместе с тем качественные изменения печени при воздействии химического (токсическое воздействие тетрахлорметана) и физического (гипобарическая гипоксия) факторов имеют определенное сходство.

Практически отсутствуют исследования, касающиеся применения гипобароадаптации для лечения патологии печени. В связи с этим является актуальным обоснование применения метода адаптации к гипобарической гипоксии для лечения токсического гепатита.

## **2.2. Дизайн исследования и экспериментальные животные**

Эксперимент проводился на 150 белых беспородных крысах-самцах со средней массой 150–200 г в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [46]. В процессе исследования животные содержались в закрытом помещении при обычном световом режиме. Распределение животных по группам представлено в таблице 1. Все животные были разделены на шесть групп. Первую группу составили животные, служившие контролем. Вторую – животные, прошедшие курс гипобароадаптации на высоте 6000 м над уровнем моря. В третью группу вошли животные, в течение 22 дней адаптированные к воздействию гипоксии в барокамере. Четвертую группу составили животные, подвергшиеся токсическому воздействию четыреххлористого углерода. Пятая группа – крысы с токсическим гепатитом, предварительно прошедшие курс адаптации к гипоксии в условиях барокамеры в течение 22 дней. В шестую группу вошли животные, которые в течение 22 дней адаптировались к гипоксии, затем подвергались токсическому воздействию  $\text{CCl}_4$ , после чего снова в течение 5 дней адаптировались к гипоксии в барокамере.

Таблица 1

**Распределение животных по группам в зависимости  
от условий эксперимента**

| Условия эксперимента                                           | № группы (n)              |             |             |             |             |             |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                | 1<br>(контроль)<br>(n=28) | 2<br>(n=10) | 3<br>(n=28) | 4<br>(n=28) | 5<br>(n=28) | 6<br>(n=28) |
| Адаптация к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м           |                           | +           |             |             |             |             |
| Адаптация к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м           |                           |             | +           |             | +           | +           |
| Однократное введение тетрахлорметана                           |                           |             |             | +           | +           | +           |
| Повторная адаптация к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м |                           |             |             |             |             | +           |

**2.2.1. Физическое и химическое воздействие на  
экспериментальных животных. Технология гипобароадаптации**

Адаптация животных к воздействию гипоксии осуществлялась в барокамере с проточной вентиляцией, которая представляет собой прямоугольный корпус, снабженный герметической дверью с иллюминатором диаметром 30 см. Технические параметры бароустановки представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Технические параметры установки для адаптации  
к гипобарической гипоксии**

|                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------|------------|
| Полный объем камеры, м <sup>3</sup>                            | 0,28       |
| Ширина корпуса, мм                                             | 420        |
| Длина корпуса, мм                                              | 810        |
| Высота корпуса, мм                                             | 830        |
| Диапазон моделируемого давления, мм. рт. ст.                   | 760–300    |
| Рабочий диапазон высот (метров над уровнем моря)               | 3500, 6000 |
| Максимально возможная высота подъема (метров над уровнем моря) | 12000      |
| Рабочий диапазон скорости подъема на заданную высоту, м/с      | 8, 30      |
| Рабочий диапазон скорости спуска на заданную высоту, м/с       | 5, 30      |

Окончание таблицы 2

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Максимально возможная скорость подъема на заданную высоту, м/с | 30 |
| Максимально возможная скорость спуска на заданную высоту, м/с  | 30 |

Адаптация к гипобарической гипоксии животных второй группы осуществлялась в барокамере при разряжении воздуха, соответствующем высоте 6000 м над уровнем моря. Начальное давление в барокамере было равно 760 мм. рт. ст. В первый день длительность сеанса адаптации составляла 10 мин, на 2-й – 20, на 3-й – 30 мин, после чего делался перерыв на двое суток. Затем снова повторяли данный режим адаптации к гипоксии. Полный курс бароадаптации составлял 6 сеансов. Подъем и спуск животных на заданную высоту осуществлялся со скоростью 30 м/с. Забор материала осуществлялся на 9-й день.

Адаптация к гипобарической гипоксии животных третьей группы осуществлялась в барокамере, в которой создавали давление, соответствующее условиям на высоте 3500 м над уровнем моря. Первичное давление в бароустановке было равно 760 мм. рт. ст. Подъем крыс на заданную высоту осуществлялся со скоростью 8 м/с, а спуск производился со скоростью 5 м/с. В течение 22 суток животные проводили в барокамере ежедневно по одному часу с учетом времени на полный «подъем» и «спуск». Общее число гипоксических сеансов для данной группы было равным 22. Забор материала для исследования производили на следующий день.

Предварительная адаптация к гипобарической гипоксии для пятой и шестой групп осуществлялась в режиме аналогичному для третьей группы. На 23-й день вводили тетрахлорметан. Затем крыс шестой группы снова подвергали воздействию гипобарической гипоксии в том же режиме, но в течение 5 дней. После чего на 25-й у животных пятой и на 28-й день у крыс шестой групп производили забор материала. Общее количество гипоксических сеансов для пятой группы было равным 22, а для шестой – 27.

Токсическое поражение печени вызывали введением тетрахлорметана – специфического гепатотропного яда, вызывающего развитие острого и хронического гепатитов, а также цирроз печени.  $\text{CCl}_4$  вводили однократно внутрижелудочно через зонд в дозе 0,8 мл на 100 г массы в виде 50% масляного раствора (оливковое масло) [43]. Забор материала у животных четвертой группы производили на третьи сутки после введения тетрахлорметана.

### ***2.2.2. Лабораторное исследование***

Кровь для гематологического исследования забирали в пробирки, содержащие 20 мкл 1% раствора ЭДТА, в количестве 200 мкл. Анализ производили с помощью анализатора клеток СА620 «MEDONIC» (Швеция) с использованием лизирующего раствора со следами цианистого калия и дилуента. Данный прибор является единственным зарегистрированным в Республике Беларусь, анализатором, который имеет каналы для работы с кровью животных. Биохимическое исследование сыворотки крови проводили при помощи диагностических наборов фирмы Cormay Diana (Польша) на автоматических анализаторах: спектрофотометр PV 1251С «Солар» (Республика Беларусь), спектрофотометр «CORMAY MULTI» (Польша), REFLOTTRON (Германия). Были определены показатели, представленные в таблице 3.

Для удобства анализа биохимические показатели были сформированы в группы, отражающие те или иные стороны функционирования печени (таблица 4).

Таблица 3

**Биохимические и гематологические показатели крови, определяемые у экспериментальных животных**

| Биохимические показатели     | Единицы измерения | Гематологические показатели                 | Единицы измерения |
|------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|-------------------|
| Холестерин общий             | ммоль/л           | Эритроциты                                  | $10^{12}/л$       |
| Холестерин-ЛПВП              | ммоль/л           | Среднеклеточный объем эритроцита            | фемтолитры (фл)   |
| Холестерин-ЛПНП              | ммоль/л           | Ширина распределения эритроцитов            | %                 |
| Триглицериды                 | ммоль/л           | Абсолютная ширина распределения эритроцитов | фл                |
| Индекс атерогенности липидов | единиц            | Гематокрит                                  | %                 |
| Креатинин                    | мкмоль/л          | Тромбоциты                                  | $10^9/л$          |
| Мочевина                     | ммоль/л           | Средний объем тромбоцита                    | фл                |
| Билирубин общий              | мкмоль/л          | Ширина распределения тромбоцитов            | фл                |

Окончание таблицы 3

|                               |          |                                             |                         |
|-------------------------------|----------|---------------------------------------------|-------------------------|
| Глюкоза                       | ммоль/л  | Компонентный<br>объем тромбо-<br>цита       | %                       |
| Гамма-<br>глутамилтрансфераза | Е/л      | Большие тром-<br>боциты                     | %                       |
| Общий белок                   | г/л      | Лейкоциты                                   | 10 <sup>9</sup> /л      |
| Щелочная фосфатаза            | Е/л      | Концентрация<br>гемоглобина                 | г/л                     |
| Аспартатаминотранс-<br>фераза | Е/л      | Среднеклеточ-<br>ный объем гемо-<br>глобина | пико-<br>граммы<br>(пг) |
| Мочевая кислота               | мкмоль/л | Средняя концен-<br>трация гемогло-<br>бина  | г/л                     |
| Аланинаминотранс-<br>фераза   | Е/л      | Лимфоциты                                   | 10 <sup>9</sup> /л      |
| Альбумин                      | г/л      | Гранулоциты                                 | 10 <sup>9</sup> /л      |
|                               |          | Моноциты                                    | 10 <sup>9</sup> /л      |
|                               |          | Лимфоциты                                   | %                       |
|                               |          | Гранулоциты                                 | %                       |
|                               |          | Моноциты                                    | %                       |

Таблица 4

**Группы биохимических показателей, характеризующих  
особенности функционирования печени**

| Показатели, характери-<br>зующие синтетическую<br>функцию печени и об-<br>менные процессы |                    | Показатели,<br>характеризующие<br>синдром цитолиза | Показатели,<br>характеризующие<br>синдром<br>холестаза |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| ХС                                                                                        | Общий<br>белок     | Билирубин об-<br>щий                               | ГГТ                                                    |
| ХС-ЛПВП                                                                                   | Альбумин           | АСТ                                                | ЩФ                                                     |
| ХС-ЛПНП                                                                                   | Креатинин          | АЛТ                                                |                                                        |
| Триглице-<br>риды                                                                         | Мочевина           | —                                                  | —                                                      |
| ИАЛ                                                                                       | Мочевая<br>кислота | —                                                  | —                                                      |
| Глюкоза                                                                                   | —                  | —                                                  | —                                                      |

Оценка характера поражения печени производилась на основе лабораторных показателей активности печеночных ферментов: ЩФ и АЛТ. Для определения холестатической или цитоли-

тической природы поражения использовалась следующая формула [46]:

холестатическая картина поражения:  $\frac{U_{\text{ср}} / U_{\text{ср}}}{A_{\text{ср}} / A_{\text{ср}}} = 2,$

цитолитическая картина поражения:  $\frac{U_{\text{ср}} / U_{\text{ср}}}{A_{\text{ср}} / A_{\text{ср}}} < 2.$

Гематологические показатели были сформированы в три группы (таблица 5).

Таблица 5

**Группы гематологических показателей**

| Эритроцитарный ряд                          | Лейкоцитарный ряд | Тромбоцитарный ряд               |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| Эритроциты                                  | Лейкоциты         | Тромбоциты                       |
| Среднеклеточный объем эритроцита            | Лимфоциты         | Средний объем тромбоцита         |
| Ширина распределения эритроцитов            | Гранулоциты       | Ширина распределения тромбоцитов |
| Абсолютная ширина распределения эритроцитов | Моноциты          | Компонентный объем тромбоцита    |
| Гематокрит                                  | —                 | Большие тромбоциты               |
| Концентрация гемоглобина                    | —                 | —                                |
| Среднеклеточный объем гемоглобина           | —                 | —                                |
| Средняя концентрация гемоглобина            | —                 | —                                |

### 2.2.3. Морфологический анализ печени

Для морфологического анализа вскрывали брюшную полость крысы и забирали краевую часть печени с верхней лопасти. Затем готовили постоянные препараты по методике [192].

#### Фиксация материала

Образцы печени, взятые от всех животных, фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина в течение 24–48 часов при 20–25° С.

#### Приготовление срезов

После фиксации формалином, образцы печени промывали проточной водой в течение 24–48 часов. Затем полученный материал перед заливкой в парафин обезвоживали в 96° спирте в течение 24 часов. Объекты после обезвоживания провели через две смены растворителей парафина: 1) хлороформ (6–12 часов), 2) хлороформ-парафин (2–3 часа при температуре 37°). Затем полученный материал пропитывали парафином в термостате ТВЗ-25 при температуре 54° в течение 1,5–2,5 часа, после чего охлаждали в воде. Из полученных образцов печени от каждого животного изготавливали по 15 блоков. Из блоков при помощи микротома санный МС2 получали серийные срезы толщиной 5 мкм. Полученные срезы монтировали на стекла с помощью приспособления для сушки и расправления парафиновых срезов на предметных стеклах Ц1923.

#### Окрашивание и заключение срезов

Подготовка к окрашиванию наклеенных на предметные стекла парафиновых срезов заключалась в следующем. Срезы освобождали от парафина, помещая препараты в ксилол на 1–2 мин. После этого их на такое же время переносили в абсолютный спирт и затем в воду. Полученные срезы окрашивали, выдерживая их в течение 2 мин в гематоксилине, после чего промывали в воде в течение 3–5 мин. Затем снова окрашивали эозином (2 мин) и промывали в воде (1–2 мин). После окрашивания парафиновые срезы обезвоживали в 96° спирте в течение 1–2 мин. После этого их провели через смесь карбола и ксилола (1 мин) и одну смену ксилола (1 мин). Просветленные в ксилоле срезы заключали в канадский бальзам.

На гистологических препаратах проводили общую оценку состояния печени. Кроме того, для оценки компенсаторной активности гепатоцитов с помощью компьютерного анализатора изображений BIOSCAN-NT (Республика Беларусь) измеряли объем ядер гепатоцитов и затем определяли профиль распределения гепатоцитов по классам в зависимости от их объема. Ядра распределяли в интервале 80–1000 мкм<sup>3</sup> с шагом 200 мкм<sup>3</sup>. Подсчитывали все ядра гепатоцитов в 10 полях зрения на препарате, и их количество разбивалось по классам в зависимости от диаметра: 80–200, 200–400, 400–600, 600–800, 800–1000 мкм<sup>3</sup>. Затем определяли относительное количество ядер в каждом классе по отношению ко всему количеству ядер.

### **2.3. Динамика метаболических показателей при адаптации**

## к гипобарической гипоксии и токсическом воздействии

Гипоксия и ксенобиотики являются мощными стрессорами, в основе которых лежит снижение доставки кислорода к органам и тканям. Вместе с тем в обоих случаях печени принадлежит главная роль в формировании адаптационных реакций. В связи с этим в данной главе мы сравнили влияние данных факторов, а именно: гипобарической гипоксии (6000 м и 3500 м над уровнем моря) и тетрахлорметана на печень крыс.

Динамика липидных компонентов сыворотки крови после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м отражена в таблице 6. Так, гипобароадаптация на высоте 6000 м способствовала снижению уровня общего холестерина на 30% по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, где концентрация составляла  $1,75 \pm 0,06$  ммоль/л. Данное понижение, возможно, обусловлено снижением содержания холестерина в липопротеинах, синтезируемых в печени (ХС-ЛПВП). Вместе с тем уровень ХС-ЛПВП повысился до  $0,88 \pm 0,06$  ммоль/л против  $0,75 \pm 0,02$  ммоль/л в контроле ( $p < 0,05$ ), а содержание ХС-ЛПНП понизилось с  $0,8 \pm 0,06$  ммоль/л до  $0,02 \pm 0,002$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Следовательно, имело место достоверное повышение на 17% ХС-ЛПВП и снижение на 98% ХС-ЛПНП. Содержание триглицеридов составляло  $1,18 \pm 0,13$  ммоль/л, что было в 3,9 раза выше аналогичного показателя контрольной группы, где концентрация составляла  $0,3 \pm 0,01$  ммоль/л (возможно за счет увеличения его синтеза). Индекс атерогенности липидов после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м уменьшился в 3,2 раза.

После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м наблюдается аналогичная картина изменений в липидтранспортной системе. Так, концентрация общего холестерина в сыворотке крови составила  $1,63 \pm 0,05$  ммоль/л, что соответствует норме. Однако данный показатель был выше на 25% аналогичного показателя в группе животных, прошедших адаптацию на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ). Такое изменение может быть связано с тем, что режим адаптации на высоте 3500 м является менее стрессорным для организма животных. Одновременно происходит достоверное повышение ХС-ЛПВП и снижение ХС-ЛПНП. У крыс, адаптированных к гипоксии в течение 22 дней на высоте 3500 м, уровень ХС-ЛПВП увеличился на 36%, а уровень ХС-ЛПНП понизился на 45% по сравнению с контролем. При сравнении двух режимов адаптации было выявлено, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, уровень ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП ниже соответственно на 14% ( $p < 0,05$ ) и 95% ( $p < 0,001$ ), чем содержание этого же показателя в сыворотке крови крыс, прошедших адапта-

цию на высоте 3500 м. Содержание триглицеридов в сыворотке крови животных этой группы было достоверно выше и составило  $0,7 \pm 0,04$  ммоль/л по сравнению с аналогичным показателем в контроле ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем данный показатель у животных, адаптированных к гипоксии на высоте 3500 м, был ниже в 2 раза аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м ( $p < 0,01$ ). Индекс атерогенности липидов достоверно понижается до  $0,6 \pm 0,07$  против  $1,3 \pm 0,07$  в контроле ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в группе животных, прошедших курс гипобароадаптации на высоте 6000 м, индекс ниже на 31% аналогичного показателя у животных, адаптированных на высоте 3500 м ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения в липидтранспортной системе свидетельствуют об активации обратного транспорта холестерина при данных режимах адаптации к действию гипоксии, причем при адаптации на высоте 6000 м она более выражена.

Изменения в липидтранспортной системе после введения  $\text{CCl}_4$  также показаны в таблице 6. У животных при токсическом поражении печени наблюдалась тенденция к повышению уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП, а также снижение ХС-ЛПВП. Введение  $\text{CCl}_4$  вызывало увеличение общего холестерина в сыворотке крови до  $1,9 \pm 0,07$  ммоль/л, что было выше на 35,8% и 16,5% аналогичного показателя у адаптированных крыс на высоте 6000 м и 3500 м соответственно. Возможно, такое повышение было обусловлено увеличением содержания холестерина атерогенных классов. Содержание ХС-ЛПНП повышалось до  $0,9 \pm 0,09$  ммоль/л против  $0,8 \pm 0,06$  ммоль/л в контроле и  $0,44 \pm 0,04$  ммоль/л в группе животных, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 3500 м, что было выше на 12,5% и 51,1% соответственно. Следует отметить, что наибольший процент увеличения (на 97,8%) данного показателя наблюдался при сравнении с аналогичным у животных, адаптированных к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Уровень ХС-ЛПВП после введения тетрахлорметана составил  $0,6 \pm 0,08$  ммоль/л, что ниже на 20% показателя контрольных животных и на 46,7%–58,8% у крыс, адаптированных к гипоксическому воздействию. Такое перераспределение холестерина между липопротеинами вызывало увеличение индекса атерогенности липидов в 2,4 раза и 7,6–5,2 раза по сравнению с контролем и группами, адаптированных к воздействию гипоксии ( $p < 0,001$ ). Уровень триглицеридов у животных с токсическим поражением печени увеличился на 60% и 36,4% по сравнению с контролем и группой, адаптированной к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Следует отметить, что различия данного показателя между животными, прошедшими адаптацию к гипоксии и крысами,

подвергшимися токсическому воздействию  $\text{CCl}_4$ , являются недостоверными.

Следовательно, изменения в липидтранспортной системе животных после адаптации к гипоксическому воздействию различной интенсивности сходны: понижение уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, индекса атерогенности липидов и повышение содержания ХС-ЛПВП, триглицеридов. Однако сдвиг данных показателей после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м не такой выраженный, как после курса бароадаптации на высоте 6000 м. Развившийся патологический процесс при воздействии тетрахлорметана характеризуется обратной картиной изменения липидтранспортной системы в отличие от адаптации к гипоксии, т.е. отражает тенденцию повышения в сыворотке крови липидных компонентов.

Таким образом, показатели липидтранспортной системы в зависимости от воздействия внешних факторов ведут себя по-разному. При воздействии гипоксии активируется обратный транспорт холестерина и снижается активность прямого. А при воздействии четыреххлористого углерода, наоборот, снижается активность обратного и повышается активность прямого. Данные изменения могут быть связаны с тем, что прямое токсическое поражение вызывает в первую очередь необратимую гибель гепатоцита, в то время как гипоксия вызывает незначительные изменения.

Таблица 6

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на липидный обмен**

| Показатель               | Группа 1<br>(контроль) | Группа 2   | Группа 3  | Группа 4  |
|--------------------------|------------------------|------------|-----------|-----------|
| ХС, ммоль/л              | 1,75±0,06              | 1,22±0,07  | 1,63±0,05 | 1,9±0,07  |
| ХС-ЛПВП,<br>ммоль/л      | 0,75±0,02              | 0,88±0,06  | 1,02±0,03 | 0,6±0,08  |
| ХС-ЛПНП,<br>ммоль/л      | 0,8±0,06               | 0,02±0,002 | 0,44±0,04 | 0,9±0,09  |
| Триглицериды,<br>ммоль/л | 0,3±0,01               | 1,18±0,13  | 0,7±0,04  | 0,75±0,06 |
| ИАЛ                      | 1,3±0,07               | 0,41±0,04  | 0,6±0,07  | 3,1±0,5   |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 7.

Таблица 7

### Достоверность различий показателей липидного обмена

| Группы | ХС      | ХС-ЛПВП | ХС-ЛПНП | Триглицериды | ИАЛ     |
|--------|---------|---------|---------|--------------|---------|
| 1–2    | p<0,001 | p<0,05  | p<0,001 | p<0,001      | p<0,001 |
| 1–3    | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001      | p<0,001 |
| 1–4    | p>0,05  | p>0,05  | p>0,05  | p<0,001      | p<0,001 |
| 2–3    | p<0,001 | p<0,05  | p<0,001 | p<0,01       | p<0,05  |
| 2–4    | p<0,001 | p<0,01  | p<0,001 | p<0,01       | p<0,001 |
| 3–4    | p<0,01  | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05       | p<0,001 |

Так, уровень общего белка после гипобароадаптации на высоте 6000 м составил  $66,14 \pm 0,6$  г/л, что было на 5% ниже, чем в контроле, где концентрация аналогичного показателя была равна  $69,9 \pm 0,6$  г/л. Изменение содержания альбумина характеризуется его достоверным понижением до  $23,9 \pm 0,44$  г/л против  $28,02 \pm 0,3$  г/л в контрольной группе, т.е. на 15%. Содержание общего белка после бароадаптации на высоте 3500 м по отношению к контролю достоверно увеличилось на 5% и составило  $73,5 \pm 0,8$  г/л ( $p < 0,001$ ). При сравнении двух режимов адаптации было выявлено, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, уровень данного показателя ниже на 10%, чем его содержание в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию на высоте 3500 м ( $p < 0,001$ ). При адаптации крыс на высоте 3500 м было отмечено достоверное повышение уровня альбумина на 8% и 20,9% по сравнению с контролем и животными с другим режимом адаптации соответственно ( $p < 0,001$ ). Введение  $\text{CCl}_4$  вызывало недостоверное увеличение общего белка до  $74,4 \pm 2,5$  г/л. Вместе с тем одновременно происходило достоверное понижение уровня альбумина на 4,7% и 11,6% по сравнению с аналогичным показателем в контроле и группой после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м и повышение на 10,5% по сравнению с животными, прошедшими адаптацию к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м.

Таким образом, адаптация к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м способствует увеличению белоксинтетической функции печени в отличие от бароадаптации на высоте 6000 м и токсического воздействия четыреххлористого углерода, которые приводят к ее нарушению. Причем значительное подавление данной функции печени и высокий катаболизм белка наблюдается после адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 6000 м.

Выявлена корреляционная зависимость между компонентами липидтранспортной системы и сывороточными белками после гипобароадаптации различной интенсивности. Так, средняя степень корреляционной зависимости после курса адаптации к

гипоксическому воздействию на высоте 6000 м наблюдалась между альбумином и общим холестерином  $r=+0,69$  ( $p<0,05$ ) и высокая – между альбумином и ХС-ЛПВП  $r=+0,71$  ( $p<0,05$ ). У животных, прошедших бароадаптацию на высоте 3500 м, была отмечена умеренная степень корреляции между показателями общего белка и ХС-ЛПВП  $r=+0,61$  ( $p<0,05$ ), а также уровнем общего белка и общего холестерина  $r=-0,59$  ( $p<0,05$ ), альбумина и общего холестерина  $r=-0,51$  ( $p<0,05$ ) и сильная – между альбумином и ХС-ЛПВП  $r=+0,78$  ( $p<0,05$ ). После введения тетрахлорметана не прослеживалась высокая корреляционная зависимость между липидными и белковыми компонентами сыворотки крови. Это, вероятно, связано с тем, что четыреххлористый углерод вызывает грубые изменения структуры и функций гепатоцитов.

Анализ уровня креатинина показал его повышение на 11% в группе животных, прошедших бароадаптацию на высоте 3500 м, и на 29% в сыворотке крови крыс, адаптированных к гипоксии на высоте 6000 м. У животных, адаптированных на высоте 3500 м, содержание креатинина было ниже на 14% аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м ( $p<0,001$ ). Показатель креатинина в сыворотке крови животных с токсическим гепатитом достоверно увеличился на 13%. Вместе с тем различия этого показателя при сравнении с аналогичным в группе животных после адаптации к гипоксии на высоте 3500 м недостоверны.

Уровень мочевины в сыворотке крови животных после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м составил  $7,37\pm 0,37$  ммоль/л, что было выше на 27% аналогичного показателя в контроле ( $5,8\pm 0,07$  ммоль/л). Показатель мочевины после курса бароадаптации на высоте 3500 м составил  $4,9\pm 0,2$  ммоль/л, что было ниже на 16% аналогичного показателя контрольной группы. Следует отметить, что данный показатель у животных с таким режимом адаптации был также ниже, чем в группе крыс, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, но на 50,4% ( $p<0,001$ ). Уровень мочевины после введения  $\text{CCI}_4$  увеличился на 67%. Следует отметить, что данный показатель у этой группы животных был также выше, чем у крыс, адаптированных к гипоксии, но на 36,6%–98%.

После гипобароадаптации на высоте 3500 м было выявлено увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на 29%, а при адаптации крыс на высоте 6000 м отмечено также повышение, но на 33%. Вместе с тем различия этого показателя в группах с различными режимами гипобароадаптации недостоверны. При токсическом поражении печени было выявлено достоверное увеличение уровня мочевой кислоты на 40% по сравнению с аналогичным по-

казателем в контроле. Различия уровня мочевой кислоты в группах животных, прошедших курс гипобароадаптации и подвергшихся воздействию четыреххлористого углерода, недостоверны.

Выявлена средняя корреляционная зависимость между показателями общего белка и креатинина  $r=+0,56$  ( $p<0,05$ ), а также между уровнем альбумина и мочевины  $r=-0,51$  ( $p<0,05$ ) после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м. В группах животных, прошедших курс гипобароадаптации на высоте 3500 м, и с токсическим поражением печени тетрахлорметаном, наблюдалась средняя и высокая степень корреляции между показателями общего белка и креатинина соответственно  $r=+0,63$  и  $r=+0,78$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, влияние химического (тетрахлорметана) и физического (гипобарическая гипоксия на высоте 6000 м) факторов на азотистый обмен сходно и выражается в повышении в сыворотке крови уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Следует отметить, что при адаптации к гипоксии на высоте 3500 м данные показатели также повышаются, но не так резко. Уровень мочевины при таком режиме адаптации имеет тенденцию к понижению.

Таблица 8

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на белоксинтетическую функцию печени**

| Показатель                | Группа 1<br>(контроль) | Группа 2   | Группа 3    | Группа 4  |
|---------------------------|------------------------|------------|-------------|-----------|
| Общий белок, г/л          | 69,9±0,6               | 66,14±0,6  | 73,5±0,8    | 74,4±2,5  |
| Альбумин, г/л             | 28,02±0,3              | 23,9±0,44  | 30,2±0,5    | 26,7±0,3  |
| Креатинин, мкмоль/л       | 64,96±0,6              | 83,57±1,89 | 71,8±1,2    | 73,4±1,75 |
| Мочевина, ммоль/л         | 5,8±0,07               | 7,37±0,37  | 4,9±0,2     | 9,7±1,2   |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 107,5±1,4              | 143,4±17   | 138,15±5,03 | 150,6±5,6 |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 9.

Таблица 9

### Достоверность различий показателей, характеризующих белоксинтетическую функцию печени

| Группы | Общий белок | Альбумин  | Креатинин | Мочевин   | Мочевая кислота |
|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| 1–2    | $p<0,001$   | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,05$        |
| 1–3    | $p<0,001$   | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$       |
| 1–4    | $p>0,05$    | $p<0,01$  | $p<0,001$ | $p<0,01$  | $p<0,001$       |
| 2–3    | $p<0,001$   | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p>0,05$        |
| 2–4    | $p<0,01$    | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p>0,05$  | $p>0,05$        |
| 3–4    | $p>0,05$    | $p<0,001$ | $p>0,05$  | $p<0,001$ | $p>0,05$        |

При адаптации к гипоксии возрастает содержание углеводных ресурсов, так как они способны продуцировать энергию, как при наличии кислорода, так и без него, путем анаэробного гликолиза [229] (рис. 1). Так, концентрация глюкозы в сыворотке крови после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м составляла  $9,86 \pm 0,89$  ммоль/л, что было выше на 76%, чем в контроле, где она была  $5,59 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p<0,001$ ). Уровень этого же показателя после адаптации к гипоксии на высоте 3500 м составил  $6,4 \pm 0,2$  ммоль/л, что было выше на 14%, чем в контроле, и ниже на 54%, чем у животных, адаптированных на высоте 6000 м ( $p<0,001$ ). После токсического воздействия  $\text{CCl}_4$  содержание глюкозы в сыворотке крови составляло  $6,3 \pm 0,3$  ммоль/л, что было выше на 13%, чем в контроле. Следует отметить, что при сравнении групп, которые подверглись влиянию разных стрессоров (гипобароадаптация на высоте 3500 м и воздействие  $\text{CCl}_4$ ), различия данного показателя не являются достоверными.

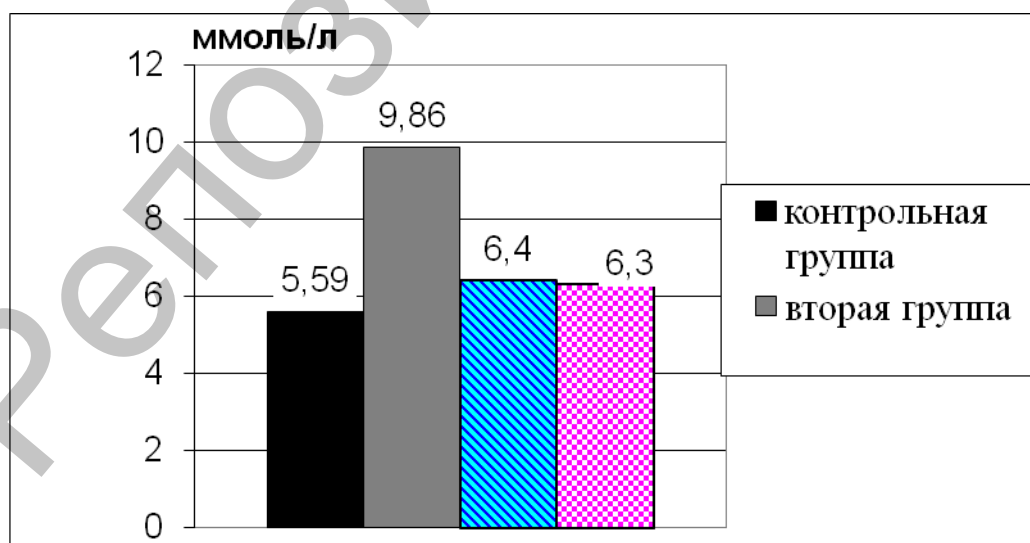


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы после адаптации к гипоксии и токсического воздействия тетрахлорметана.

Примечание:  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{1-4}<0,05$ ,  $p_{2-3}<0,001$ ,  $p_{2-4}<0,001$ ,  $p_{3-4}>0,05$ .

Следовательно, изменения углеводного обмена после адапта-

ции к гипоксическому воздействию сходны с таковыми при токсическом поражении печени  $\text{CCl}_4$  и выражаются в повышении уровня глюкозы. Причем значительное увеличение данного показателя наблюдается после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м.

Пигментообразующая функция печени характеризуется динамикой уровня билирубина (таблице 10). Так, после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м содержание данного показателя составляло  $1,25 \pm 0,13$  мкмоль/л, что превосходило аналогичный показатель контрольной группы в 3 раза, где концентрация была  $0,42 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Уровень билирубина после курса бароадаптации на высоте 3500 м увеличился также в 3 раза и составил  $1,3 \pm 0,3$  мкмоль/л. Однако не обнаружена достоверность различия этого показателя в группах адаптированных животных. Содержание билирубина после введения  $\text{CCl}_4$  составляло  $9,6 \pm 1,6$  мкмоль/л, что было больше в 22,9 раза и 7,4–7,7 раза, чем в контроле и у животных, адаптированных к гипоксии соответственно.

В таблице 11 отражена динамика ферментов цитолиза и холестаза после бароадаптации и токсического воздействия четыреххлористого углерода. Весьма чувствительным показателем печени при повреждении ее мембран является изменение активности АЛТ и АСТ сыворотки крови. После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м имеет место тенденция понижения уровня АСТ до  $235,35 \pm 14,17$  Е/л против  $257,3 \pm 11$  Е/л. Активность АЛТ увеличилась почти в 2 раза (с  $68,6 \pm 1,6$  Е/л в контроле до  $131,91 \pm 18,98$  Е/л после курса бароадаптации). Одновременно с этим увеличивается активность ферментов холестаза. Так, уровень ГГТ составлял  $7,22 \pm 0,8$  Е/л, что было выше в 1,8 раза аналогичного показателя в контроле, где концентрация была  $4,1 \pm 0,2$  Е/л. Активность ЩФ после курса гипобароадаптации увеличилась в 2,5 раза.

Результаты эксперимента показали снижение активности ферментов цитолиза в группе адаптированных животных на высоте 3500 м. Так, выявлено достоверное понижение в сыворотке крови АЛТ на 18% и АСТ на 12%. Выявлена недостоверность различия показателя АСТ при сравнении групп с различными режимами адаптации к гипоксии. Следует отметить, что в сыворотке крови животных, адаптированных на высоте 6000 м, активность АЛТ в 2,3 раза выше аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 3500 м ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим, как и у животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, также отмечалось достоверное увеличение активности ферментов холестаза. Так, после адаптации на высоте 3500 м увеличилась активность ГГТ в 1,8 раза, а ЩФ – в 1,2 раза. Следует отметить недостоверность различия показателя ГГТ при сравнении групп адаптированных животных. Вме-

сте с тем активность ЩФ после курса гипобароадаптации в течение 22 дней на высоте 3500 м в 1,2 раза ниже аналогичного показателя у животных после адаптации на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ).

Изменение одного из основных показателей развития токсического гепатита АЛТ характеризуется увеличением его активности в 1,6 раза после введения тетрахлорметана. Следует отметить, что активность данного показателя также была выше по сравнению с группой адаптированных к гипоксии животных, но в 2 раза. Однако у животных с токсическим гепатитом хотя и происходит повышение уровня АЛТ по сравнению с контролем и крысами, прошедшими курс гипобароадаптации, но эти различия недостоверны. Вместе с тем выявлено достоверное снижение активности АСТ в 2,6 и 2,3 раза по сравнению с контролем и животными, адаптированными к гипоксии соответственно. Уровень ферментов холестаза, а именно ГГТ и ЩФ, после введения  $\text{CCl}_4$  также повышается. Так, активность ГГТ достоверно увеличилась в 5,2 раза. При сравнении активности аналогичного показателя в группе животных после курса бароадаптации также было выявлено ее повышение, но в 3 раза. Одновременно происходило достоверное увеличение в 2,2 и 1,9 раза активности ЩФ по сравнению с контролем и группой крыс, адаптированных к гипоксии на высоте 3500 м.

Характер поражения печени определяли по формуле (см. гл. 2). Расчеты показали цитолитическую картину поражения печени после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м, коэффициент равен 1,3. Следует отметить, что при адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м цитолитический эффект меньше, чем при адаптации на высоте 6000 м (1,43). Характер поражения печени после введения  $\text{CCl}_4$  соответствует цитолитической картине ее поражения (1,35).

Таким образом, адаптация к гипоксии различной интенсивности и токсическое воздействие тетрахлорметана приводят к увеличению активности ферментов холестаза. Однако для гипобароадаптации на высоте 3500 м оно является наименьшим. Влияние адаптации к гипоксии на высоте 6000 м и воздействие  $\text{CCl}_4$  на показатели, характеризующие синдром цитолиза, сходны: повышение уровня билирубина и АЛТ, но при этом содержание АСТ соответствует норме.

Таким образом, патологические изменения показателей метаболизма, характеризующих азотистый обмен, синдром холестаза и цитолитический, имеют сходство при воздействии гипоксии и тетрахлорметана. Однако в последнем случае эти изменения максимальны. И минимальны при адаптации к гипоксии на высоте 3500 м. Характер изменений при адаптации на высоте 6000 м имеет промежуточное значение.

Таблица 10

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на динамику показателей, характеризующих синдром цитолиза и холестаза**

| Показатель          | Группа 1 (контроль) | Группа 2     | Группа 3  | Группа 4   |
|---------------------|---------------------|--------------|-----------|------------|
| Билирубин, мкмоль/л | 0,42±0,01           | 1,25±0,13    | 1,3±0,3   | 9,6±1,6    |
| АСТ, Е/л            | 257,3±11            | 235,35±14,17 | 230,6±7,3 | 100,1±26,6 |
| АЛТ, Е/л            | 68,6±1,6            | 131,91±18,98 | 56,3±3,1  | 112,5±31,5 |
| ГГТ, Е/л            | 4,1±0,2             | 7,22±0,8     | 7,2±0,8   | 21,3±3,2   |
| ЩФ, Е/л             | 181,7±9,9           | 454,4±27,1   | 212,8±8,9 | 402±27,9   |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 3.6.

Таблица 11

**Достоверность различий показателей, характеризующих синдром цитолиза и холестаза**

| Группы | Билирубин | АЛТ     | АСТ     | ГГТ     | ЩФ      |
|--------|-----------|---------|---------|---------|---------|
| 1–2    | p<0,001   | p<0,01  | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 |
| 1–3    | p<0,01    | p<0,05  | p<0,05  | p<0,001 | p<0,05  |
| 1–4    | p<0,001   | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 |
| 2–3    | p>0,05    | p<0,001 | p>0,05  | p>0,05  | p<0,001 |
| 2–4    | p<0,001   | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05  |
| 3–4    | p<0,001   | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 |

## 2.4. Динамика гематологических показателей при адаптации к гипобарической гипоксии и токсическом воздействии

Изменения показателей, характеризующих эритроцитарный ряд после адаптации к гипоксии и токсического воздействия тетрахлорметана, отражены в таблице 12. Так, уровень эритроцитов после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м был равен  $8,4 \pm 0,4 \cdot 10^{12}/л$ , что соответствует норме. После курса гипобароадаптации достоверно уменьшился на 5,3% среднеклеточный объем эритроцита (с  $46,9 \pm 0,4$  фл в контроле до  $44,42 \pm 0,72$  фл после адаптации к гипоксии), что привело к уменьшению на 4,8% показателя среднеклеточного гемоглобина (с  $16,1 \pm 0,1$  г/л в контрольной группе до  $15,32 \pm 0,25$  г/л после бароадаптации) ( $p < 0,01$ ). Возможно, это связано с тем, что данный режим адаптации приводит к разрушению белково-липидной оболочки эритроцитов, в результате угнетения белоксинтетической функции печени и началом процесса цитолиза (выявлена средняя степень корреляционной зависимости между среднеклеточным объемом эритроцита и АЛТ  $r = -0,32$   $p < 0,05$ ). Вместе с тем имеет место тенденция повышения таких показателей, как концентрация гемоглобина и средняя концентрация гемоглобина вследствие наметившегося увеличения количества эритроцитов. Адаптация к гипоксии на высоте 6000 м способствовала увеличению ширины распределения эритроцитов на 16%. Показатель абсолютной ширины распределения эритроцитов также увеличился и составил  $37,83 \pm 1,12$  фл, что было выше на 9,3% аналогичного показателя в контроле ( $34,6 \pm 0,4$  фл). Имеет место тенденция нормализации показателя гематокрита после курса гипобароадаптации на данной высоте.

Содержание эритроцитов в крови животных после адаптации к гипоксии на высоте 3500 м составило  $7,6 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$ , что соответствует норме. Следует отметить, что различия данного показателя в группах с различными режимами гипобароадаптации недостоверны. При адаптации животных к гипоксии на высоте 3500 м имеет место тенденция к увеличению среднеклеточного объема эритроцита до  $48 \pm 0,47$  фл. Данный показатель был выше на 7,5% по сравнению с аналогичным показателем у животных с другим режимом адаптации ( $p < 0,001$ ). Было выявлено достоверное повышение абсолютной ширины распределения эритроцитов на 8,9% ( $38 \pm 0,5$  фл). При сравнении двух режимов адаптации была выявлена недостоверность различий данного показателя. Различие показателя ширины распределения эритроцитов между контролем и группой животных, прошедших курс бароадаптации

на высоте 3500 м, недостоверны. Вместе с тем у данной группы этот показатель был на 14,8% меньше, чем у животных, прошедших адаптацию на высоте 6000 м ( $p < 0,01$ ). В результате увеличения объема эритроцита имеет место тенденция к повышению показателя гематокрита до  $36,65 \pm 1,07\%$  против  $36,1 \pm 0,6\%$  в контрольной группе. Различия данного показателя при сравнении различных режимов адаптации являются недостоверными. Следует отметить, что концентрация гемоглобина составила  $132,7 \pm 3,7$  г/л, что было выше на 6,9% и 3,4% аналогичного показателя у контрольных животных и крыс, прошедших адаптацию на высоте 6000 м ( $p > 0,05$ ). Средняя концентрация гемоглобина после курса бароадаптации на высоте 3500 м увеличилась на 5,6% и составила  $363,1 \pm 1,99$  г/л. Следует отметить, что в данной группе этот показатель был выше на 5%, чем у животных, адаптированных на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем адаптация к гипоксии на высоте 3500 м привела к повышению среднеклеточного гемоглобина до  $17,4 \pm 0,1$  пг, что было выше на 8,1% и 12% показателя контрольной группы ( $p < 0,01$ ) и животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ) вследствие увеличения среднеклеточного объема эритроцита.

Введение  $CCI_4$  не вызывало достоверных значительных изменений содержания эритроцитов в крови по сравнению с контролем и группами животных, прошедших различные курсы бароадаптации. Одновременно происходит статистически достоверное увеличение среднеклеточного объема эритроцита до  $50,1 \pm 0,7$  фл, что было выше показателя контрольной группы на 6,8%, а адаптированных к воздействию гипоксии крыс на высоте 6000 м и 3500 м на 11,3% и 4,4% соответственно. Вместе с тем показатель ширины распределения эритроцитов был ниже по сравнению с контрольными животными и крысами, прошедшими курс бароадаптации, соответственно на 7,1% и 20% (6000 м), 8,3% (3500 м) ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что показатель абсолютной ширины распределения эритроцитов возрос на 11,3%. Однако различия данного показателя у животных с токсическим гепатитом и крысами, адаптированными к гипоксии, недостоверны. Наряду с увеличением среднеклеточного объема эритроцита отмечен рост показателя гематокрита и среднеклеточного гемоглобина. Так, гематокрит составил  $38,6 \pm 1,2\%$ , что было выше на 6,9%, чем в контроле, и на 5,3% группы животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м. Среднеклеточный гемоглобин увеличился до  $17,28 \pm 0,2$  пг против  $16,1 \pm 0,1$  пг в контроле, т.е. на 6,8% и на 11,3% по сравнению с крысами, адаптированными

ми к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Следует отметить недостоверность различия данного показателя по сравнению с аналогичным показателем животных, адаптированных к воздействию гипоксии. Уровень концентрации гемоглобина в сыворотке крови повысился на 7,1% по сравнению с контролем и составил  $132,9 \pm 4$  г/л. Однако при сравнении данного показателя с группами крыс, прошедших курс бароадаптации, различия недостоверны. Выявлено достоверное повышение средней концентрации гемоглобина до  $345,4 \pm 1,8$  г/л, что было выше показателя контрольных животных и ниже на 5% аналогичного показателя у адаптированных к воздействию гипоксии крыс на высоте 3500 м. Различия данного показателя между животными с токсическим поражением печени тетрахлорметаном и группой, которая прошла гипобароадаптацию на высоте 6000 м, являются недостоверными.

Таким образом, при адаптации к гипоксии на высоте 6000 м имеет место тенденция к повышению концентрации гемоглобина за счет увеличения количества эритроцитов. При адаптации к гипоксии на высоте 3500 м и токсическом воздействии тетрахлорметана также происходит повышение данного показателя, но уже в результате увеличения среднеклеточного объема эритроцита.

Следовательно, влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия тетрахлорметана проявляется одинаково в отношении таких показателей, характеризующих эритроцитарный ряд, как количество эритроцитов (нормализация), абсолютная ширина распределения эритроцитов (увеличение), гематокрит (повышение в пределах нормы), концентрация гемоглобина (повышение), средняя концентрация гемоглобина (нормализация). После гипобароадаптации на высоте 3500 м и токсического воздействия  $\text{CCl}_4$  наблюдается повышение, а после курса адаптации к гипоксии на высоте 6000 м – уменьшение таких показателей, как среднеклеточный объем эритроцита и содержание среднеклеточного гемоглобина. Изменения показателя ширины распределения эритроцитов носят обратный характер. После адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м увеличивается кислородная емкость крови вследствие увеличения содержания гемоглобина в одном эритроците в отличие от бароадаптации на высоте 6000 м и токсического воздействия тетрахлорметана.

Адаптация к гипоксии на высоте 6000 м не вызывала достоверных значительных изменений содержания тромбоцитов, которое составило  $397,4 \pm 69,9 \cdot 10^9$ /л. Вместе с тем было выявлено статистически достоверное уменьшение среднего объема тромбоцита до  $6,71 \pm 0,06$  фл против  $6,97 \pm 0,03$  фл в контроле ( $p < 0,001$ )

и ширины распределения тромбоцитов до  $9,05 \pm 0,16$  фл против  $9,45 \pm 0,07$  фл в группе контрольных животных ( $p < 0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что данный режим адаптации приводит к разрушению структурных компонентов мембраны тромбоцитов (выявлена средняя степень корреляционной зависимости между среднеклеточным объемом тромбоцита и АЛТ,  $r = -0,33$   $p < 0,05$ ). Компонентный объем тромбоцита соответствует норме. Процентное содержание больших тромбоцитов колебалось в пределах  $9,2\% - 10,1\%$ , что было ниже на  $13,8\%$ , чем в контроле, где данный показатель составил  $11,2 \pm 0,2\%$ .

Следует отметить, что гипобароадаптация в течение 22 дней на высоте 3500 м также не вызвала достоверных изменений содержания тромбоцитов в сыворотке крови. Так, количество тромбоцитов колебалось в пределах  $275,3 \cdot 10^9/\text{л} - 372,7 \cdot 10^9/\text{л}$ . В группе контрольных животных величина данного показателя изменялась от  $325 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $402,8 \cdot 10^9/\text{л}$ . Наряду с тенденцией к понижению содержания тромбоцитов было выявлено статистически достоверное уменьшение среднего объема тромбоцита до  $6,65 \pm 0,09$  фл против  $6,97 \pm 0,03$  фл в контроле. Вместе с тем значение ширины распределения тромбоцитов после адаптации к гипоксии тоже уменьшается ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что имеет место тенденция к нормализации показателя компонентного объема тромбоцита, а также процентного содержания больших тромбоцитов. При сравнении показателей, характеризующих динамику изменения тромбоцитов в группах с различными режимами гипобароадаптации, была выявлена недостоверность их различия.

Количество тромбоцитов после введения ССИ<sub>4</sub> колебалось в пределах  $279,85 \cdot 10^9/\text{л} - 321,65 \cdot 10^9/\text{л}$ , что было ниже на  $17,4\%$ ,  $24,5\%$  и  $7,2\%$ , чем в контроле и после курса бароадаптации на высоте 6000 м и 3500 м соответственно. У животных с токсическим гепатитом не было резко выраженного увеличения среднего объема тромбоцита по сравнению с контролем. Однако данный показатель был на  $5\%$  выше аналогичного в группе крыс, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м ( $p < 0,01$ ). Различия показателей: ширина распределения тромбоцитов, компонентный объем тромбоцита и процентное содержание больших тромбоцитов не были достоверны при сравнении с аналогичными показателями в контроле и животными, адаптированными к воздействию гипоксии.

Таким образом, влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на показатели тромбоцитарного ряда незначительно.

Таблица 12

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на эритроциты крови крыс**

| Показатель                                      | Группа 1<br>(контроль) | Группа 2         | Группа 3         | Группа 4        |
|-------------------------------------------------|------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Эритроциты, $10^{12}/л$                         | $7,7 \pm 0,1$          | $8,4 \pm 0,4$    | $7,6 \pm 0,2$    | $7,76 \pm 0,3$  |
| Среднеклеточный объем эритроцита, фл            | $46,9 \pm 0,4$         | $44,42 \pm 0,72$ | $48 \pm 0,47$    | $50,1 \pm 0,7$  |
| Ширина распределения эритроцитов, %             | $15,5 \pm 0,2$         | $18,02 \pm 0,62$ | $15,7 \pm 0,3$   | $14,4 \pm 0,2$  |
| Абсолютная ширина распределения эритроцитов, фл | $34,6 \pm 0,4$         | $37,83 \pm 1,12$ | $38 \pm 0,5$     | $38,5 \pm 0,5$  |
| Гематокрит, %                                   | $36,1 \pm 0,6$         | $37,28 \pm 1,78$ | $36,65 \pm 1,07$ | $38,6 \pm 1,2$  |
| Концентрация гемоглобина, г/л                   | $124,1 \pm 1,9$        | $128,2 \pm 5,79$ | $132,7 \pm 3,7$  | $132,9 \pm 4,0$ |
| Среднеклеточный гемоглобин, пг                  | $16,1 \pm 0,1$         | $15,32 \pm 0,25$ | $17,4 \pm 0,1$   | $17,28 \pm 0,2$ |
| Средняя концентрация гемоглобина, г/л           | $343,9 \pm 0,9$        | $345 \pm 2,6$    | $363,1 \pm 1,99$ | $345,4 \pm 1,8$ |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 13.

Таблица 13

**Достоверность различий изменений эритроцитов в крови животных**

| Показатель                                      | Группы    |           |           |           |           |           |
|-------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                 | 1–2       | 1–3       | 1–4       | 2–3       | 2–4       | 3–4       |
| Эритроциты, $10^{12}/л$                         | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  |
| Среднеклеточный объем эритроцита, фл            | $p<0,01$  | $p>0,05$  | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ |
| Ширина распределения эритроцитов, %             | $p<0,001$ | $p>0,05$  | $p<0,001$ | $p<0,01$  | $p<0,001$ | $p<0,001$ |
| Абсолютная ширина распределения эритроцитов, фл | $p<0,01$  | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p<0,05$  |
| Гематокрит, %                                   | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  |
| Концентрация гемоглобина, г/л                   | $p>0,05$  | $p<0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  | $p>0,05$  |
| Среднеклеточный гемоглобин, пг                  | $p<0,01$  | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ |
| Средняя концентрация гемоглобина, г/л           | $p>0,05$  | $p<0,001$ | $p>0,05$  | $p<0,001$ | $p>0,05$  | $p<0,01$  |

Таблица 14

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия  
на тромбоциты крови крыс**

| Показатель                                      | Группа 1<br>(контроль) | Группа 2         | Группа 3        | Группа 4          |
|-------------------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Тромбоциты,<br>$10^9/\text{л}$                  | $363,9 \pm 38,9$       | $397,4 \pm 69,9$ | $324 \pm 48,7$  | $300,75 \pm 20,9$ |
| Средний объем<br>тромбоцита, фл                 | $6,97 \pm 0,03$        | $6,71 \pm 0,06$  | $6,65 \pm 0,09$ | $6,99 \pm 0,08$   |
| Ширина рас-<br>пределения<br>тромбоцитов,<br>фл | $9,45 \pm 0,07$        | $9,05 \pm 0,16$  | $9 \pm 0,16$    | $9,4 \pm 0,2$     |
| Компонентный<br>объем тромбо-<br>цита, %        | $0,25 \pm 0,03$        | $0,26 \pm 0,05$  | $0,21 \pm 0,03$ | $0,2 \pm 0,01$    |
| Большие тром-<br>боциты, %                      | $11,2 \pm 0,2$         | $9,65 \pm 0,45$  | $10,6 \pm 0,5$  | $12,1 \pm 0,58$   |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 15.

Таблица 15

**Достоверность различий изменений тромбоцитов  
в крови животных**

| Показатель                                      | Группы      |            |            |            |            |            |
|-------------------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                                 | 1–2         | 1–3        | 1–4        | 2–3        | 2–4        | 3–4        |
| Тромбоциты,<br>$10^9/\text{л}$                  | $p > 0,05$  | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| Средний объ-<br>ем тромбоци-<br>та, фл          | $p < 0,001$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ |
| Ширина рас-<br>пределения<br>тромбоцитов,<br>фл | $p < 0,05$  | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| Компонентный<br>объем тромбо-<br>цита, %        | $p > 0,05$  | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| Большие<br>тромбоциты,<br>%                     | $p < 0,01$  | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ |

Следовательно, различные режимы гипобароадаптации вызывают схожие изменения показателей тромбоцитарного ряда. Исключение составляет изменение показателя процентного содержания больших тромбоцитов (уменьшение после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м и нормализация после бароадаптации на высоте 3500 м). Введение тетрахлорметана не вызывало достоверных изменений показателей тромбоцитов крови крыс.

Изменение лейкоцитарной формулы крови крыс, прошедших адаптацию к гипоксии, показано в таблице 16. Количество лейкоцитов после курса бароадаптации на высоте 6000 м составило  $25,56 \pm 3,85 \cdot 10^9/\text{л}$ , что было достоверно больше на 76% аналогичного показателя в контроле, где концентрация составляет  $14,5 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ . Было выявлено увеличение фракции лимфоцитов и уменьшение фракции гранулоцитов. Так, соотношение данных фракций после адаптации к гипоксии было 1,6:1. Содержание лимфоцитов составляло  $8,7 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , что больше на 17,6%, чем в контроле ( $7,4 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Одновременно происходило уменьшение содержания гранулоцитов до  $5,25 \pm 0,35 \cdot 10^9/\text{л}$  против  $9 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$  в контрольной группе, т.е. на 58,3%. Имеет место нормализация содержания моноцитов после гипобароадаптации на высоте 6000 м. Соотношение процентного содержания данных показателей (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) составляет 6,3:3,8:1, а в контроле – 4,99:6,1:1.

Адаптация в течение 22 дней к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м вызвала понижение уровня содержания лейкоцитов до  $11,17 \pm 0,79 \cdot 10^9/\text{л}$  против  $14,5 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$  в контроле, т.е. на 23%. Следует отметить, что данный показатель у животных с таким режимом адаптации был также ниже, чем в группе крыс, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, но на 44% ( $p < 0,001$ ). Исследование лейкоцитарной формулы показало увеличение на 27% фракции лимфоцитов после курса бароадаптации на высоте 3500 м, которое составило  $9,4 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ . Различия данного показателя при сравнении групп с различным режимом адаптации к гипоксии являются недостоверными. Одновременно происходило достоверное понижение содержания гранулоцитов после курса бароадаптации на высоте 3500 м в 60 и 35 раз по сравнению с контролем и животными, адаптированными на высоте 6000 м соответственно ( $p < 0,001$ ). Уровень моноцитов после адаптации на высоте 3500 м составил  $0,2 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , что ниже в 8 раз аналогичного показателя в контроле и в 7 раз у животных, прошедших бароадаптацию на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что после курса бароадаптации на высоте 3500 м значительно повышается уровень лимфоцитов, а содержание грану-

лоцитов и моноцитов понижается. Так, отношение моноциты–гранулоциты–лимфоциты в данной группе составило 1,3:1:62,6. Соотношение процентного содержания данных показателей (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) составляет 69,63:1,4:1, а в контроле и группе, прошедшей адаптацию на высоте 6000 м, – 4,99:6,1:1 и 6,3:3,8:1 соответственно.

В таблице 17 также отражены изменения лейкоцитов в крови крыс с токсическим гепатитом. Так, у животных с токсическим поражением печени тетрахлорметаном была выявлена тенденция уменьшения количества лейкоцитов в пределах  $10,78 \cdot 10^9/\text{л}$ – $13,18 \cdot 10^9/\text{л}$ , что было ниже на 17,4% аналогичного показателя контрольной группы и на 53% показателя у животных после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м. Следует отметить недостоверность различия данного показателя при сравнении с контролем и животными, адаптированными к воздействию гипоксии на высоте 3500 м. Введение  $\text{CCI}_4$  также вызывало понижение уровня лимфоцитов до  $5,96 \pm 0,66 \cdot 10^9/\text{л}$ , что было ниже на 19,5%, чем в контроле, и на 31,5% и 36,6%, чем после курса бароадаптации на высоте 6000 м и 3500 м соответственно. Содержание гранулоцитов у крыс с токсическим гепатитом было достоверно ниже в 1,3 раза по сравнению с контролем и выше в 46 раз по сравнению с животными, прошедшими курс гипобароадаптации на высоте 3500 м. Введение  $\text{CCI}_4$  вызывало достоверное снижение уровня моноцитов на 20%. Однако данный показатель был выше в 6 раз аналогичного в группе, адаптированной к гипоксии животных на высоте 3500 м. Таким образом, тетрахлорметан вызывал увеличение гранулоцитов. Так, отношение моноциты–гранулоциты–лимфоциты, в данной группе составило 1:5,8:4,97. Соотношение процентного содержания данных показателей (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) – 5,8:6,4:1, а в контроле и группах, прошедших адаптацию на высоте 6000 м и 3500 м, – 4,99:6,1:1 и 6,3:3,8:1 и 69,63:1,4:1 соответственно.

Таким образом, после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м количество лейкоцитов увеличилось, а после гипобароадаптации на высоте 3500 м уменьшилось. Колебания уровня лейкоцитов после введения тетрахлорметана находилось в пределах нормы. Изменения лейкоцитарной формулы после адаптации к гипоксическому воздействию различной интенсивности носят сходный характер, который выражается в увеличении количества лимфоцитов и уменьшении уровня гранулоцитов и моноцитов. Введение четыреххлористого углерода вызывает уменьшение всех основных компонентов лейкоцитарной формулы.

Таблица 16

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на лейкоциты крови крыс**

| Показатель                   | Группа 1<br>(контроль) | Группа 2         | Группа 3         | Группа 4        |
|------------------------------|------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$   | $14,5 \pm 0,8$         | $25,56 \pm 3,85$ | $11,17 \pm 0,79$ | $11,98 \pm 1,2$ |
| Лимфоциты, $10^9/\text{л}$   | $7,4 \pm 0,1$          | $8,7 \pm 0,5$    | $9,4 \pm 0,4$    | $5,96 \pm 0,66$ |
| Гранулоциты, $10^9/\text{л}$ | $9 \pm 0,1$            | $5,25 \pm 0,35$  | $0,15 \pm 0,01$  | $6,9 \pm 0,8$   |
| Моноциты, $10^9/\text{л}$    | $1,5 \pm 0,1$          | $1,4 \pm 0,03$   | $0,2 \pm 0,1$    | $1,2 \pm 0,1$   |
| Лимфоциты, %                 | $41,4 \pm 0,1$         | $56,55 \pm 0,15$ | $97,5 \pm 0,2$   | $43,2 \pm 3$    |
| Гранулоциты, %               | $50,3 \pm 0,2$         | $34,45 \pm 0,22$ | $1,9 \pm 0,1$    | $47,8 \pm 2,8$  |
| Моноциты, %                  | $8,3 \pm 0,2$          | $9 \pm 0,4$      | $1,4 \pm 0,2$    | $7,48 \pm 0,15$ |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 17.

Таблица 17

**Достоверность различий изменений лейкоцитов в крови животных**

| Группы | Лейкоциты,<br>$10^9/\text{л}$ | Лимфоциты,<br>$10^9/\text{л}$ | Гранулоци-<br>ты, $10^9/\text{л}$ | Моноциты,<br>$10^9/\text{л}$ | Лимфоци-<br>ты, % | Гранулоци-<br>ты, % | Моноциты,<br>% |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| 1–2    | $p < 0,01$                    | $p < 0,05$                    | $p < 0,001$                       | $p > 0,05$                   | $p < 0,001$       | $p < 0,001$         | $p > 0,05$     |
| 1–3    | $p < 0,01$                    | $p < 0,001$                   | $p < 0,001$                       | $p < 0,001$                  | $p < 0,001$       | $p < 0,001$         | $p < 0,001$    |
| 1–4    | $p > 0,05$                    | $p < 0,001$                   | $p < 0,05$                        | $p < 0,01$                   | $p > 0,05$        | $p > 0,05$          | $p < 0,001$    |
| 2–3    | $p < 0,001$                   | $p > 0,05$                    | $p < 0,001$                       | $p < 0,001$                  | $p < 0,001$       | $p < 0,001$         | $p < 0,001$    |
| 2–4    | $p < 0,01$                    | $p < 0,01$                    | $p > 0,05$                        | $p > 0,05$                   | $p < 0,001$       | $p < 0,001$         | $p < 0,01$     |
| 3–4    | $p > 0,05$                    | $p > 0,05$                    | $p < 0,001$                       | $p > 0,05$                   | $p < 0,001$       | $p < 0,001$         | $p > 0,05$     |

## **2.5. Структурные изменения в печени при адаптации к гипобарической гипоксии и токсическом воздействии**

Анализ печеночных срезов показал, что у контрольных животных печень обычного строения (рис. 2, 3). Гепатоциты располагаются в виде балок, расходящихся радиально от центральной долевой вены. Цитоплазма печеночных клеток располагается в центральных отделах долек с умеренно выраженной зернистостью. В центральных долевых венах иногда встречались форменные элементы крови. Внутривенные синусоиды выстланы плоскими эндотелиальными клетками, между которыми расположены Купферовские клетки. Желчные протоки несколько спазмированы и выстланы железистым эпителием. В портальных треугольниках встречаются умеренно выраженные круглоклеточные инфильтраты.

Строение печени после 22-дневного курса бароадаптации на высоте 3500 м в целом соответствует контрольной группе. Наряду с этим наблюдается внутрисосудистый гемолиз (см. рис. 4) в портальных сосудах, что свидетельствует о воздействии гипоксии непосредственно на элементы красной крови с понижением стойкости эритроцитов и их усиленным распадом в результате дестабилизации мембран. Очевидно, это было связано с нарушением обмена липидов в клетках. Вместе с тем был выявлен эритростаз в синусоидах (см. рис. 5). Однако синусоиды не расширены, что свидетельствует об отсутствии притока крови к печени и гипертензии сосудов. Следовательно, в прилегающих гепатоцитах не имеет место атрофия и некроз, а также фиброз. В одном случае наблюдалась баллонная дистрофия, которая носила очаговый характер (см. рис. 6).

Морфология печени животных, которые подверглись воздействию ССІ<sub>4</sub>, соответствует морфологическим изменениям при хроническом персистирующем токсическом гепатите (см. рис. 6, 7, 8, 9, 10). Строение печени было нарушено, и в цитоплазме гепатоцитов наблюдались средние и крупные вакуоли (капли), заполненные жиром, т.е. выявлена жировая дистрофия. Непосредственной причиной накопления липидов в печени является нарушение ферментативных процессов обмена липидов вследствие блокады токсическими агентами жировых кислот, синтеза апопротеинов и липопротеидов. Выявлена гидропическая баллонная дистрофия, которая является выражением очагового колликативного некроза, который возник за счет нарушений водно-электролитного обмена, а также повышения уровня показателей, характеризующих синдром цитолиза: билирубин, АЛТ. Гепатоциты с данным типом некроза были увеличены в размерах, нарушена целостность их клеточных мембран вследствие ПОЛ и де-

нудации белков. Вокруг очагов некроза наблюдалась инфильтрация паренхимы лимфоцитами. Выявлено сдавливание синусоидов клеточными инфильтратами вследствие баллонной дистрофии. Это свидетельствует об ухудшении циркуляции крови в печени, что способствовало прогрессированию цитолитического процесса. Имел место склероз.

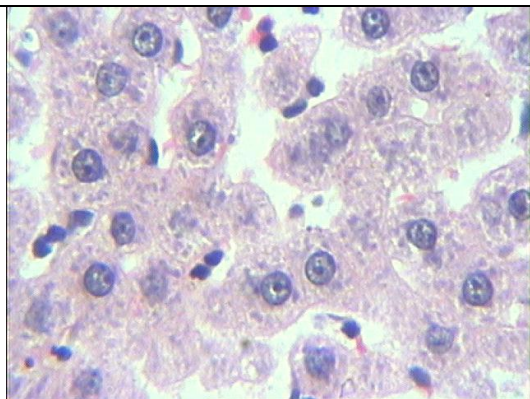


Рис. 2. Гистологическая картина печени крысы (контрольная группа). Увеличение  $2\times 40$ .

Нормальное строение печени. Вариация размеров ядер незначительна.

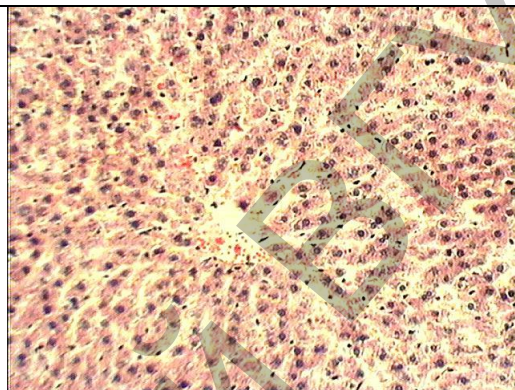


Рис. 3. Гистологическая картина печени крысы (контрольная группа). Увеличение  $3\times 10$ .

Нормальное строение печени – дольчатое. Печеночные балки радиально отходят от центральной вены.

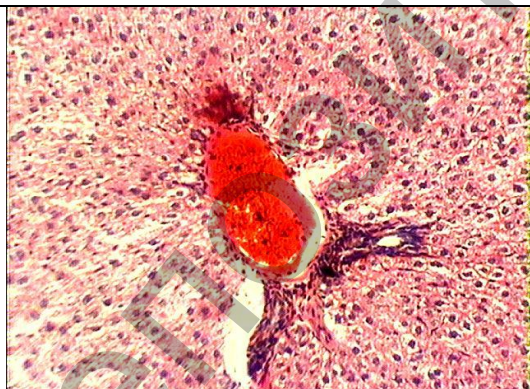


Рис. 4. Гистологическая картина печени крысы после курса бароадаптации в течение 22 дней на высоте 3500 м (третья группа). Увеличение  $4\times 10$ .

Внутрисосудистый гемолиз. Баллонная дистрофия (очаговая). Сохранность паренхимы удовлетворительная.

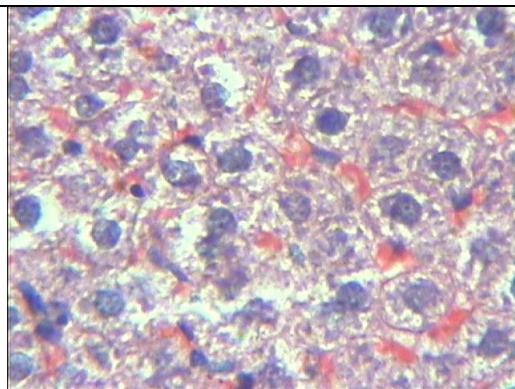


Рис. 5. Гистологическая картина печени крысы после курса бароадаптации в течение 22 дней на высоте 3500 м (третья группа). Увеличение  $4\times 40$ .

Эритростаз в синусоидах.

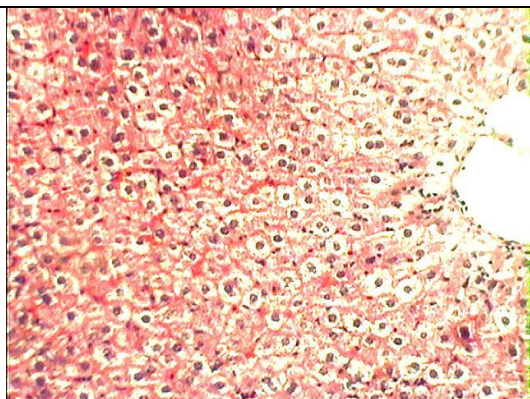


Рис. 6. Гистологическая картина печени крысы с экспериментальным токсическим гепатитом (четвертая группа). Увеличение  $1 \times 10$ .

Гидропическая баллонная дистрофия. Очаговый некроз гепатоцитов.

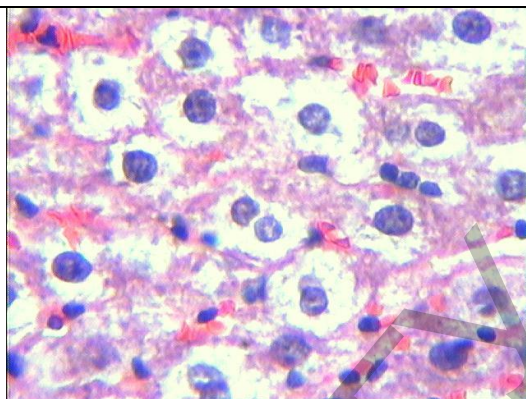


Рис. 7. Гистологическая картина печени крысы с экспериментальным токсическим гепатитом (четвертая группа). Увеличение  $1 \times 40$ .

Гидропическая баллонная дистрофия. Очаговый некроз гепатоцитов. Инфильтрация паренхимы лимфоцитами.

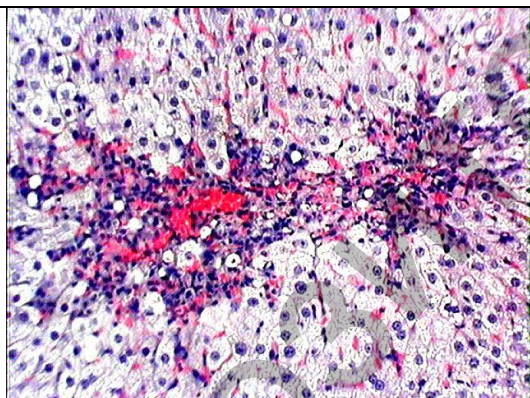


Рис. 8. Гистологическая картина печени крысы с экспериментальным токсическим гепатитом (четвертая группа). Увеличение  $12 \times 10$ .

Хронический персистирующий токсический гепатит. Ожирение гепатоцитов, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы портальных трактов.

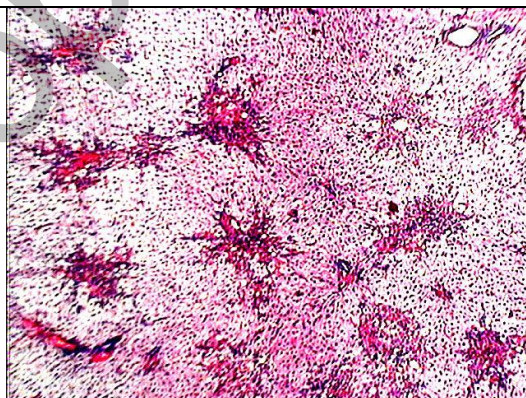


Рис. 9. Гистологическая картина печени крысы с экспериментальным токсическим гепатитом (четвертая группа). Увеличение  $12 \times 3,2$ .

Хронический персистирующий токсический гепатит. Ожирение гепатоцитов, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы портальных трактов.

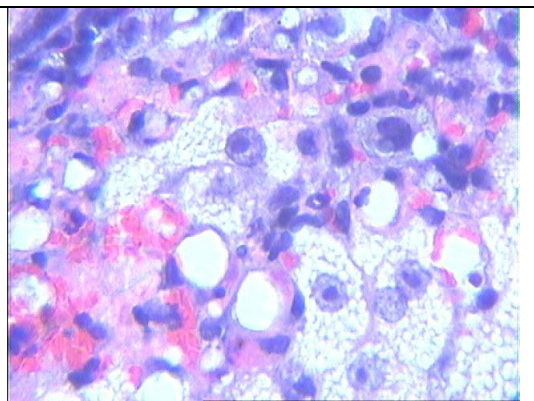


Рис. 10. Гистологическая картина печени крысы с экспериментальным токсическим гепатитом (четвертая группа). Увеличение  $12\times 40$ .

Хронический персистирующий токсический гепатит. Ожирение гепатоцитов, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы портальных трактов.

Таким образом, адаптация к гипоксии на высоте 3500 м не вызывает структурных изменений печеночной ткани. Строение печени после введения тетрахлорметана полностью соответствовало морфологическим изменениям при токсическом гепатите: жировая и баллонная дистрофии, очаговый некроз, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Распределение ядер гепатоцитов по объемным размерным классам после адаптации к гипоксии и токсического воздействия приведены в таблице 18. Размеры ядер гепатоцитов у животных контрольной группы находились в пределах  $80\text{--}800\text{ мкм}^3$ . Так, наибольший процент ( $71,8\pm 5,2\%$ ) приходится на долю ядер с объемом  $200\text{--}400\text{ мкм}^3$ . Ядра с размером  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$  составляют  $26\pm 6,1\%$ . Вместе с тем на долю  $400\text{--}600\text{ мкм}^3$  и  $600\text{--}800\text{ мкм}^3$  приходится соответственно по  $1,8\pm 1,1\%$  и  $0,4\pm 0,4\%$ .

В группе животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м, также наибольший процент ( $82,2\pm 3,6\%$ ) составляют ядра с объемом  $200\text{--}400\text{ мкм}^3$ . Вместе с тем наименьший процент ( $1\pm 1\%$ ) приходится на размер  $600\text{--}800\text{ мкм}^3$ . Объемы  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$  и  $400\text{--}600\text{ мкм}^3$  имеет соответственно  $12,8\pm 3,4\%$  и  $4\pm 2,1\%$  ядер. Таким образом, анализ результатов исследования показал уменьшение ядер с объемом  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$ . Для крыс,

прошедших курс бароадаптации (3500 м), на данный объем приходится  $12,8 \pm 3,4\%$ , что было ниже на 13%, чем в контроле. После гипобароадаптации имеет место тенденция увеличения на 10,4% ядер с объемом 200–400 мкм<sup>3</sup> и на 2,2% ядер с объемом 400–600 мкм<sup>3</sup>. После адаптации к гипоксии на высоте 3500 м ядра с объемом 600–800 мкм<sup>3</sup> составляли только 5%, что было больше аналогичного показателя контрольной группы. Для животных контрольной группы и крыс, адаптированных к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м, не обнаружено ядер с объемом 800–1000 мкм<sup>3</sup>.

После курса гипобароадаптации средней объем ядра гепатоцитов изменялся незначительно: пределы колебаний объема 260,17–297,47 мкм<sup>3</sup>, что было больше на 10,9% аналогичного показателя контрольной группы, где объем равен  $251,42 \pm 16,17$  ( $p > 0,05$ ).

При анализе профиля распределения ядер гепатоцитов, в зависимости от их объема, выявлено, что у животных с токсическим гепатитом максимальное число ядер принадлежит к классам: 200–400 мкм<sup>3</sup> –  $37,3 \pm 8,6\%$  и 400–600 мкм<sup>3</sup> –  $42,3 \pm 8,6\%$ , при среднем объеме ядер равном  $474,9 \pm 48,8$  мкм<sup>3</sup>. Вместе с тем минимальное число ядер соответствует первому классу: 80–200 мкм<sup>3</sup> –  $2,2 \pm 1,2\%$ . На ядра с объемами 600–800 мкм<sup>3</sup> и 800–1000 мкм<sup>3</sup> приходилось соответственно по  $12,35 \pm 5,8\%$  и  $5,85 \pm 4,5\%$ . Следует отметить выраженную гетерогенность размеров ядер у животных после введения тетрахлорметана. Таким образом, введение CCl<sub>4</sub> привело к уменьшению количества ядер следующих классов: 80–200 мкм<sup>3</sup> на 23,8% и 10,6%, 200–400 мкм<sup>3</sup> – на 34,5% и 44,9% по сравнению с контролем и животными, адаптированными к гипоксии соответственно. Вместе с тем произошло достоверное увеличение процента ядер с объемами 400–600 мкм<sup>3</sup> на 40,5%. Следует отметить, что число ядер, принадлежащих к данному классу, также было больше, чем у животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м, но на 38,3%. После введения CCl<sub>4</sub> происходило достоверное увеличение количества ядер с большим диаметром. Так, число ядер с объемами 600–800 мкм<sup>3</sup> увеличилось на 11,95% и 11,35% по сравнению с группой контроля и животными, адаптированными к гипоксии на высоте 3500 м. Следует отметить, что для контрольной группы и крыс, прошедших курс бароадаптации, не обнаружено ядер с объемом 800–1000 мкм<sup>3</sup> в отличие от животных с токсическим гепатитом.

После введения CCl<sub>4</sub> средней объем ядра гепатоцитов равен  $474,9 \pm 48,8$  мкм<sup>3</sup>, что было больше на 89% и 70,3% аналогичных показателей контрольной группы и животных, прошедших курс

бароадаптации на высоте 3500 м соответственно (см. таблицу 18).

Следовательно, гипобароадаптация на высоте 3500 м не приводит к увеличению среднего объема ядра гепатоцита. У животных с токсическим поражением печени четыреххлористым углеродом средний объем ядра гепатоцита увеличился почти в 2 раза. Адаптация к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м не вызывает достоверных изменений в профиле распределения размерных классов объема ядра гепатоцита. Введение тетрахлорметана приводит к резкому сдвигу в профиле в сторону увеличения процента ядер, принадлежащих к классам с большими объемами.

Таблица 18

**Профиль распределения ядер гепатоцитов по объемным размерным классам у крыс при адаптации к гипоксии и токсическом воздействии**

| Объем ядра, мкм <sup>3</sup> | Количество ядер, %  |          |           |
|------------------------------|---------------------|----------|-----------|
|                              | Группа 1 (контроль) | Группа 3 | Группа 4  |
| 80–200                       | 26±6,1              | 12,8±3,4 | 2,2±1,2   |
| 200–400                      | 71,8±5,2            | 82,2±3,6 | 37,3±8,6  |
| 400–600                      | 1,8±1,1             | 4±2,1    | 42,3±8,6  |
| 600–800                      | 0,4±0,4             | 1±1      | 12,35±5,8 |
| 800–1000                     | –                   | –        | 5,85±4,5  |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблицах 19, 20.

Таблица 19

**Достоверность различий размерных классов объема ядра гепатоцита печени крыс**

| Группы | Количество ядер с различными объемами, % |                          |                          |                          |                           |
|--------|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|        | 80–200 мкм <sup>3</sup>                  | 200–400 мкм <sup>3</sup> | 400–600 мкм <sup>3</sup> | 600–800 мкм <sup>3</sup> | 800–1000 мкм <sup>3</sup> |
| 1–3    | p>0,05                                   | p>0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                   | –                         |
| 1–4    | p<0,01                                   | p<0,01                   | p<0,001                  | p<0,05                   | –                         |
| 3–4    | p<0,05                                   | p<0,001                  | p<0,001                  | p>0,05                   | –                         |

Таблица 20

**Достоверность различий среднего объема ядра гепатоцита печени крыс**

| Показатель         | Группы |        |        |
|--------------------|--------|--------|--------|
|                    | 1–3    | 1–4    | 3–4    |
| Средний объем ядра | p>0,05 | p<0,01 | p<0,01 |

|                              |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|
| гепатоцита, мкм <sup>3</sup> |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|

Таким образом, адаптация к гипоксии на высоте 3500 м является оптимальным режимом, который не вызывает значительных структурных изменений ткани печени. Введение тетрахлорметана, наоборот, приводит к грубым изменениям печеночной ткани, что способствует гибели животных (смертность составляет 35,8%).

### ***2.5.1. Морфофункциональное состояние печени при гипобароадаптации и токсическом воздействии тетрахлорметана***

В ходе наших исследований установлено, что любой режим адаптации к гипобарической гипоксии приводит к изменениям в липидтранспортной системе, которые выражаются в активации обратного транспорта холестерина. Однако при адаптации к гипоксии на высоте 6000 м этот процесс более выражен, чем у животных, адаптированных на высоте 3500 м в течение 22 дней. Наибольшая активация обратного транспорта холестерина при адаптации к гипоксии на высоте 6000 м может быть связана со значительным усилением функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов. Ряд авторов полагают, что моноциты и макрофаги принимают участие в обратном транспорте холестерина [172].

Изменение белоксинтетической функции печени после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м выражалось в увеличении синтеза общего белка и альбумина. Адаптация на высоте 6000 м подавляла данную функцию печени. Уменьшение содержания альбумина свидетельствует об изменении онкотического давления и как следствие перемещении «свободной» воды из сосудистого русла в печень, вызывая отеки. Уровень мочевины и мочевой кислоты был ниже после бароадаптации на высоте 3500 м соответственно на 50,4% и 33%, чем после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м. Данные изменения указывают на значительный катаболизм белков у крыс, прошедших адаптацию на высоте 6000 м. У животных, адаптированных на высоте 3500 м, уровень креатинина был ниже на 14% аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м.

Изменение белоксинтетической функции печени в группе животных, адаптированных к воздействию гипоксии на высоте 6000 м, может быть связано с подавлением синтеза РНК вследствие значительного повреждения структур организма, где этот синтез протекает наиболее интенсивно, рибосомы, митохондрии, гранулярная эндоплазматическая сеть. Увеличение данной функции у крыс, адаптированных на высоте 3500 м, является следст-

вием активизации пластических процессов в связи с повышением функциональной активности ядер (увеличение процента ядер, принадлежащих к классу 200–400 мкм<sup>3</sup> и среднего объема гепатоцита – 278,82±18,65 мкм<sup>3</sup>) и структур, ответственных за синтез РНК в результате незначительного их повреждения при данном режиме. В целом при адаптации к гипоксии отмечается активация синтеза белка [288].

Значительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию к воздействию гипоксии на высоте 6000 м, связано с тем, что такой жесткий режим сам по себе является повреждающим фактором, приводящим к более активной секреции мозговым веществом надпочечников адреналина, который усиливает расщепление гликогена в печени, что и привело к большему увеличению содержания этого показателя. Данные изменения свидетельствуют о значительном развитии гликолиза в группе крыс, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 6000 м, что говорит о метаболических сдвигах и больших структурных нарушениях в организме, на ликвидацию последствий которых требуется значительное количество энергии по сравнению с группой животных, адаптированных на высоте 3500 м.

В целом не обнаружено резких отличий в уровне билирубина в крови животных с различными режимами адаптации.

Следует отметить, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, активность АЛТ в 2,3 раза выше аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 3500 м. Указанные изменения свидетельствуют об эффекте цитолитичности после адаптации на высоте 6000 м, что может быть связано с некомпенсированной активацией ПОЛ и окислительного повреждения Na, K-АТФазы в результате многократной «гипероксии», возникающей после возвращения животных из условий гипобарической гипоксии к нормобарической нормоксии, приводящей к значительной дестабилизации клеточных мембран, в отличие от бароадаптации на высоте 3500 м в течение 22 дней.

Вместе с тем активность ЩФ после курса гипобароадаптации в течение 22 дней на высоте 3500 м в 1,2 раза ниже аналогичного показателя у животных после адаптации на высоте 6000 м, что свидетельствует о меньших сдвигах печени по типу холестатических у крыс этой группы в результате меньшей степени выраженности изменения морфологической целостности гепатоцитов.

Колебания содержания эритроцитов в крови животных, прошедших различные режимы адаптации находятся в пределах нормы. По данным ряда авторов на 22 день адаптации к гипоксии на высоте 3500 м происходит снижение содержания эритроцитов

[212]. Среднеклеточный объем эритроцита имел тенденцию к увеличению после адаптации к гипоксии на высоте 3500 м. У животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, данный показатель уменьшается на 5,3%. Данные изменения свидетельствуют о влиянии гипоксии на элементы красной крови, что находит подтверждение в литературе [106]. Причем влияние режима 3500 м более благоприятное. Изменения показателя гематокрита при различных режимах адаптации соответствовали норме. При адаптации к гипоксии на высоте 6000 м уменьшился среднеклеточный гемоглобин на 4,8%. Вместе с тем адаптация на высоте 3500 м приводит к увеличению данного показателя на 8,1%. Следует отметить, что при таком режиме адаптации также увеличивалась концентрация гемоглобина на 6,9% и средняя концентрация гемоглобина на 5,6%, что свидетельствует о повышении кислородной емкости крови в отличие от другого режима адаптации к гипоксии.

Полученные данные свидетельствуют о нормализации содержания тромбоцитов независимо от режимов адаптации. Наряду с этим различные курсы бароадаптации привели к уменьшению среднего объема тромбоцита и увеличению ширины распределения тромбоцитов. После адаптации к гипоксии на высоте 3500 м выявлена нормализация таких показателей, как компонентный объем тромбоцита и процентное содержание больших тромбоцитов. Адаптация на высоте 6000 м приводит к уменьшению содержания больших тромбоцитов на 13,8%.

Изменения содержания лейкоцитов показали их увеличение на 76% после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м и уменьшение на 23% после курса бароадаптации на высоте 3500 м. Изменения лейкоцитарной формулы животных, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 3500 м, характеризуются повышением уровня лимфоцитов на 27% и снижением на 98% уровня гранулоцитов и на 87% – моноцитов. У крыс, адаптированных на высоте 6000 м, также увеличивается количество лимфоцитов на 17,6%, уменьшается содержание гранулоцитов на 58,3% и нормализуется уровень моноцитов.

В результате токсического поражения печени CCl<sub>4</sub> имела место тенденция к повышению общего холестерина, что может быть обусловлено задержкой выделяемого холестерина с желчью, вследствие сдавливания синусоидов клеточными инфильтратами в результате баллонной дистрофии или нарушения белкового обмена. Ряд авторов указывают на снижение общего холестерина при токсическом гепатите [241]. Наши исследования показали достоверное увеличение в 2,4 раза индекса атерогенности липи-

дов после однократного введения тетрахлорметана, что может быть связано с исходным состоянием липидотранспортной системы. Вместе с тем ряд исследований [77] указывает на снижение данного показателя при токсическом гепатите. Введение  $\text{CCl}_4$  способствовало понижению уровня ХС-ЛПВП на 20% и повышению содержания ХС-ЛПНП на 12,5%. Следует отметить, что изменения данных показателей находятся в пределах нормы. Наряду с этим выявлено достоверное увеличение триглицеридов при токсическом гепатите на 150%. Повышение данного показателя подтверждается и другими авторами [176]. При обзорном изучении гистологических препаратов нами была выявлена жировая дистрофия, т.е. в цитоплазме наблюдались крупные вакуоли, заполненные жиром.

Ожирение печени закономерно сопровождается понижением содержания РНК и белка в гепатоцитах, что приводит к снижению белоксинтетической функции печени. Так, было выявлено достоверное снижение альбуминов в сыворотке крови на 4,7% после введения тетрахлорметана. Вместе с тем имела место тенденция повышения уровня общего белка. Нарушение синтеза белка в печени при токсическом гепатите связано с уменьшением АТФ в результате повреждения паренхимы, что подтверждается наличием гидропической баллонной дистрофии, которая является выражением очагового колликвационного некроза. У больных с холестатическим синдромом и очаговыми поражениями печени показатели содержания общего белка не изменяются [34].

Наиболее существенные изменения при токсическом гепатите в области азотистого обмена связаны с нарушением мочеобразования в печени и дезаминирования аминокислот. Однако, несмотря на значительный распад белка в организме, содержание мочевины и мочевой кислоты в крови было повышенным. Полученные результаты могут зависеть от ряда трудно учитываемых факторов, как, например, распространенность и стадия некротических изменений паренхимы печени, наличие почечной недостаточности. Следует также учитывать высокую способность печени к синтезу мочевины, вследствие которой существенные нарушения мочеобразования наблюдаются лишь при патологическом перерождении свыше 90% всей ткани печени. В нашем случае некротические изменения в печени носили очаговый характер. Однако ряд авторов отмечает пониженное содержание мочевины в крови [175, 176].

Уровень креатинина после введения тетрахлорметана повысился на 13%. Следовательно, дистрофические изменения печеночных клеток могут быть обусловлены главным образом нарушения-

ми энергетической системы гепатоцита, а не снижением ее белоксинтетической функции. Данное утверждение также подтверждается и тем, что максимальное число ядер приходится на два размерных класса 200–400 мкм<sup>3</sup> и 400–600 мкм<sup>3</sup>, что подтверждается и средним объемом гепатоцитов – 474,9±48,8 мкм<sup>3</sup>. Также следует отметить выраженную гетерогенность размеров ядер: у животных с токсическим гепатитом регистрировались ядра всех размерных классов, что является признаком прогрессирующего патологического процесса в печени в результате воздействия CCl<sub>4</sub> [218].

Токсическое поражение печени приводит к нарушению ее пигментообразующей функции, что подтверждается увеличением билирубина в 22,9 раза. Ряд исследований [46] указывает на значительное повышение данного показателя в крови при развитии токсического гепатита.

При токсическом поражении печени количество глюкозы в крови увеличилось на 13%. По данным различных авторов происходит как понижение [175, 176], так и повышение уровня глюкозы. Это, в свою очередь, может зависеть от различных изменений функций или уровня активности энзиматических систем и гормональных факторов (усиленный выброс надпочечниками адреналина), в значительной степени определяющих и регулирующих количество гликогена в печени, а также вследствие повреждения паренхимы печени.

При токсическом гепатите наблюдается преимущественная активность АЛТ [56, 57, 228, 246, 249, 265, 360], что также подтверждается нашими исследованиями и является свидетельством цитолитического процесса в печени. Это связано с развитием диффузного склерозирования. Также при токсическом гепатите повышается уровень ЩФ, что подтверждается данными литературы [400] и свидетельствует о холестатических изменениях в печени. Повышение данного показателя связано с дисфункцией мембран гепатоцитов или с застоем желчи вследствие некротических изменений в печени [126].

Изменения биохимических показателей при токсическом гепатите заключаются в увеличении содержания билирубина, триглицеридов и активности АЛТ и ЩФ, что приводит к тяжелому поражению печени по цитолитическому типу с холестатическим компонентом.

Содержание эритроцитов и показатель гематокрита при токсическом гепатите находились в норме. Вместе с тем наблюдалось увеличение среднеклеточного объема эритроцита на 6,8%, что привело к повышению среднеклеточного гемоглобина на 7%. Вследствие увеличения гемоглобина в одном эритроците повы-

шается концентрация гемоглобина на 7,1%, притом, что средняя концентрация данного показателя оставалась в норме. Увеличение гемоглобина объясняется некоторым сгущением крови при токсическом гепатите.

Введение тетрахлорметана не вызывало достоверных изменений со стороны тромбоцитов. Однако ряд авторов указывают на снижение содержания тромбоцитов при токсическом гепатите [175, 176].

Колебание уровня лейкоцитов находилось в пределах нормы. Изменения лейкоцитарной формулы при токсическом гепатите характеризовалось увеличением гранулоцитов, а также снижением лимфоцитов и моноцитов, что подтверждается данными литературы [250].

Таким образом, адаптация к условиям искусственного жилого высокогорья приводит к статистически достоверным изменениям метаболического статуса на фоне неизменной морфологической картины печени, что проявляется в активации обратного транспорта холестерина и белоксинтетической функции печени, а также в повышении уровня глюкозы, отсутствии эффекта цитоли- тичности. Гипобароадаптация на высоте 3500 м над уровнем моря не приводит к увеличению среднего объема ядра гепатоцита и не вызывает достоверных изменений в профиле распределения раз- мерных классов объема ядра гепатоцита [84, 143, 171].

Адаптация в условиях искусственного жилого высокогорья по сравнению с адаптацией в условиях нежилого приводит к дос- товерно менее выраженным изменениям показателей метаболиз- ма, характеризующих липидтранспортную систему, белоксинтети- ческую и пигментообразующую функции печени, а также углевод- ный обмен, синдром цитолиза и холестаза. При адаптации к ги- поксии в условиях искусственного нежилого высокогорья дина- мика метаболических показателей, характеризующих белоксин- тетическую функцию, азотистый и углеводный обмены, цитоли- тический и холестатический синдромы, ближе по своему харак- теру к изменениям, возникающим при экспериментальном токсиче- ском гепатите [84, 137, 171].

Основные изменения гематологических показателей после адаптации в условиях искусственного жилого высокогорья связа- ны с увеличением кислородтранспортной функции крови в ре- зультате роста концентрации гемоглобина с  $124,1 \pm 1,9$  г/л в кон- троле до  $132,7 \pm 3,7$  г/л ( $p < 0,05$ ), среднеклеточного гемоглобина с  $16,1 \pm 0,1$  пг в контроле до  $17,4 \pm 0,1$  пг ( $p < 0,001$ ) и перераспреде- лением лейкоцитов в сторону относительного лимфоцитоза (уро- вень лимфоцитов повысился с  $41,4 \pm 0,1\%$  в контроле до

97,5±0,2%, p<0,001) [289].

## **2.6. Протекторный эффект бароадаптации при токсическом поражении печени**

### ***2.6.1. Влияние предварительного и повторного курса бароадаптации на метаболический статус при токсическом воздействии***

Изменения, вызванные адаптацией к гипоксическому воздействию различной интенсивности в морфофункциональном состоянии печени, свидетельствуют о положительной динамике только после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м. Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние, на наш взгляд, может оказать протекторный эффект при токсическом поражении печени. Мы проследили влияние предварительной адаптации к гипоксическому воздействию в течение 22 дней в барокамере на высоте 3500 м на метаболический статус, гематологические показатели и структурные изменения в печени при ее токсическом повреждении тетрахлорметаном.

Предварительная бароадаптация вызывала повышение общего холестерина сыворотки на 37%, уменьшая уровень ХС-ЛПНП на 73,8% и увеличивая на 103% ХС-ЛПВП (таблица 21). Учитывая, что предварительная адаптация к гипоксии понижала уровень ХС-ЛПНП и параллельно увеличивала содержание ХС-ЛПВП, можно предположить, что данный режим гипобароадаптации стимулировал липолиз. Такие изменения в соотношении атерогенных липопротеинов вызывали уменьшение индекса атерогенности липидов в 2,3 раза. При этом повышение общего холестерина было обусловлено увеличением ХС-ЛПВП и уровня триглицеридов (на 52%). Возможно, предварительная адаптация к гипоксии при токсическом воздействии стимулирует синтез собственного холестерина печенью.

Уровень общего холестерина при применении предварительной адаптации к гипоксии был повышен на 26% по сравнению с неадаптированными животными (четвертая группа). Содержание ХС-ЛПВП также было выше у животных, прошедших предварительную бароадаптацию, по сравнению с неадаптированными крысами на 61%, а уровень ХС-ЛПНП – ниже на 52%. Индекс атерогенности липидов уменьшился в 5,2 раза. Имела место тенденция к снижению содержания триглицеридов на 16% по сравнению с аналогичным показателем у животных с токсическим гепатитом.

Репозиторий ВГУ

Таблица 21

**Влияние предварительного и повторного курса адаптации к гипоксии на липидный обмен крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Показатель                   | Группа 1 (контроль) | Группа 4  | Группа 5  | Группа 6  |
|------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| Общий холестерин, ммоль/л    | 1,75±0,06           | 1,9±0,07  | 2,4±0,04  | 2,11±0,07 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л             | 0,75±0,02           | 0,6±0,08  | 1,52±0,04 | 1,29±0,05 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л             | 0,8±0,06            | 0,9±0,09  | 0,59±0,05 | 0,48±0,04 |
| Триглицериды, ммоль/л        | 0,3±0,01            | 0,75±0,06 | 0,63±0,04 | 0,7±0,04  |
| Индекс атерогенности липидов | 1,3±0,07            | 3,1±0,5   | 0,6±0,04  | 0,67±0,05 |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 22.

Таблица 22

**Достоверность различий показателей липидного обмена**

| Группы | Общий холестерин | ХС-ЛПВП | ХС-ЛПНП | Триглицериды | Индекс атерогенности липидов |
|--------|------------------|---------|---------|--------------|------------------------------|
| 1–5    | p<0,001          | p<0,001 | p<0,01  | p<0,001      | p<0,001                      |
| 1–6    | p<0,001          | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001      | p<0,001                      |
| 4–5    | p<0,001          | p<0,001 | p<0,01  | p>0,05       | p<0,001                      |
| 4–6    | p<0,05           | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05       | p<0,001                      |
| 5–6    | p<0,001          | p<0,001 | p>0,05  | p>0,05       | p>0,05                       |

Влияние повторного курса гипобароадаптации (шестая группа) на показатели липидтранспортной системы при токсическом гепатите аналогично таковому при предварительной адаптации к гипоксии с последующим отравлением тетрахлорметаном (таблица 22): повышение общего холестерина (на 21%), ХС-ЛПВП (в 2 раза), триглицеридов (на 57%) и понижение ХС-ЛПНП (на 40%), индекса атерогенности липидов (на 48%). Увеличение общего холестерина с параллельным повышением уровня ХС-ЛПВП после повторной адаптации при сравнении с животными, предварительно адаптированными к гипоксии с токсическим гепатитом, было ниже на 12% и 15% соответственно. Вместе с тем данные показатели при сравнении с неадаптированными животными были выше на 11% и 115% соответственно. Уровень ХС-ЛПНП в данной группе был ниже на 47%, чем у животных с токсическим гепатитом. Имела место тенденция снижения на 19% содержания ХС-ЛПНП у животных, предварительно адаптированных к гипоксии и затем подвергшихся токсическому воздействию, после чего снова адаптированных к гипоксии и по сравнению с этим же показателем у предварительно адаптированных крыс с токсическим гепатитом. Индекс атерогенности липидов был также ниже аналогичного у животных с токсическим гепатитом, но на 78%. Уровень триглицеридов оставался без изменений после повторного курса гипобароадаптации при сравнении с четвертой и пятой группами.

Таким образом, предварительная гипобароадаптация при токсическом отравлении тетрахлорметаном вызывает повышение общего холестерина, уменьшая уровень ХС-ЛПНП и увеличивая ХС-ЛПВП, триглицеридов. Повторная адаптация к гипоксическому воздействию вызывает аналогичные изменения компонентов липидтранспортной системы. Однако изменения в отношении повышения общего холестерина и ХС-ЛПВП были наименьшими.

Применение предварительной адаптации к гипоксическому воздействию при токсическом гепатите вызывало изменение показателей белоксинтетической функции печени. Предварительный курс бароадаптации способствовал повышению уровня общего белка на 3% и альбумина на 16%. Возможно, это связано с тем, что предварительная адаптация к гипоксии способствует сохранению структур, ответственных за биосинтез белка. Вместе с тем имела место тенденция к снижению показателя общего белка на 3,1% по сравнению с группой неадаптированных животных. Хотя колебания уровня общего белка у животных с токсическим гепатитом находятся в пределах нормы, тенденция к его увеличению может быть связана с тем, что интоксикация тетрахлорметаном приводит к

первичному усилению синтеза РНК, возможно, участвующих в синтезе белков внеклеточного матрикса и белков-ферментов, необходимых для репликации. Уровень альбумина в сыворотке крови после предварительной адаптации к гипоксии повысился на 22,1% по сравнению с неадаптированными животными.

Влияние повторной адаптации к гипоксии на белковый обмен показано в таблице 24. Результаты исследования показали, что у предварительно адаптированных крыс с токсическим гепатитом и снова адаптированных к гипоксии наблюдалась тенденция, как и в пятой группе, к нормализации этого показателя. Выявлено достоверное повышение уровня альбумина у животных данной группы на 13%. При сравнении с животными с токсическим поражением печени также было выявлено его повышение, но на 18%.

Следовательно, предварительный курс бароадаптации при токсическом гепатите вызывает увеличение белоксинтетической функции печени. Повторная адаптация к гипоксии приводит к активации синтеза альбумина.

Применение предварительной гипобароадаптации при токсическом поражении печени способствует нормализации уровня креатинина, в отличие от неадаптированных животных, где данный показатель был выше на 13%.

Изменения азотистого обмена после предварительной адаптации к гипоксии были аналогичны таковым у животных с токсическим гепатитом: повышение мочевины и мочевой кислоты. Уровень мочевины повысился на 39%, а мочевой кислоты – на 64%. Однако в группе, прошедшей курс бароадаптации, уровень мочевины имел тенденцию к понижению на 17%, что указывает на меньший катаболизм белков, по сравнению с животными с токсическим гепатитом. У предварительно адаптированных животных хотя и происходит повышение мочевой кислоты на 17% по сравнению с неадаптированными, но эти различия являются недостоверными.

Уровень мочевины в группе животных, прошедших повторный курс гипобароадаптации, был выше на 53% и 8,5%, чем аналогичный показатель в контроле и у животных с токсическим поражением печени. Вместе с тем различия данного показателя между пятой и шестой группами недостоверны. Было выявлено повышение концентрации мочевой кислоты по сравнению с контролем и животными с токсическим гепатитом на 81% и 29% соответственно. Не обнаружена достоверность различия данного показателя между предварительно адаптированными животными с токсическим гепатитом и предварительно адаптированными с токсическим гепатитом, а затем снова подвергшихся адаптации к гипоксии крыс.

Уровень креатинина повышается в результате повторной гипобароадаптации на 10,1%. Имела место тенденция его понижения при сравнении с животными с токсическим гепатитом. При сравнении предварительно адаптированных крыс с токсическим гепатитом и снова адаптированных к гипоксии с животными без повторной гипобароадаптации выявлена недостоверность различия данного показателя.

Таким образом, применение предварительной гипобароадаптации при токсическом гепатите способствует нормализации креатинина и повышению уровня мочевины и мочевой кислоты. Однако повышение мочевины и мочевой кислоты было наименьшим в отличие от животных с нелеченным токсическим гепатитом. Повторная адаптация к гипоксии вызывала изменения азотистого обмена, аналогичные таковым у животных, прошедших предварительную гипобароадаптацию с последующим отравлением тетрахлорметаном.

В сыворотке крови животных, предварительно адаптированных к гипоксии и затем подвергшихся токсическому воздействию, содержание глюкозы повысилось на 15,6% и составило  $6,46 \pm 0,18$  ммоль/л. Вместе с тем различия данного показателя по сравнению с животными с токсическим гепатитом являются недостоверными.

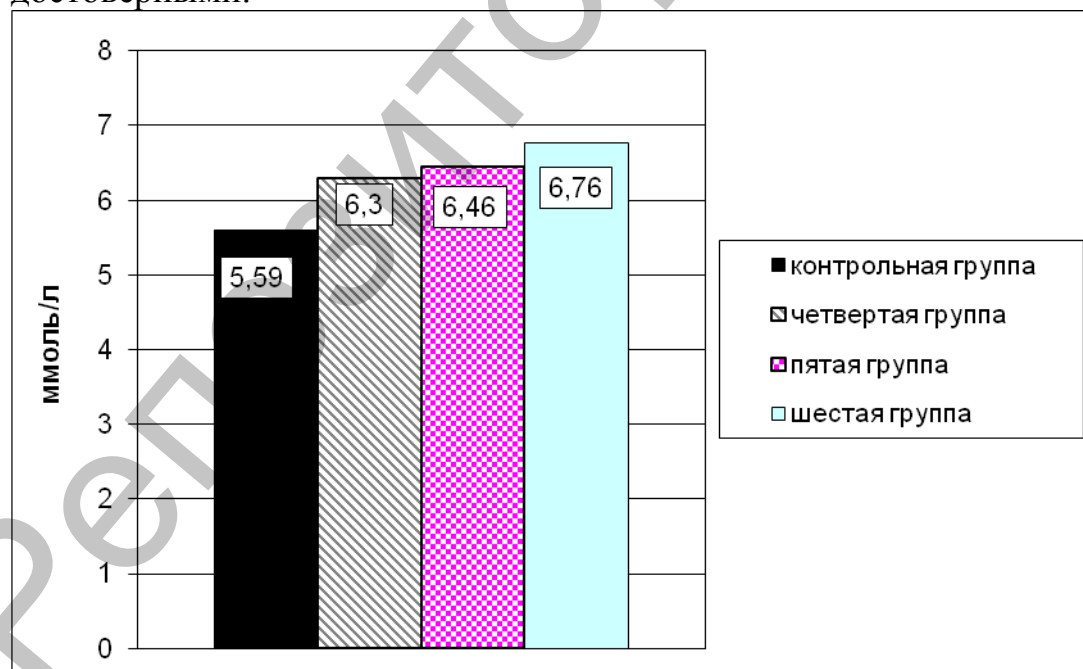


Рис. 11. Динамика уровня глюкозы.

Примечание:  $p_{1-5} < 0,001$ ,  $p_{1-6} < 0,05$ ,  $p_{4-5} > 0,05$ ,  $p_{4-6} > 0,05$ ,  $p_{5-6} > 0,05$ .

После повторной гипобароадаптации уровень глюкозы равен  $6,76 \pm 0,5$  ммоль/л, что было выше на 21% аналогичного пока-

зателя в контроле. Следует отметить, что различие данного показателя при сравнении с четвертой и пятой группами незначительное и является недостоверным.

Следовательно, изменения углеводного обмена как после предварительной адаптации к гипоксии, так и после повторной гипобароадаптации характеризовались повышением уровня глюкозы.

Предварительная адаптация к гипоксии вызывала достоверное повышение уровня билирубина на 64% ( $p < 0,001$ ), с  $0,42 \pm 0,01$  мкмоль/л в контроле до  $0,69 \pm 0,08$  мкмоль/л. Вместе с тем данный показатель был ниже на 93% по сравнению с неадаптированными животными, что свидетельствует о положительном влиянии предварительной гипобароадаптации на пигментообразующую функцию печени (таблица 25).

У животных, предварительно адаптированных с токсическим гепатитом, а затем снова подвергшихся адаптации к гипоксии, концентрация билирубина в сыворотке крови составила  $1,63 \pm 0,24$  ммоль/л, что было выше в 3,8 и 2,4 раза по сравнению с контролем и животными, адаптированными к гипоксии с токсически поврежденной печенью, соответственно и ниже в 5,9 раза, чем у крыс с токсическим гепатитом.

Применение предварительной адаптации к гипоксии при токсическом гепатите вызывает снижение активности ферментов цитолиза. Уровень АСТ понизился на 16% по сравнению с контролем, но был выше на 116% по сравнению с неадаптированными животными. После предварительной бароадаптации имела место тенденция к нормализации содержания АЛТ в сыворотке крови. Одновременно происходило достоверное увеличение активности ферментов холестаза: в 1,5 раза ГГТ и в 1,8 раза ЩФ (таблица 26). Вместе с тем у предварительно адаптированных крыс с токсическим гепатитом эти показатели были достоверно ниже соответственно для ГГТ на 71,7% и для ЩФ – на 18%, чем у животных с токсическим повреждением печени, что свидетельствует о меньших сдвигах печени по типу холестатических.

Отношение АЛТ к АСТ в сыворотке крови животных, прошедших предварительный курс гипобароадаптации составило 1:3, т.е. выявлено преобладание активности АСТ, в отличие от группы крыс с токсическим гепатитом, где данное отношение носило обратный характер (1,1:1, т.е. выявлено преобладание активности АЛТ). В группе животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии при токсическом поражении печени отношение ГГТ к ЩФ составило 1:55. Данное отношение указывало на преобладание активности ЩФ. У животных с токсическим гепатитом также имела место аналогичная картина.

Таблица 25

**Влияние предварительного и повторного курса адаптации к гипоксии на белоксинтетическую функцию печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Показатель                | Группа 1 (контроль) | Группа 4  | Группа 5     | Группа 6   |
|---------------------------|---------------------|-----------|--------------|------------|
| Общий белок, г/л          | 69,9±0,6            | 74,4±2,5  | 72,16±0,77   | 70,55±1,12 |
| Альбумин, г/л             | 28,02±0,3           | 26,7±0,3  | 32,6±0,5     | 31,57±0,68 |
| Креатинин, мкмоль/л       | 64,96±0,6           | 73,4±1,75 | 66,19±1,08   | 71,5±6,5   |
| Мочевина, ммоль/л         | 5,8±0,07            | 9,7±1,2   | 8,09±0,42    | 8,88±0,85  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 107,5±1,4           | 150,6±5,6 | 175,96±11,79 | 194,6±13,3 |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 26.

Таблица 26

**Достоверность различий показателей, характеризующих белоксинтетическую функцию печени**

| Группы | Общий белок | Альбумин | Креатинин | Мочевина | Мочевая кислота |
|--------|-------------|----------|-----------|----------|-----------------|
| 1–5    | p<0,05      | p<0,001  | p>0,05    | p<0,001  | p<0,001         |
| 1–6    | p>0,05      | p<0,001  | p>0,05    | p<0,001  | p<0,001         |
| 4–5    | p>0,05      | p<0,001  | p<0,001   | p>0,05   | p>0,05          |
| 4–6    | p>0,05      | p<0,001  | p>0,05    | p>0,05   | p<0,01          |
| 5–6    | p>0,05      | p>0,05   | p>0,05    | p>0,05   | p>0,05          |

Для животных, прошедших предварительную гипобаро-адаптацию, степень цитолитического поражения печени была наименьшей (1,8), в отличие от группы с нелеченным токсическим гепатитом (1,35).

Таблица 27

**Влияние предварительного и повторного курса адаптации к гипоксии на показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Показатель          | Группа 1<br>(контроль) | Группа 4   | Группа 5    | Группа 6   |
|---------------------|------------------------|------------|-------------|------------|
| Билирубин, мкмоль/л | 0,42±0,01              | 9,6±1,6    | 0,69±0,08   | 1,63±0,24  |
| АСТ, Е/л            | 257,3±11               | 100,1±26,6 | 216,31±11,4 | 275,5±14,4 |
| АЛТ, Е/л            | 68,6±1,6               | 112,5±31,5 | 69,85±6     | 50,99±3,99 |
| ГГТ, Е/л            | 4,1±0,2                | 21,3±3,2   | 6,02±0,44   | 4,93±0,47  |
| ЩФ, Е/л             | 181,7±9,9              | 402±27,9   | 330,8±21,8  | 259,5±19,3 |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 28..

Таблица 28

**Достоверность различий показателей, характеризующих синдром цитолиза и холестаза у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Группы | Билирубин | АЛТ     | АСТ     | ГГТ     | ЩФ      |
|--------|-----------|---------|---------|---------|---------|
| 1–5    | p<0,001   | p>0,05  | p<0,05  | p<0,001 | p<0,001 |
| 1–6    | p<0,001   | p<0,001 | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 |
| 4–5    | p<0,001   | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 | p<0,05  |
| 4–6    | p<0,001   | p>0,05  | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 |
| 5–6    | p<0,001   | p<0,05  | p<0,01  | p>0,05  | p<0,05  |

Изменения ферментов цитолиза и холестаза в результате повторного курса гипобароадаптации отражены в таблице 28. Так, в группе предварительно адаптированных с токсическим гепатитом, а затем снова подвергшихся адаптации к гипоксии животных, отмечена тенденция к увеличению АСТ до 275,5±14,4 Е/л, т.е. на 7,1%. Вместе с тем данный показатель был достоверно выше, чем у животных с токсическим гепатитом и крысами, прошедшими предварительную адаптацию к гипоксии при токсическом воз-

действии  $\text{CCl}_4$ , на 175% и 27,4% соответственно. Активность АЛТ у животных после повторного курса гипобароадаптации понизилась на 26%, 55% и 27% по сравнению с контролем, четвертой и пятой группами соответственно. Одновременно происходило увеличение активности ЩФ на 43%. Следует отметить достоверное увеличение данного фермента и при сравнении с четвертой и пятой группами, но на 35% и 22% соответственно. Вместе с тем имела место тенденция к нормализации активности ГГТ у животных, предварительно адаптированных с токсическим гепатитом, а затем снова подвергшихся адаптации к гипоксии.

Отношение АЛТ к АСТ в сыворотке крови животных, прошедших повторный курс гипобароадаптации, составило 1:5,4. Аналогичная картина, т.е. преобладание активности АСТ, наблюдалась также и в пятой группе. Отношение ГГТ к ЩФ составило 1:53. Данное отношение ферментов указывает на преобладание активности ЩФ, как и в пятой группе.

Для животных, прошедших повторную гипобароадаптацию, степень цитолитического поражения печени была наименьшей (1,93) в отличие от группы с токсическим гепатитом (1,35) и крысами, предварительно адаптированными с токсическим поражением  $\text{CCl}_4$ .

Таким образом, эффект цитолиза, вызванный введением тетрахлорметана, меньше после предварительной адаптации к гипоксическому воздействию. Повторная бароадаптация способствует увеличению цитолитичности в отличие от животных, прошедших предварительную гипобароадаптацию с последующим отравлением тетрахлорметаном. Предварительная гипобароадаптация при токсическом отравлении тетрахлорметаном способствует снижению холестатического эффекта. Повторная адаптация к гипоксии не вызывает увеличения активности ферментов холестаза.

#### ***2.6.2. Влияние предварительного и повторного курса бароадаптации на гематологические показатели при токсическом воздействии***

Влияние предварительной адаптации к гипоксии при токсическом воздействии тетрахлорметана на показатели эритроцитарного ряда показаны в таблице 29. Количество эритроцитов уменьшилось на 5,6%, но увеличился среднеклеточный объем эритроцита на 6,8%. Увеличение среднеклеточного объема эритроцита после предварительного курса гипобароадаптации привело к повышению на 11% среднеклеточного гемоглобина и на 3,8% средней

концентрации гемоглобина, что способствует увеличению кислородной емкости крови. Изменение таких показателей, как гематокрит и концентрация гемоглобина, находится в пределах нормы. Предварительная адаптация к гипоксии приводит к увеличению в 1,2 раза ширины распределения эритроцитов и абсолютной ширины распределения эритроцитов, что обусловлено увеличением объема эритроцита (выявлена высокая корреляционная зависимость между этими показателями,  $r=+0,92$   $p<0,05$ ).

Предварительная бароадаптация при сравнении с неадаптированными животными не вызывала достоверных изменений таких показателей, как количество эритроцитов, среднечеточный объем эритроцита, абсолютная ширина распределения эритроцитов. Вместе с тем кислородная емкость крови после предварительного курса гипобароадаптации больше, т.к. на 3,4% были выше показатели средней концентрации гемоглобина и среднечеточного объема гемоглобина по сравнению с неадаптированными животными.

В результате повторного курса гипобароадаптации произошло статистически достоверное понижение содержания эритроцитов до  $6,97 \pm 0,25 \cdot 10^{12}/л$ , т.е. на 9,5% и 10,2% по сравнению с контролем и крысами с токсическим гепатитом. Различия данного показателя между шестой и пятой группами недостоверны. Для животных, предварительно адаптированных к гипоксии, а затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии, характерны наибольшие показатели среднечеточного объема эритроцита и абсолютной ширины распределения эритроцитов, которые составили соответственно  $51,1 \pm 0,7$  фл и  $41,2 \pm 1,1$  фл. Так, показатель среднечеточного объема эритроцита статистически достоверно увеличился на 9% по сравнению с контролем. Однако у животных после повторной бароадаптации, хотя и происходит увеличение данного показателя по сравнению с четвертой и пятой группами, но эти различия недостоверны. Значение абсолютной ширины распределения эритроцитов увеличилось на 19,1% и 7% при сравнении с контрольной группой и животными с токсическим гепатитом. Различия данного показателя между пятой и шестой группами не являются достоверными. Величина ширины распределения эритроцитов соответствует аналогичному показателю у животных, предварительно прошедших курс бароадаптации и подвергшихся токсическому воздействию ( $18,1 \pm 0,4\%$ ). Для данной группы имеет место тенденция к нормализации показателя гематокрита ( $35,27 \pm 1,04\%$ ). Значение среднечеточного гемоглобина у животных этой группы наи-

большее и составило  $18,2 \pm 0,2$  пг, что было больше на 13% и 5,3%, чем в контроле и у животных с токсическим поражением печени соответственно. При сравнении шестой и пятой групп не выявлена достоверность различия данного показателя. Величина концентрации гемоглобина практически соответствует аналогичным показателям в группе животных, предварительно адаптированных к гипоксии и подвергшихся токсическому воздействию. Повторный курс гипобароадаптации привел к статистически достоверному повышению средней концентрации гемоглобина на 3,4% и 3% по сравнению с контролем и четвертой группой соответственно. Различия данного показателя между животными, предварительно адаптированными к гипоксии, а затем подвергшимися токсическому воздействию и снова адаптированными к гипоксии и крысами, прошедшими бароадаптацию при токсическом поражении печени, недостоверны.

Следовательно, предварительная адаптация к гипоксии и повторная гипобароадаптация при токсическом отравлении тетрахлорметаном приводят к снижению количества эритроцитов и увеличению их среднеклеточного объема. Данное увеличение способствует повышению среднеклеточного гемоглобина, что увеличивает поступление кислорода к органам и тканям.

Изменения показателей тромбоцитарного ряда после предварительной адаптации к гипоксии при поражении печени тетрахлорметаном представлены в таблице 30. Применение предварительной гипобароадаптации привело к понижению количества тромбоцитов на 71,9%, что способствовало снижению компонентного объема тромбоцита на 32% (выявлена высокая степень корреляции между данными показателями,  $r=+0,99$   $p<0,05$ ). Вместе с тем изменения показателей: средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов, процент больших тромбоцитов оставались в пределах нормы после предварительной адаптации к гипоксии. Колебания величин показателей, характеризующих тромбоцитарный ряд, у предварительно адаптированных животных при сравнении с неадаптированными не являются достоверными.

Таблица 30 отражает изменения тромбоцитов в группе животных, предварительно адаптированных к гипоксии, затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии. Содержание тромбоцитов было ниже, чем в контроле на 14%, и выше, чем аналогичный показатель в группе с токсическим гепатитом и у крыс, предварительно адаптированных к гипоксии, а затем подвергшихся токсическому воздействию соот-

ветственно на 3,9% и 19,3%. Имела место тенденция к нормализации показателя среднего объема тромбоцита, компонентного объема тромбоцита, а также процентного количества больших тромбоцитов. Величина ширины распределения тромбоцитов достоверно уменьшается до  $9,2 \pm 0,1$  фл против  $9,45 \pm 0,07$  фл в контроле, т.е. на 3%. Вместе с тем различия данного показателя при сравнении с другими группами недостоверны.

Влияние предварительной адаптации к гипоксии на лейкоциты крови крыс с токсическим гепатитом отражено в таблице 30. Так, в крови крыс, предварительно адаптированных к гипоксии, а затем подвергшихся токсическому воздействию  $\text{CCl}_4$ , было обнаружено статистически достоверное понижение уровня лейкоцитов на 22,8% по сравнению с контролем, что, возможно, связано с увеличением объема клеток красной крови (выявлена высокая корреляционная зависимость между данными показателями, -0,72) и (или) их усиленным распадом, направленным на ликвидацию структурных нарушений печеночной ткани вследствие интоксикации тетрахлорметаном. Следует отметить недостоверность различия данного показателя при сравнении с животными с нелеченным токсическим гепатитом.

Влияние повторной гипобароадаптации на лейкоциты крови показано в таблице 31. Содержание лейкоцитов у животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии, затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии, составило  $12,8 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , что было ниже показателя контрольной группы на 11,7% и выше на 6,8% и 14,3% соответственно, чем в четвертой и пятой группах. Однако данные различия не являются достоверными. Уровень лимфоцитов в группе крыс, прошедших повторную бароадаптацию, колебался в пределах  $7 \cdot 10^9/\text{л}$ – $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$ . Данный показатель был достоверно ниже на 28% по сравнению с животными с токсическим гепатитом.

Следовательно, предварительная бароадаптация при токсическом гепатите приводит к снижению содержания тромбоцитов и лейкоцитов в крови.

Предварительная адаптация к гипоксии приводит к изменению лейкоцитарной формулы, которое характеризуется понижением уровня гранулоцитов на 62,8% и моноцитов – на 53,3%. Имела место тенденция к нормализации содержания лимфоцитов, хотя показатель процентного содержания лимфоцитов указывает на их рост. Применение предварительной адаптации к гипоксии при токсическом гепатите приводит к снижению уровня гранулоцитов и моноцитов в отличие от неадаптированных животных,

где аналогичные показатели были выше на 51,4% и 58,3% соответственно.

Отношение моноциты–гранулоциты–лимфоциты в группе животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии, а затем подвергшихся токсическому воздействию, характеризовалось повышением содержания лимфоцитов, а также понижением уровня гранулоцитов и моноцитов и составило 1:4,8:11 в отличие от животных с токсическим гепатитом, где наблюдалось увеличение гранулоцитов и уменьшение лимфоцитов. Соотношение процентного содержания данных показателей (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) составляет 14,1:5,3:1, а в контроле и группе животных с токсическим гепатитом – 4,99:6,1:1 и 5,8:6,4:1 соответственно.

Изменение содержания гранулоцитов у животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии, затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии, колебалось в пределах  $4,47 \cdot 10^9/\text{л}$ – $6,93 \cdot 10^9/\text{л}$ . При сравнении данного показателя шестой группы с аналогичным в четвертой и пятой группах выявлена недостоверность различия. Уровень моноцитов в группе животных, прошедших повторную адаптацию к гипоксии, практически не отличается от аналогичного показателя у животных, прошедших предварительную гипобароадаптацию с токсическим гепатитом.

Следует отметить, что повторная гипобароадаптация приводит к повышению содержания гранулоцитов и понижению уровня лимфоцитов и моноцитов. Так, отношение моноциты: гранулоциты: лимфоциты в данной группе составило 1:7,5:4. Аналогичная картина наблюдалась также у животных с токсическим гепатитом. Соотношение процентного содержания данных показателей (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) составляет 5,6:7,5:1, а в контроле, группе животных с токсическим гепатитом и животными, предварительно адаптированными к гипоксии при токсическом поражении печени, – 4,99:6,1:1, 5,8:6,4:1 и 14,1:5,3:1 соответственно.

Таким образом, предварительная гипобароадаптация при токсическом воздействии четыреххлористого углерода вызывает нормализацию уровня лимфоцитов и снижение содержания гранулоцитов и моноцитов. Повторная адаптация к гипоксии приводит к снижению всех компонентов лейкоцитарной формулы, особенно лимфоцитов.

Таблица 28

**Влияние предварительного и повторного курса адаптации к гипоксии на эритроциты крови крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Показатель                                              | Группа 1<br>(контроль) | Группа 4        | Группа 5        | Группа 6         |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Эритроциты, $10^{12}/л$                                 | $7,7 \pm 0,1$          | $7,76 \pm 0,3$  | $7,27 \pm 0,19$ | $6,97 \pm 0,25$  |
| Среднеклеточный<br>объем эритроцита,<br>фл              | $46,9 \pm 0,4$         | $50,1 \pm 0,7$  | $50,1 \pm 0,5$  | $51,1 \pm 0,7$   |
| Ширина распределе-<br>ния эритроцитов, %                | $15,5 \pm 0,2$         | $14,4 \pm 0,2$  | $18,1 \pm 0,4$  | $18,1 \pm 0,4$   |
| Абсолютная ширина<br>распределения эрит-<br>роцитов, фл | $34,6 \pm 0,4$         | $38,5 \pm 0,5$  | $40,5 \pm 0,9$  | $41,2 \pm 1,1$   |
| Гематокрит, %                                           | $36,1 \pm 0,6$         | $38,6 \pm 1,2$  | $36,3 \pm 0,9$  | $35,27 \pm 1,04$ |
| Концентрация гемо-<br>глобина, г/л                      | $124,1 \pm 1,9$        | $132,9 \pm 4$   | $129,2 \pm 3$   | $125,5 \pm 3,9$  |
| Среднеклеточный<br>гемоглобин, пг                       | $16,1 \pm 0,1$         | $17,28 \pm 0,2$ | $17,87 \pm 0,2$ | $18,2 \pm 0,2$   |
| Средняя концентра-<br>ция гемоглобина, г/л              | $343,9 \pm 0,9$        | $345,4 \pm 1,8$ | $357 \pm 1,7$   | $355,7 \pm 1,1$  |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 29.

Таблица 29

**Достоверность различий изменений эритроцитов в крови животных**

| Показатель                                        | Группы      |             |             |             |            |
|---------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                                                   | 1–5         | 1–6         | 4–5         | 4–6         | 5–6        |
| Эритроциты                                        | $p < 0,05$  | $p < 0,01$  | $p > 0,05$  | $p < 0,05$  | $p > 0,05$ |
| Среднеклеточный<br>объем эритроцита               | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$  | $p > 0,05$  | $p > 0,05$ |
| Ширина распреде-<br>ления эритроцитов             | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$ |
| Абсолютная ширина<br>распределения<br>эритроцитов | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$  | $p < 0,05$  | $p > 0,05$ |
| Гематокрит                                        | $p > 0,05$  | $p > 0,05$  | $p > 0,05$  | $p < 0,05$  | $p > 0,05$ |
| Концентрация гемо-<br>глобина                     | $p > 0,05$  | $p > 0,05$  | $p > 0,05$  | $p > 0,05$  | $p > 0,05$ |
| Среднеклеточный<br>гемоглобин                     | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,05$  | $p < 0,01$  | $p > 0,05$ |
| Средняя concentra-<br>ция гемоглобина             | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$ |

Таблица 30

**Влияние предварительного и повторного курса адаптации к гипоксии на тромбоциты крови крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Показатель                           | Группа 1 (контроль) | Группа 4    | Группа 5   | Группа 6    |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|------------|-------------|
| Тромбоциты, $10^9/\text{л}$          | 363,9±38,9          | 300,75±20,9 | 261,9±22,4 | 312,5±32,26 |
| Средний объем тромбоцита, фл         | 6,97±0,03           | 6,99±0,08   | 6,9±0,07   | 6,8±0,1     |
| Ширина распределения тромбоцитов, фл | 9,45±0,07           | 9,4±0,2     | 9,38±0,13  | 9,2±0,1     |
| Компонентный объем тромбоцита, %     | 0,25±0,03           | 0,2±0,01    | 0,17±0,02  | 0,2±0,02    |
| Большие тромбоциты, %                | 11,2±0,2            | 12,1±0,58   | 11,7±0,5   | 11,6±0,3    |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 31.

Таблица 31

**Достоверность различий изменений тромбоцитов в крови животных**

| Группы | Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ | Средний объем тромбоцита, фл | Ширина распределения тромбоцитов, фл | Компонентный объем тромбоцита, % | Большие тромбоциты, % |
|--------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 1–5    | $p < 0,05$                  | $p > 0,05$                   | $p > 0,05$                           | $p < 0,05$                       | $p > 0,05$            |
| 1–6    | $p > 0,05$                  | $p > 0,05$                   | $p < 0,05$                           | $p > 0,05$                       | $p > 0,05$            |
| 4–5    | $p > 0,05$                  | $p > 0,05$                   | $p > 0,05$                           | $p > 0,05$                       | $p > 0,05$            |
| 4–6    | $p > 0,05$                  | $p > 0,05$                   | $p > 0,05$                           | $p > 0,05$                       | $p > 0,05$            |
| 5–6    | $p > 0,05$                  | $p > 0,05$                   | $p > 0,05$                           | $p > 0,05$                       | $p > 0,05$            |

Таблица 31'

**Влияние предварительного и повторного курса адаптации к гипоксии на лейкоциты крови крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Показатель                   | Группа 1 (контроль) | Группа 4  | Группа 5   | Группа 6  |
|------------------------------|---------------------|-----------|------------|-----------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$   | 14,5±0,8            | 11,98±1,2 | 11,2±0,5   | 12,8±0,8  |
| Лимфоциты, $10^9/\text{л}$   | 7,4±0,1             | 5,96±0,66 | 7,7±0,2    | 4,3±2,7   |
| Гранулоциты, $10^9/\text{л}$ | 9±0,1               | 6,9±0,8   | 3,35±0,38  | 5,7±1,23  |
| Моноциты, $10^9/\text{л}$    | 1,5±0,1             | 1,2±0,1   | 0,7±0,08   | 0,8±0,2   |
| Лимфоциты, %                 | 41,4±0,1            | 43,2±3    | 69,15±2,05 | 39,6±9,81 |
| Гранулоциты, %               | 50,3±0,2            | 47,8±2,8  | 25,95±1,7  | 53,3±3,4  |
| Моноциты, %                  | 8,3±0,2             | 7,48±0,15 | 4,9±0,3    | 7,1±4,91  |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 32.

Таблица 32

**Достоверность различий изменений лейкоцитов в крови животных**

| Группы | Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ | Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ | Гранулоциты, $10^9/\text{л}$ | Моноциты, $10^9/\text{л}$ | Лимфоциты, % | Гранулоциты, % | Моноциты, % |
|--------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------|----------------|-------------|
| 1–5    | p<0,01                     | p>0,05                     | p<0,001                      | p<0,001                   | p<0,001      | p<0,001        | p<0,001     |
| 1–6    | p>0,05                     | p>0,05                     | p<0,05                       | p<0,01                    | p>0,05       | p>0,05         | p>0,05      |
| 4–5    | p>0,05                     | p<0,05                     | p<0,001                      | p<0,001                   | p<0,001      | p<0,001        | p<0,001     |
| 4–6    | p>0,05                     | p<0,05                     | p>0,05                       | p<0,001                   | p>0,05       | p>0,05         | p>0,05      |
| 5–6    | p>0,05                     | p>0,05                     | p>0,05                       | p>0,05                    | p<0,01       | p<0,001        | p>0,05      |

### **2.6.3. Влияние предварительного и повторного курса бароадаптации на структурные изменения в печени крыс при токсическом воздействии**

Изучение состояния животных с токсическим гепатитом показало, что выживаемость в этой группе составила  $64,2 \pm 9,1\%$ . В то же время выживаемость в группе предварительно адаптированных животных с токсическим гепатитом достигла  $89,3 \pm 5,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Следовательно, предварительная адаптация к гипоксии при отравлении  $\text{CCl}_4$  уменьшает смертность, что свидетельствует о более мягком протекании патологического процесса. Так, у крыс, прошедших курс гипобароадаптации с токсическим гепатитом, морфологические изменения печени в основном соответствовали норме (рис. 12, 13). Вместе с тем имел место внутрисосудистый гемолиз в портальных сосудах (рис. 17) и эритростаз в синусоидах. В нескольких случаях наблюдался перипортальный лимфоцитоз с пороговым некрозом, а также лимфогранулема (рис. 13, 16, 18). Размеры ядер гепатоцитов гетерогенны, имело место увеличение их диаметра (рис. 15, 14). Ядра гиперхромны.

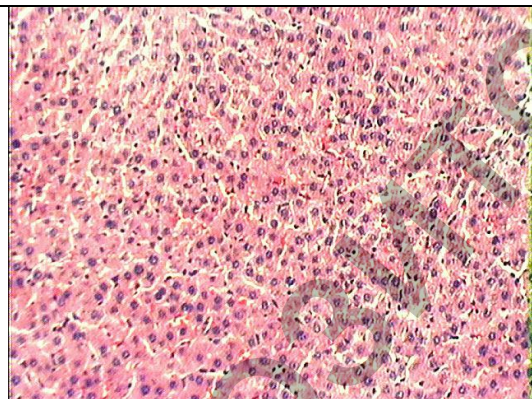


Рис. 12. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшейся токсическому воздействию (пятая группа). Увеличение  $18 \times 10$ .

Нормальное строение печени.

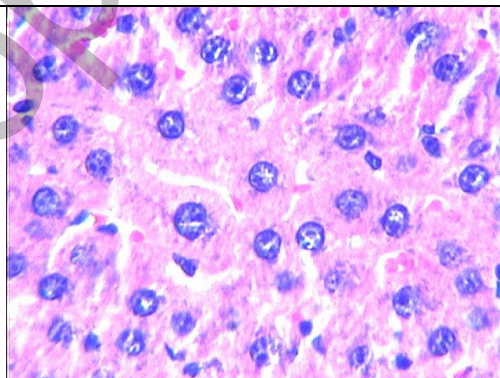


Рис. 13. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшейся токсическому воздействию (пятая группа). Увеличение  $18 \times 40$ .

Паренхима сохранена. Наблюдается диффузная инфильтрация паренхимы лимфоидными клетками.

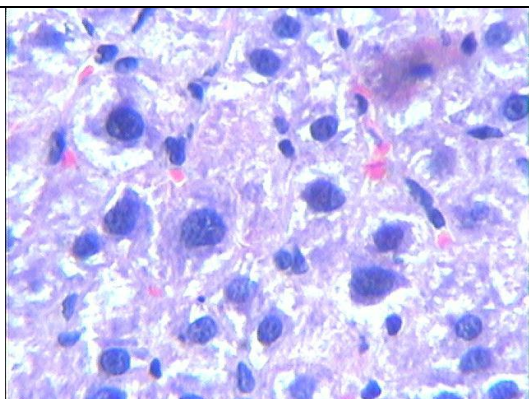


Рис. 14. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшейся токсическому воздействию (пятая группа). Увеличение 14×40.

Наблюдается увеличение размеров ядер гепатоцитов. Гиперхроматоз ядер.

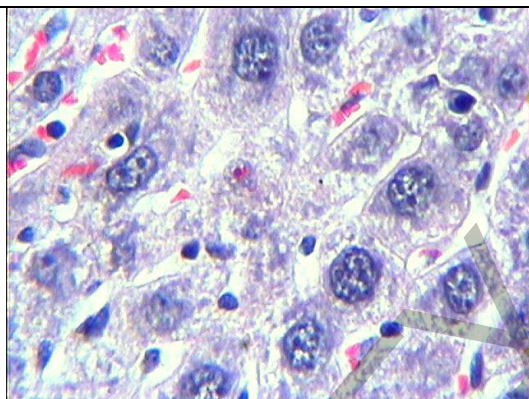


Рис. 15. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшейся токсическому воздействию (пятая группа). Увеличение 2×40.

Увеличение диаметра ядер гепатоцитов. Диффузный лимфоцитоз в паренхиме.

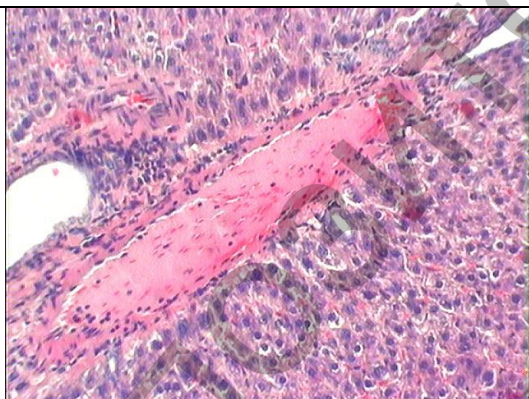


Рис. 16. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшейся токсическому воздействию (пятая группа). Увеличение 4×10.

Внутрисосудистый гемолиз.

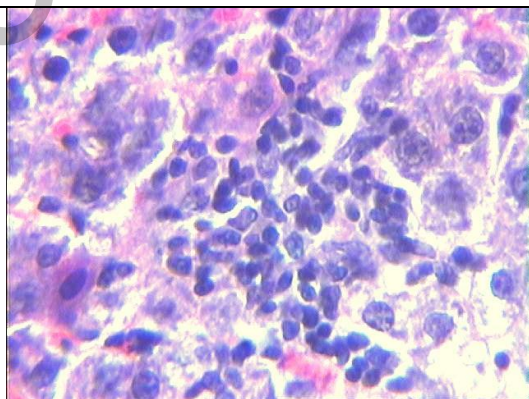


Рис. 17. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшейся токсическому воздействию (пятая группа). Увеличение 4×40.

Лимфогранулема.

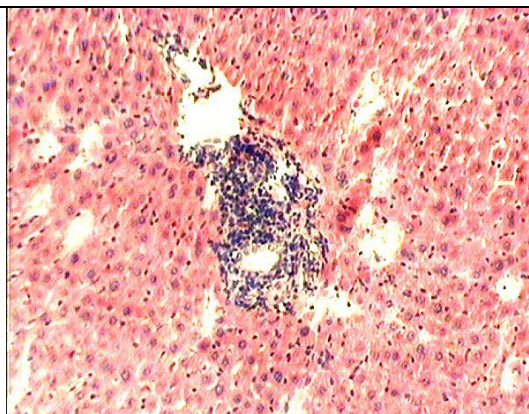


Рис. 18. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии, затем подвергшейся токсическому воздействию и снова адаптированной к гипоксии (шестая группа). Увеличение  $4\times 10$ .

Перипортальный лимфоцитоз с пороговым некрозом. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация паренхимы.

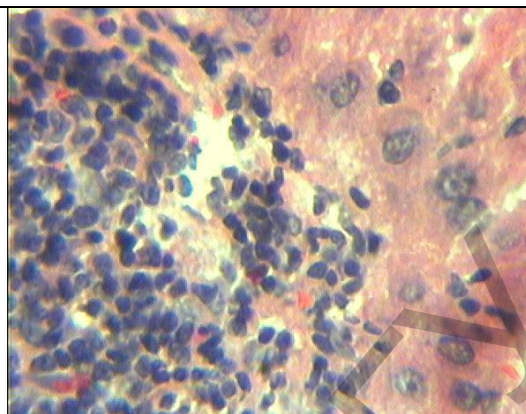


Рис. 19. Гистологическая картина печени крысы, прошедшей предварительную адаптацию к гипоксии, затем подвергшейся токсическому воздействию и снова адаптированной к гипоксии (шестая группа). Увеличение  $4\times 40$ .

Перипортальный лимфоцитоз с пороговым некрозом. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация паренхимы.

Для животных, предварительно адаптированных к гипоксии, затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии, характерна удовлетворительная сохранность паренхимы. Строение печени в основном соответствует контрольной группе. Однако в одном случае наблюдался перипортальный лимфоцитоз с пороговым и очаговым некрозом гепатоцитов (рис. 19, 20).

При анализе профиля распределения ядер гепатоцитов по объемным размерным классам (таблица 33) было выявлено, что у животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии и подвергшихся токсическому воздействию  $\text{CCI}_4$ , максимальное число ядер принадлежит к классам:  $200\text{--}400\text{ мкм}^3$  –  $52,2\pm 9,5\%$  и  $400\text{--}600\text{ мкм}^3$  –  $25,1\pm 4,3\%$ , а минимальное –  $800\text{--}1000\text{ мкм}^3$  ( $4,6\pm 2,9\%$ ). Вместе с тем на ядра с объемами  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$  и  $600\text{--}800\text{ мкм}^3$  приходилось соответственно по  $5,1\pm 1,8\%$  и  $13\pm 3,3\%$ .

Следовательно, предварительная бароадаптация при токсическом воздействии приводит к уменьшению числа ядер, принадлежащих к классу  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$  на  $20,9\%$ , и его увеличению на

5,7% по сравнению с животными с токсическим гепатитом. Таким образом, наблюдается сдвиг профиля распределения ядер в сторону увеличения количества ядер с большим диаметром. Как у животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии при токсическом воздействии, так и в группе крыс с токсическим гепатитом максимальное число ядер приходится на два размерных класса 200–400 мкм<sup>3</sup> и 400–600 мкм<sup>3</sup>. Однако в группе с токсическим гепатитом происходит достоверное увеличение ядер гепатоцитов размерного класса 400–600 мкм<sup>3</sup> на 17,2% по сравнению с животными, прошедшими предварительный курс гипобароадаптации, что подтверждается и различиями в средних объемах гепатоцитов соответственно – 474,9±48,8 мкм<sup>3</sup> и 420,2±41,58 мкм<sup>3</sup>. Также следует отметить выраженную гетерогенность размеров ядер – у животных этих групп регистрировались ядра всех размерных классов, что является признаком прогрессирующего патологического процесса в печени в результате воздействия CCl<sub>4</sub> [218]. Однако у животных после предварительной адаптации к гипоксии при токсическом поражении печени число ядер с объемами 800–1000 мкм<sup>3</sup> меньше, чем у крыс с токсическим гепатитом. Следует отметить, что у животных после предварительной бароадаптации хотя и происходит снижение количества ядер размерного класса 200–400 мкм<sup>3</sup> по сравнению с контролем, но эти различия недостоверны. Вместе с тем при сравнении с животными с токсическим гепатитом число ядер с такими объемами было больше на 15,2%. Было выявлено увеличение числа ядер размерного класса 600–800 мкм<sup>3</sup> на 12,6% и 0,7% по сравнению с группой контроля и животными с токсическим гепатитом.

После предварительной адаптации к гипоксии при токсическом воздействии CCl<sub>4</sub> средней объем ядра гепатоцитов составил 420,2±41,58 мкм<sup>3</sup>, что было больше на 67%, чем в контроле, и меньше аналогичного показателя у животных с токсическим гепатитом (см. таблицу 34).

Анализ профиля распределения ядер гепатоцитов в зависимости от их объема (таблица 35) показал, что наибольшее число ядер принадлежит классу 200–400 мкм<sup>3</sup> – 68,75±7,1%, что подтверждается величиной среднего объема гепатоцита (347,55±59,14 мкм<sup>3</sup>), а наименьший – 800–1000 мкм<sup>3</sup> (1,75±1,75%). Было выявлено уменьшение процента ядер, относящихся к первому классу 80–200 мкм<sup>3</sup> – 9±6,3%. Вместе с тем имело место увеличение числа ядер с объемами: 400–600 мкм<sup>3</sup> – 15,5±7,1% и 600–800 мкм<sup>3</sup> – 5±2,8%.

Таким образом, повторная гипобароадаптация приводит к уменьшению числа ядер с объемами 80–200 мкм<sup>3</sup> на 17% по сравнению с контролем, и увеличению их количества на 6,8% по сравнению с животными с токсическим гепатитом. Вместе с тем у животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии, затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии, хотя и происходит увеличение процента ядер с такими объемами при сравнении с пятой группой, но эти различия недостоверны. Число ядер, принадлежащих к классу 200–400 мкм<sup>3</sup>, имеет тенденцию к нормализации. Процент ядер с объемами 400–600 мкм<sup>3</sup> после повторной адаптации к гипоксии увеличивался на 13,7% по отношению к контролю и уменьшался на 26,8% и 9,6% по сравнению с животными с токсическим гепатитом и группой крыс, предварительно прошедших бароадаптацию при токсическом поражении печени соответственно. Выявлено увеличение числа ядер, принадлежащих классу 600–800 мкм<sup>3</sup> на 4,6%. Однако количество ядер с такими объемами у данных животных было меньше на 7,4% и 8% при сравнении с четвертой и пятой группами соответственно. Следует также отметить гетерогенность размеров ядер после повторного курса гипобароадаптации. Однако на животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии, затем подвергшихся токсическому воздействию и снова адаптированных к гипоксии, приходился наименьший процент ядер, принадлежащих к классу 800–1000 мкм<sup>3</sup> по сравнению с другими группами.

После повторной адаптации к гипоксии средней объем ядра гепатоцитов составил  $347,55 \pm 59,14$  мкм<sup>3</sup>, что было больше на 38%, чем в контроле, и меньше на 27% и 17,3% аналогичных показателей у животных с токсическим гепатитом и у крыс, предварительно прошедших бароадаптацию при токсическом поражении печени соответственно (см. таблицу 36).

Таким образом, применение предварительной бароадаптации при токсическом гепатите способствует сохранению структурной целостности печеночной ткани. Повторная адаптация к гипоксии в течение 5 дней не вызывает дополнительных морфологических изменений в печени. Выживаемость после применения предварительной гипобароадаптации увеличивалась и достигала  $89,3 \pm 5,8\%$  в отличие от группы животных с нелеченным токсическим гепатитом, где данный показатель составлял  $64,2 \pm 9,1\%$ .

Таблица 33

**Влияние предварительной и повторной адаптации к гипоксии на профиль распределения ядер гепатоцитов по объемным размерным классам у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом**

| Объем ядра, мкм <sup>3</sup> | Количество ядер, %  |           |          |           |
|------------------------------|---------------------|-----------|----------|-----------|
|                              | Группа 1 (контроль) | Группа 4  | Группа 5 | Группа 6  |
| 80–200                       | 26±6,1              | 2,2±1,2   | 5,1±1,8  | 9±6,3     |
| 200–400                      | 71,8±5,2            | 37,3±8,6  | 52,2±9,5 | 68,75±7,1 |
| 400–600                      | 1,8±1,1             | 42,3±8,6  | 25,1±4,3 | 15,5±7,1  |
| 600–800                      | 0,4±0,4             | 12,35±5,8 | 13±3,3   | 5±2,8     |
| 800–1000                     | –                   | 5,85±4,5  | 4,6±2,9  | 1,75±1,75 |

Примечание. Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в таблице 34.

Таблица 34

**Достоверность различий размерных классов объема ядра гепатоцита печени крыс**

| Группы | Количество ядер с различными объемами, % |                          |                          |                          |                           |
|--------|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|        | 80–200 мкм <sup>3</sup>                  | 200–400 мкм <sup>3</sup> | 400–600 мкм <sup>3</sup> | 600–800 мкм <sup>3</sup> | 800–1000 мкм <sup>3</sup> |
| 1–4    | p<0,01                                   | p<0,01                   | p<0,001                  | p<0,05                   | –                         |
| 1–5    | p<0,01                                   | p>0,05                   | p<0,001                  | p<0,01                   | –                         |
| 1–6    | p>0,05                                   | p>0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                   | –                         |
| 4–5    | p>0,05                                   | p>0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                    |
| 4–6    | p>0,05                                   | p<0,05                   | p<0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                    |
| 5–6    | p>0,05                                   | p>0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                   | p>0,05                    |

Таблица 35

**Достоверность различий среднего объема гепатоцита печени  
крыс**

| Показатель                                               | Группы |        |        |        |        |        |
|----------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                                          | 1–4    | 1–5    | 1–6    | 4–5    | 4–6    | 5–6    |
| Средний<br>объем ядра<br>гепатоцита,<br>мкм <sup>3</sup> | p<0,01 | p<0,01 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

***2.6.4. Морфофункциональное состояние печени после предварительной гипобароадаптации при токсическом гепатите***

Предварительная бароадаптация при токсическом гепатите способствовала уменьшению уровня триглицеридов на 16%, ХС-ЛПНП – на 52% и индекса атерогенности – в 2 раза, а также повышению антиатерогенной фракции липопротеидов высокой плотности – на 61%, что свидетельствует об активации обратного транспорта холестерина. Вместе с тем анализ гистологических срезов не показал накопления липидов в гепатоцитах в отличие от животных с токсическим гепатитом, где была выявлена жировая дистрофия. Таким образом, подтвердилось нормализующее действие предварительной адаптации к барокамерной гипоксии на липидный обмен при токсическом гепатите.

Выявлена положительная динамика белкового обмена у предварительно адаптированных животных. Так, содержание общего белка нормализовалось, а уровень альбумина был выше на 22,1%, чем у животных с токсическим гепатитом. Вместе с тем, хотя уровень мочевины и повышается на 39% по сравнению с контролем, он был ниже на 17% аналогичного показателя у крыс с токсическим гепатитом, что указывает на меньший катаболизм белков. Предварительная бароадаптация способствует нормализации креатинина при токсическом поражении печени. Таким образом, у предварительно адаптированных животных наблюдается повышение белоксинтетической функции печени в отличие от животных с токсическим гепатитом, где наблюдается угнетение биосинтеза белка. Хотя у предварительно адаптированных животных при токсическом гепатите также наблюдалась гетерогенность ядер, как и у крыс с токсическим гепатитом, но сдвиг к увеличению числа ядер с большими объемами не такой резкий. Здесь значительный процент ядер ( $52,2 \pm 9,5\%$ ) принадлежит клас-

су 200–400 мкм<sup>3</sup>, что подтверждается показателем среднего объема гепатоцита – 420,2±41,58 мкм<sup>3</sup>.

Уровень билирубина после предварительной бароадаптации понизился на 93% по сравнению с неадаптированными животными. Результаты нашего эксперимента показали снижение активности ферментов цитолиза, причем для АЛТ имеет место тенденция к нормализации. Таким образом, предварительная адаптация к гипоксии при токсическом гепатите приводит к отсутствию эффекта цитолитичности, что подтверждается данными гистологических срезов, где морфологические изменения соответствуют норме. Вместе с тем было выявлено повышение уровня ферментов холестаза. Однако их активность была ниже, чем у животных с токсическим гепатитом, соответственно для ГГТ на 71,7% и для ЩФ – на 18%.

Содержание эритроцитов после предварительного курса гипобароадаптации при токсическом гепатите понизилось, что связано с их усиленным распадом, т.к. на гистологических срезах печени был выявлен внутрисосудистый гемолиз. Вместе с тем имеет место тенденция к увеличению среднеклеточного объема эритроцита на 6,8% по сравнению с нормой, в связи с чем был выявлен рост среднеклеточного гемоглобина и средней концентрации гемоглобина по сравнению с неадаптированными животными. Имела место тенденция к нормализации показателя гематокрита и концентрации гемоглобина после предварительной адаптации к гипоксии при токсическом гепатите.

Следует отметить, что у животных с токсическим поражением печени после предварительного курса гипобароадаптации выявлено снижение содержания тромбоцитов на 12,9% по сравнению с неадаптированными животными, а также нормализация таких показателей, как средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов и процентное содержание больших тромбоцитов.

Изменения лейкоцитов в крови животных после предварительной бароадаптации при токсическом гепатите характеризуется понижением их содержания на 22,8% по сравнению с контролем. Однако не выявлена достоверность различия данного показателя между предварительно адаптированными и неадаптированными животными. Имеет место тенденция к нормализации уровня лимфоцитов. Следует отметить, что предварительная адаптация к гипоксии при токсическом гепатите способствует понижению содержания гранулоцитов на 51,4% и 58,3% соответственно, по сравнению с неадаптированными животными.

При отравлении тетрахлорметаном смертность животных составляла 35,8%. В то же время смертность после предваритель-

ной адаптации к гипоксии с последующим введением  $\text{CCl}_4$  понижалась в 3,4 раза и составила 10,7%.

Реакция липидного спектра крови в ответ на повторную гипобароадаптацию при токсическом гепатите была аналогична реакции в группе животных, предварительно адаптированных к гипоксии с последующим отравлением тетрахлорметаном. Уровень ХС-ЛПВП повысился на 115%, а ХС-ЛПНП и индекс атерогенности липидов понизились на 47% и 48% соответственно, по сравнению с неадаптированными животными.

Повторная гипобароадаптация в течение 5 дней при токсическом гепатите не вызывала значительных изменений в белковом обмене по сравнению с животными пятой группы. Как и у животных без повторной адаптации к гипоксии имела место тенденция к нормализации содержания общего белка и повышению уровня альбумина на 18% по сравнению с крысами с токсическим поражением печени. Вместе с тем было выявлено понижение содержания креатинина по сравнению с неадаптированными животными. Следует отметить нормализацию количества ядер с объемами 200–400  $\text{мкм}^3$ . Вместе с тем увеличение процента ядер, принадлежащих классам: 400–600  $\text{мкм}^3$ , 600–800  $\text{мкм}^3$  и 800–1000  $\text{мкм}^3$ , является недостоверным по сравнению с контролем.

Уровень билирубина после повторной адаптации к гипоксии увеличивается в 3,8 раза и 2,4 раза по сравнению с нормой и аналогичным показателем у животных, прошедших бароадаптацию с токсическим поражением печени тетрахлорметаном, и понизился в 5,9 раза по сравнению с неадаптированными крысами.

Повторная гипобароадаптация при токсическом гепатите способствовала повышению активности АСТ на 7,1%, 175%, 27,4% соответственно, и понижению АЛТ на 26%, 55% и 27% соответственно, по сравнению с контролем, а также с четвертой и пятой группами. Вместе с тем динамика ферментов холестаза после кратковременной повторной адаптации к гипоксии характеризовалась нормализацией ГГТ и повышением активности ЩФ на 35%, 22% и 43% соответственно, по сравнению с четвертой, пятой и контрольной группами.

Повышение уровня билирубина, АСТ и ЩФ связано с действием дополнительного стрессора, которым является повторная бароадаптация. Однако ее режим не является мощным стрессорным фактором, так как структурные изменения в печени в общем соответствуют норме, хотя в одном случае и наблюдался некроз.

Изменения эритроцитов в крови животных, прошедших повторный курс гипобароадаптации при токсическом гепатите аналогичны изменениям у животных, предварительно адаптированных к гипоксии с токсическим поражением печени.

При токсическом поражении печени тетрахлорметаном повторная адаптация к гипоксии привела к увеличению содержания тромбоцитов по сравнению с животными четвертой и пятой групп соответственно.

Имела место тенденция к повышению уровня лейкоцитов после повторной адаптации к гипоксии на 6,8% и 14,3% соответственно, по сравнению с четвертой и пятой группами. Повторный курс гипобароадаптации способствует уменьшению содержания лимфоцитов на 28% по сравнению с неадаптированными животными. Следует отметить, что картина изменения содержания моноцитов и гранулоцитов была аналогична картине изменения этих показателей у животных, прошедших предварительную адаптацию к гипоксии при токсическом гепатите.

Таким образом, предварительная адаптация к гипобарической гипоксии снижает выраженность метаболических изменений у крыс с токсическим гепатитом, что достоверно отличается от таковых показателей у животных, подвергшихся токсическому воздействию без предварительной гипобароадаптации, и проявляется в повышении содержания альбумина с  $26,7 \pm 0,3$  г/л до  $32,6 \pm 0,5$  г/л ( $p < 0,001$ ), снижении содержания креатинина с  $73,4 \pm 1,75$  мкмоль/л до  $66,19 \pm 1,08$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), понижении уровня билирубина с  $9,6 \pm 1,6$  ммоль/л до  $0,69 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а также снижении активности ЩФ с  $402 \pm 27,9$  Е/л до  $330,8 \pm 21,8$  Е/л ( $p < 0,05$ ) и ГГТ с  $21,3 \pm 3,2$  Е/л до  $6,02 \pm 0,44$  Е/л ( $p < 0,001$ ) [84, 134, 135, 138, 139, 142]. При токсическом гепатите предварительная адаптация к гипобарической гипоксии снижает выраженность гематологических и структурных изменений в печени крыс, которые проявляются в повышении среднеклеточного объема эритроцита до  $17,87 \pm 0,2$  фл ( $p < 0,001$ ) и среднеклеточного гемоглобина до  $357 \pm 1,7$  пг ( $p < 0,001$ ), а также нормализации уровня лимфоцитов и снижении уровня гранулоцитов до  $3,35 \pm 0,38 \cdot 10^9$ /л ( $p < 0,001$ ) и моноцитов до  $0,7 \pm 0,08 \cdot 10^9$ /л ( $p < 0,001$ ). После предварительной адаптации к гипоксии при токсическом гепатите средний объем ядра гепатоцита увеличился до  $420,2 \pm 41,58$  мкм<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ). Предварительная адаптация к гипоксии в условиях искусственного жилого высокогорья при токсическом поражении печени  $\text{CCl}_4$  повышает уровень выживаемости на  $25,1 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,05$ ) [136, 140, 141, 138].

### ГЛАВА 3

## КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И ОБУЧЕНИЯ В АСТМА-ШКОЛЕ КАК ФАКТОРОВ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

### 3.1. Роль немедикаментозных методов в реабилитации больных бронхиальной астмой

Бронхиальная астма – хроническое заболевание дыхательных путей, которое является серьезной проблемой здравоохранения почти во всех странах мира. Заболевание поражает людей всех возрастов, часто имеет тяжелое, иногда фатальное течение. Основываясь на результатах различных работ, можно говорить о том, что за последние 30 лет произошло удвоение случаев БА [39, 231, 242]. Распространенность БА среди взрослого населения США составляет 5% (около 20 млн. человек) [38]. В Новой Зеландии распространенность заболевания достигает 10–13%. В некоторых районах Австралии до 28% детей имеют симптомы астмы [38, 39, 45]. В Москве за последние годы отмечается рост распространенности заболевания. Так, если в 1990 г. БА среди детей составляла по официальным данным 0,7%, в 1996г. – 1,07%, то в 1999 г. этот показатель составил более 1,2% [184].

В настоящее время констатируется выраженное несоответствие статистических данных о распространенности БА в России [31] и за рубежом [39]. Однако эпидемиологические исследования установили распространенность болезни среди детей и подростков на уровне 7–10% [131, 179, 231, 336]. Исследования среди взрослого населения показали более низкий процент распространенности БА – в среднем около 5% [205, 221]. Вероятно, это связано с недостаточно полным выявлением и гиподиагностикой этого заболевания [197]. Нет оснований считать, что в Белоруссии ситуация многим отличается.

Так, согласно официальному статистическому сборнику «Здравоохранение в Республике Беларусь» (2006, 2007, 2008) распространенность БА в Республике Беларусь колеблется от 0,4% в 2006 г. до 0,5% в 2008 г. (в общей популяции); причем этот рост преимущественно произошел за счет увеличения числа больных детского и подросткового возраста [90–92]. Возросла заболеваемость БА (число больных с впервые зарегистрированным диагнозом бронхиальной астмы). В связи с изменением образа жизни городского населения, ухудшением экологической ситуации и увеличением частоты острых респираторных заболеваний можно

ожидать, что заболеваемость БА будет и в дальнейшем повышаться [337]. Это подтверждается исследованием показателей здоровья населения в связи с воздействием факторов окружающей среды [86]. При сопоставлении данных о количестве больных хроническим бронхитом (ХБ) и БА, состоящих на диспансерном учете в семи городах Республики Беларусь в течение 5 лет, было обнаружено, что в городах с высоким индексом загрязнения атмосферы (ИЗА) (Витебск, Новополоцк) имеет место превышение количества больных ХБ в 4 раза и 3–5 раз для БА, в сравнении с городами с низким ИЗА. Для городов с высоким уровнем ИЗА был выявлен неуклонный рост количества пациентов с неспецифическими хроническими заболеваниями легких (Витебск, Могилев, Новополоцк). За период 1991–1995 гг. такой прирост составил: для Витебска – 14%, Могилев – 20%, Новополоцк – 23% [86].

В настоящей главе приведен обзор данных литературы, касающихся применения немедикаментозных методов и обучающих программ в лечении и реабилитации больных БА.

### ***3.1.2. Патофизиологическое обоснование эффективности немедикаментозных методов в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой***

БА – хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией, гиперреактивностью и воспалением бронхов [38]. Воспалительная природа заболевания, связанная с воздействием специфических и неспецифических факторов, проявляется в морфологических изменениях стенки бронхов, инфильтрации клеточными элементами, прежде всего эозинофилами, дисфункции ресничек мерцательного эпителия, деструкции эпителиальных клеток вплоть до десквамации, дезорганизации основного вещества, гиперплазии и гипертрофии слизистых желез и бокаловидных клеток [39]. В воспалительном процессе участвуют также другие клеточные элементы, в том числе тучные клетки, лимфоциты, макрофаги. Длительное течение воспаления приводит к необратимым морфофункциональным изменениям, характеризующимся резким утолщением базальной мембраны с нарушением микроциркуляции, и склерозу стенки бронхов. Данные изменения способствуют формированию бронхообструктивного синдрома, обусловленного бронхоконстрикцией, отеком слизистой, дискринией и склеротическими изменениями. Острая бронхоконстрикция возникает в результате аллергического и (или) псевдоаллергического высвобождения из тучных клеток медиаторов, включающих гистамин, простагландины и

лейкотриены, которые спазмируют гладкую мускулатуру бронхов. Острая бронхоконстрикция развивается также за счет гиперреактивности бронхов к различным стимулам, что является следствием воспалительного процесса. Острый бронхоспазм могут вызывать многие стимулы (ингаляция аллергенов, физическая нагрузка, холодный воздух, пары и химикаты, яркое выражение эмоций). Действие этих факторов обусловлено комбинацией прямого бронхоконстриктивного воздействия, выброса медиаторов из воспалительных клеток, стимулированных цитокинами, а также возбуждением местных и центральных рефлексов [309, 356]. Отек бронхиальной стенки также приводит к обструкции дыхательных путей, что может сочетаться и не сочетаться с бронхоспазмом. Отек, как аллергический ответ, проявляется уменьшением просвета воздухоносных путей, возникающим через 6–24 часа после контакта с аллергеном (поздняя астматическая реакция). Увеличение микроваскулярной проницаемости и пропотевание жидкости приводят к утолщению слизистой и набуханию бронха в его глубоких слоях и потере эластического возвратного давления [95]. Формирование хронической обструкции вязким секретом характеризуется увеличением секреции, а в совокупности с наличием в слизи пропотевших в просвет бронхов сывороточных протеинов и клеточного детрита приводит к спрессовыванию слизи в пробки, которые обтурируют периферические бронхи, что характерно для БА. В ряде случаев бронхиальная обструкция не поддается лечению глюкокортикостероидами из-за уменьшения количества стероидных рецепторов и изменениями в матриксе бронхов вследствие длительно текущего выраженного воспаления, что приводит к перестройке бронхиального дерева. В зависимости от этиологического фактора заболевания, тяжести течения и этапа болезни может преобладать тот или иной компонент бронхиальной обструкции [132].

Таким образом, в основе БА лежит хроническое персистирующее воспаление в бронхах [29, 222]. С патобиохимической точки зрения причины воспаления могут быть самые разнообразные. Аллергическое воспаление, развивающееся вследствие контакта сенсibilизированного организма с аллергеном и выделения в бронхи медиаторов аллергии и воспаления – гистамина, серотонина и др.; инфекционное воспаление – выделение медиаторов в ответ на внедрение инфекционного агента; псевдоаллергическое воспаление – с выделением биологически активных веществ при контакте с неспецифическими стимулами и пр. [73, 330, 356, 373]. Существует мнение, что именно аллергическое воспаление является причиной 60–80% случаев БА [294, 117]; полагают, что БА почти всегда ассоциирована с тем или иным

типом IgE-опосредованной гиперчувствительности [39]. Однако с патофизиологической точки зрения влияние воспаления на бронхиальное дерево одинаково для любых механизмов: это повреждение и нарушение целостности слизистой бронхов и выделение медиаторов воспаления [74]. В общем случае, воспаление в бронхиальном дереве характеризуется повреждением цилиарного эпителия, гиперплазией бокаловидных клеток, увеличением отложения коллагена под основной мембраной, клеточной инфильтрацией слизистой [178, 259, 353]. В том случае, если организм обладает достаточными компенсаторными возможностями, могут иметь место транзиторные нарушения на уровне бронхов, если же нет – развиваются стойкие нарушения, которые могут определять дальнейшую картину заболевания. Для формирования бронхиальной астмы необходимо сочетание воспаления с признаками иммунологической гиперреактивности [428]. Гиперреактивность бронхов сопровождается дисфункцией бета-2-адренорецепторов, гиперреактивностью гладких мышц бронхов, повреждением и дисфункцией эпителия, усиленным рефлексорным бронхоспазмом, образованием слизистых пробок и отеком слизистой.

Наличие хронического воспаления дыхательных путей при БА ведет к увеличению бронхиальной гиперреактивности в ответ на различные стимулы, индифферентные для здоровых лиц (как аллергенной, так и неаллергенной природы), и к повторяющимся симптомам бронхиальной обструкции.

Влияние длительного воспаления и гиперреактивности дыхательных путей приводят к нарушениям респираторной функции, проявляющейся синдромом ограничения воздушного потока, синдромом обратимости бронхиальной обструкции, гипервоздушности легких, что находит отражение в результатах спирометрии и исследовании зависимости поток–объем. Наблюдается снижение максимальной скорости выдоха (МСВ), скорости воздушного потока при объеме легких 75% и 50% от жизненной емкости легких, увеличение остаточного объема (ОО), функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и в некоторых случаях, общей емкости легких (ОЕЛ), снижается объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) и индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ(%)), снижается отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ(%)). Одним из механизмов повышения общей емкости легких при БА является снижение давления эластической отдачи по отношению к соответствующему легочному объему у астматиков по сравнению со здоровыми. Повышение показателя остаточного объема большинством исследователей объясняется повышенным экспираторным коллапсом [70]. Воз-

растание функциональной остаточной емкости легких представляет собой своего рода компенсаторный механизм, направленный на растяжение и увеличение внутреннего просвета бронхов. Однако подобная компенсация идет за счет снижения эффективности работы респираторных мышц вследствие неблагоприятного соотношения сила–длина. Гипервоздушность средней степени выраженности снижает общую работу дыхания, так как при незначительном повышении общей работы вдоха имеет место существенное снижение экспираторного вязкостного компонента [420]. Во время тяжелого приступа астмы резко выраженная гипервоздушность уже не способна существенно снижать бронхиальное сопротивление, а следовательно, и работу по его преодолению, что приводит к существенному возрастанию общей работы вдоха и может способствовать развитию утомления дыхательных мышц [420, 427].

Принимая во внимание увеличение числа больных БА, вынужденных жить с данной патологией в существующих социально-экономических и экологических условиях, международное сообщество предпринимает активные попытки разработки новых подходов к реабилитации и лечению больных БА.

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, реабилитация – это комбинированное и координированное применение медицинских, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки (переквалификации) индивидуума на оптимум трудоспособности [235]. Одним из средств достижения социальной цели реабилитации является реабилитация медицинская как система медицинских действий, направленных на восстановление функциональной дееспособности человека, нарушенной вследствие болезни, травмы, операции, профессиональных, бытовых, экологических, спортивных или иных патогенных воздействий. Различия между медицинской реабилитацией и лечением сводятся к тому, что лечение больше связывается с острой фазой патологического процесса, а реабилитация – с фазами реконвалесценции и ремиссии; преимущественно функциональной направленностью реабилитации, тогда как лечение имеет цель: провести коррекцию анатомической структуры. Лекарственные и хирургические методы не чужды реабилитации, но последняя главным образом использует физические факторы, как естественные, так и преформированные [240].

По мнению ряда авторов, целью реабилитации больного БА является восстановление его социальной дееспособности путем подбора оптимального лечения, физической тренировки, психотерапии, образования и решения следующих задач: 1) подавление воспалительного процесса в бронхах и достижение клинической

ремиссии; 2) стабилизация и пролонгирование ремиссии; 3) предупреждение рецидивов болезни; 4) ограничение бронхиальной обструкции; 5) улучшение качества жизни больных; 6) увеличение продолжительности жизни [240, 285, 295]. Средства медицинской реабилитации больных БА характеризуются тремя аспектами: медицинским, охватывающим как традиционные, так и в наибольшей мере физический и другие немедикаментозные методы; физическим, включающим способы физической тренировки и корригирующей кинезотерапии, массажа; психологическим, представляющим совокупность методов психотерапии и образования.

Физические методы лечения как методы патогенетической терапии не являются альтернативными по отношению к лекарствам, те и другие взаимно дополняют друг друга в рамках лечебных комплексов [36, 98, 223, 227]. Для преодоления воспалительных и дистрофических процессов в слизистой бронхов, обеспечения оптимальной проходимости и самоочищения легких применяются токи ультравысокой частоты, микроволновая терапия, индуктотермия, ультразвук. С целью неспецифической гипосенсибилизации используют общее и местное ультрафиолетовое облучение, электрофорез кальция, эндоназальный электрофорез, фонофорез гидрокортизона и эуфиллина. Аэрозольные ингаляции сочетают фармакофизеотерапевтическое воздействие с эндобронхиальной санацией [132]. Тепловлажные ингаляции способствуют удалению продуктов воспаления, увлажняют слизистую. Широко применяется ингаляционное введение десенсибилизирующих, противовоспалительных, отхаркивающих, муколитических, бронхолитических средств и фитопрепаратов. Влияние на психоэмоциональную сферу и вегетативную нервную систему обеспечивается психотерапией, процедурами электросна и водолечением [132]. Воздействие микроволнами на область надпочечников повышает их функциональную активность и позволяет снизить дозу гормональных препаратов [40]. Рефлексотерапия в целом нормализует нейрогуморальные нарушения, уменьшает бронхоспазм. В литературе представлено большое количество работ по применению этого метода у больных БА, согласно которым хороший лечебный эффект имеет место приблизительно у половины больных [199]. Под влиянием лечения у больных БА уменьшается степень обструктивных нарушений, снижается количество эозинофилов. Лечебный эффект иглорефлексотерапии при легком течении астмы достигается у 96,3% больных, среднетяжелом – у 91,4%, тяжелом – у 66,7% больных [118].

Важное место в комплексе реабилитационных мероприятий принадлежит лечебной физкультуре, которая способствует сни-

жению бронхо- и вазоконстрикции, улучшению подвижности грудной клетки, диафрагмы, позвоночника, увеличению мышечной силы и общей физической работоспособности, ликвидации застойных явлений в легких, стимуляции тканевого дыхания, формирует правильный стереотип дыхания. В комплексном лечении больных БА в различные фазы заболевания большое значение имеет массаж, являющийся стимулятором естественных защитных сил организма [132].

Одним из методов немедикаментозного лечения БА является разгрузочно-диетическая терапия [223]. Ее положительный эффект состоит в повышении неспецифической резистентности и специфического иммунитета к бактериальной инфекции, подавлении аллергического воспаления, угнетении иммунопатологического компонента патогенеза, стимуляции функции надпочечников, дезинтоксикации, аутолизе патологически измененных клеток тканей, образовании биогенных стимуляторов. Опыт лечения разгрузочно-диетической терапией свидетельствует о его достаточной эффективности. У 90% пациентов были достигнуты хорошие результаты: улучшение функции надпочечников (увеличение в крови 11-ОКС и снижение кортизолрезистентности лимфоцитов), иммунной системы (частота выявления циркулирующих иммунных комплексов в процессе лечения снизилась почти в 4 раза), достоверно улучшились показатели бронхиальной проходимости [102].

Психофизиологическая реабилитация – важный компонент реабилитации больных БА, что определяется ролью психосоматического фактора в генезе заболевания. Психологическое состояние больного БА нередко связано с ощущениями одышки, слабости, повышенной утомляемости, чувства тревоги, депрессии [100]. Эти ощущения могут не иметь прямой связи с объективными нарушениями дыхания, но они нередко становятся определяющими в оценке больным качества жизни и существенно нарушают его социальный статус. Роль психотерапии определяется и тем, что функционирование дыхательной системы осуществляется не только автоматически, но, в отличие от других систем, подчиняется центрально-нервным, волевым влияниям, которые могут становиться объектами волевой регуляции. Ряд исследований показал эффективность индивидуальной, групповой и семейной психотерапии, гипносуггестивной терапии, аутогенной тренировки, в лечении БА. Наилучший эффект был получен при использовании семейной психотерапии с привлечением к лечебному и диагностическому процессу родственников больного. Полная и значительная редукция нервно-психического механизма патогенеза БА в сфере семейных отношений отмечена у 92,1%

больных. Редукция не только в сфере семейной, но и вне семейной активности имела место у 71,1%. Достигнутая редукция, спустя 1 год, сохранялась у 82,9% больных [116, 117, 119].

Таким образом, хроническое течение БА, интенсивность медикаментозной терапии, частота аллергических реакций побуждает к дальнейшему поиску эффективных методов немедикаментозного лечения БА.

### ***3.1.3. Воздействие адаптации к гипобарической гипоксии на течение бронхиальной астмы***

Наряду с хорошо известными методами немедикаментозной терапии, для лечения и реабилитации больных БА применяются методики, основанные на предварительной адаптации организма к воздействию некоторых неблагоприятных факторов окружающей среды.

По данным Е.П. Успенской, при применении прерывистой гипобарической гипоксии удалось достичь хорошего и удовлетворительного лечебного эффекта у 88,3% больных [219]. Установлено, что у детей, больных атопической формой БА, под влиянием адаптации к периодическому действию сопровождается активацией синтеза кортизола.

Под адаптацией понимается приспособление живого организма к постоянно изменяющимся условиям существования во внешней среде, выработанное в процессе эволюции. Адаптация позволяет организму переносить значительные и резкие изменения в окружающей среде, а также перестраивать свои физиологические функции и поведение в соответствии с этими изменениями, иногда и опережая их. Благодаря адаптации поддерживается гомеостаз, отвечающий за циклическое и фазовое течение реакций, компенсацию, регулирование и саморегулирование физиологических функций, динамику взаимозависимости нервных, гуморальных и других компонентов регуляторного процесса [4, 20, 86].

Границы гомеостаза могут быть жесткими и пластичными, меняться в зависимости от индивидуальных, возрастных, половых, социальных, профессиональных и других условий.

В условиях чрезмерных или длительных воздействий неблагоприятных для организма факторов могут наступать значительные отклонения констант от допустимых границ, что приводит к нарушению нормального течения физиологических функций и развитию патологического процесса. При возникновении патологических состояний адаптация играет существенную роль

в развитии различных компенсаторных изменений в организме, защитных механизмов, противодействующих болезни [210, 232].

При этом динамическое равновесие процессов притока и оттока вещества и энергии обеспечивает необходимый уровень стационарного гомеостаза живого организма [210]. Для поддержания гомеостаза живая система использует принцип обратной связи или динамической аутостабилизации, что позволяет организму автоматически выбирать тот режим скоростей обменных реакций, который обеспечивает оптимальный вариант приспособления к внешней среде [4]. Так, при возрастании функциональной активности клетки в ее митохондриях возникает дефицит аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и накапливается аденозиндифосфорная кислота (АДФ) и фосфор, которые в свою очередь ускоряют процесс биосинтеза АТФ в дыхательной цепи [87]. Адаптация клеток и целостного организма условно разделяется на генотипическую и фенотипическую. В результате генотипической адаптации сформировались современные виды животных и растений. Вследствие фенотипической адаптации в ходе индивидуальной жизни организм приобретает отсутствующую ранее устойчивость к определенному фактору внешней среды и таким образом получает возможность жить в условиях, ранее не совместимых с жизнью, решать задачи, ранее не разрешимые [80].

Ф.З. Меерсоном [147–149] было показано, что факторы или новые ситуации окружающей среды сравнительно быстро приводят к формированию функциональных систем, которые могут обеспечить ответную срочную адаптационную реакцию организма на эти требования среды. По мнению автора, для совершенной адаптации само по себе образование функциональной системы оказывается недостаточным – необходимо, чтобы в клетках и органах, образующих такую систему, возникли структурные изменения, фиксирующие систему и увеличивающие ее физиологическую мощность. По концепции Ф.З. Меерсона, ключевым звеном механизма, обеспечивающего этот процесс, и, следовательно, ключевым звеном всех форм фенотипической адаптации является существующая в клетках взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом. Через эту взаимосвязь функциональная нагрузка, вызванная действием факторов среды, приводит к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие, к формированию так называемого структурного следа в системах, специфически ответственных за адаптацию организма к данному конкретному фактору среды. В наибольшей мере при этом увеличивается масса мембранных структур, ответственных за восприятие клеткой управляющих сигналов, ионный транспорт, энерго-

обеспечение, то есть именно те структуры, которые лимитируют функцию клетки в целом. Формирующийся в итоге системный структурный след представляет собой комплекс структурных изменений, обеспечивающих расширение звена, лимитирующего функцию клеток, и тем самым увеличивающий физиологическую мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию; этот «след» составляет основу долговременной фенотипической адаптации. После прекращения действия данного фактора среды на организм активность генетического аппарата в клетках, ответственного за адаптацию системы, довольно резко снижается и происходит исчезновение системного структурного следа, составляющего основу процесса дезадаптации [147–149].

Основой относительной специфичности фенотипической адаптации является тот факт, что системный структурный след, составляющий основу адаптации к определенному фактору, нередко имеет в своем составе компоненты, которые могут повышать резистентность организма к действию других факторов. Так, предварительная адаптация к гипоксии активирует процесс фиксации временных связей, меняет поведение животных в конфликтных ситуациях в выгодном для организма направлении, увеличивает резистентность организма к чрезвычайным раздражителям, галлюциногенам, факторам, вызывающим эпилептиформные судороги, к алкоголю [232]. Адаптация к гипоксии предотвращает наблюдаемую при стрессе активацию перекисного окисления липидов, тормозит в отличие от острой гипоксии развитие некоторых аллергических заболеваний и связанных с ними иммунодефицитных состояний [146].

Многочисленные исследования доказывают эффективность спелеотерапии [181, 217, 223]. Воздействие сухого аэрозоля натрия хлорида, гипобактериальная и гипоаллергенная воздушная среда оказывают секретолитическое, противовоспалительное, бронхолитическое действие, активирует мукоцилиарный транспорт, нормализует осмолярность бронхиального секрета и функциональное состояние клеток слизистой оболочки бронхов. В качестве адаптогенного фактора выступают несколько избыточное атмосферное давление и низкая влажность воздуха. Лечение в условиях соляных пещер приводит к значительному улучшению в течении БА у 80% больных на срок от 6 месяцев до 3 лет; подавляющее большинство смогло существенно снизить или полностью отменить поддерживающую терапию (30% больных прекратили прием стероидов, остальные уменьшили суточную дозировку; 18% больных прекратили ингаляцию бекломета и 19% больных – интала); число госпитализаций на 1 больного в течение последующего

лечению года снизилось с 1,3 до 0,11; число дней временной нетрудоспособности уменьшилось в 5,8 раза [217, 223].

История применения природных факторов, в том числе и горного климата, насчитывает тысячелетия. Первые предположения о возможном благоприятном действии гипоксии на организм были сделаны во второй половине XIX века *П. Бером*. Проводя анализ экспериментов над животными и данных, полученных при барокамерных подъемах с участием людей, он указывал на то, что «поднятие тела на незначительную высоту (не выше 2000 м) сопровождается повышением умственной и мышечной бодрости; обеднение тела кислородом не может достигать при данном разрежении воздуха заметной степени, а между тем, усиленное выделение из организма угольной кислоты, а вероятно, и некоторых продуктов метаморфоза действует как бы очищающим образом на ткани тела. Нельзя отвергать того, что временное переселение на небольшие высоты (например, с терапевтической целью) сопровождается нередко улучшением благосостояния организма» [264].

Работами *Н.Н. Сиротина*, начатыми в 1920-е годы XX века, была показана возможность применения высокогорной адаптации для лечения некоторых заболеваний [212]. В последующем исследовались системные, тканевые и молекулярные механизмы оздоравливающего действия горноклиматической терапии и моделирующей ее гипобарической гипоксии [25, 103, 156, 212, 203, 209]. *Н.Н. Сиротин* предложил метод ступенчатой высокогорной адаптации, под которой автор понимал подъем в горы с остановками на высотах 2000, 3000, 3700, 4300 м над уровнем моря с пребыванием на каждой высоте около недели и более [148].

В исследовании индийских ученых было показано, что среди военных, проходивших службу в условиях высокогорья, заболеваемость ветряной оспой, дизентерией, инфекционным гепатитом, малярией, туберкулезом легких, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, анемией, БА была достоверно более низкой [69].

Полагают, что для больных БА наиболее благоприятно низкое атмосферное давление. Еще в 1970-х годах *А.В. Богова* отметила, что на высокогорье (Памир) БА практически не встречается [35]; что не может быть объяснено сниженным уровнем аллергенов в атмосферном воздухе, так как пациенты с некоторыми формами БА нечувствительны к большинству аэроаллергенов. Многие авторы отмечают значительное облегчение состояния больных БА при их пребывании на высокогорных курортах [267, 272]. Анализ результатов лечения больных БА в условиях адаптации к климату курортов Ялты и Кисловодска выявил улучше-

ние в течении болезни у 90,6% больных, наблюдение за которыми в течение года после санаторного лечения свидетельствует о стойкости положительного эффекта у половины больных [181]. Однако следует отметить, что некоторые авторы получили и противоположные результаты [19].

В высокогорных условиях имеет место целый ряд факторов, оказывающих влияние на физиологическое состояние организма: пониженное атмосферное давление, пониженное парциальное давление кислорода, температура, влажность, высокая интенсивность солнечной радиации, ионизация воздуха. Во всех высокогорных районах понижено барометрическое давление, а следовательно, и парциальное давление кислорода, остальные факторы сильно варьируют [48]. По мнению авторов, возможно, что и другие факторы высокогорья оказывают определенное влияние на физиологические функции организма, однако они играют второстепенную роль.

Главным действующим на организм фактором горного климата является снижение парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) во вдыхаемом воздухе. Реакция организма на гипоксию при пониженном давлении, в первую очередь, проявляется увеличением минутного объема дыхания и кровообращения, а затем запускаются внутриклеточные реакции адаптации, направленные на сохранение энергетического гомеостаза. Установлена тесная связь компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма, с устойчивостью его к разнообразным экстремальным воздействиям. Повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипоксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, в том числе и БА. Кислородный гомеостаз обеспечивается сопряженным функционированием органов внешнего дыхания, кровообращения, гемопоеза, системами биологических барьеров, тканевым дыханием и нейрогуморальными механизмами. Универсальным для всех этапов транспорта показателем кислородного обеспечения организма служит парциальное давление кислорода [3, 7, 87, 86]. Нарушение в деятельности системы транспорта кислорода на любом этапе может быть причиной гипоксии. При гипоксии происходит серия последовательных реакций: снижение уровня АТФ, увеличение концентрации внутриклеточного кальция, активация мембранных фосфолипаз, снижение электрической стабильности мембран, увеличение ионной проницаемости мембран, разобщение тканевого дыхания и фосфорилирования и, как следствие, гибель клеток от недостатка энергии [145, 9].

Накоплены обширные сведения об эффективности различных режимов высокогорной адаптации. Даже непродолжительное (4 дня) пребывание в горах на высоте 3000–4300 м оказалось достаточным для облегчения процесса адаптации [19]. Имеются данные, что устойчивость организма к кислородному голоданию повышается независимо от того, является ли гипоксическое воздействие непрерывным в течение определенного времени или действует периодически [6, 156]. По всей видимости, наиболее эффективной является ступенчатая адаптация к гипоксии [201, 210].

Однако использование горноклиматических условий в комплексе лечебных мероприятий требует длительного отрыва больных от привычной среды пребывания и трудовой деятельности. Показано, что для адаптации к высокогорным условиям с целью лечения и профилактики заболеваний требуется от 30 до 60 дней [157]. К основным недостаткам «горной» гипоксии следует отнести: невозможность строгого дозирования лечебного фактора, не всегда благоприятное влияние на организм комплекса климатогеографических условий гор (солнечной радиации, ультрафиолетовой составляющей спектра). В период срочной адаптации к «горной» гипоксической гипоксии высока вероятность снижения активности антиоксидантных систем в мозге, сердце и печени. Кроме того, в связи с социально-экономической ситуацией в настоящее время не представляется возможным широкий охват санаторно-курортным лечением больных, которым показана профилактика и лечение в условиях высокогорья, что послужило основанием для разработки методик адаптации к гипоксии в искусственно созданных условиях, имитирующих отдельные факторы высокогорья [210].

Гипоксия вызывает сложную перестройку функционирования различных систем организма, которую можно разделить на две большие группы: изменения, направленные на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода, и приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности. В основе этих реакций лежат механизмы, обеспечивающие: 1) достаточное поступление кислорода в организм при его дефиците в окружающей среде; 2) поступление кислорода к жизненно важным органам в условиях гипоксемии; 3) способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении; 4) поддерживать образование АТФ методом субстратного фосфорилирования за счет гликолиза. Согласно концепции *Ф.З. Меерсона* [29, 145] адаптация к гипоксии протекает в несколько стадий и заканчивается формированием нового функционального уровня, который автор называет «системным структурным следом». Первая стадия – срочной адапта-

ции к гипоксии – характеризуется мобилизацией систем, ответственных за транспорт кислорода, развитием неспецифического стресс-синдрома и перестройкой деятельности высших отделов ЦНС. Во второй стадии – переходной адаптации – происходит активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белков в широком круге органов и систем. В это время наблюдается пролиферация клеток эритроидного ряда, увеличение дыхательной поверхности легких, мощности сердечно-сосудистой системы, способности клеток головного мозга более эффективно утилизировать кислород. Третья – устойчивой адаптации – характеризуется завершением формирования нового функционального состояния.

Наиболее важным, по мнению авторов, для состояния адаптации следует считать развивающуюся способность организма утилизировать кислород при низком его парциальном давлении, вырабатывая при этом энергию, необходимую для нормальной жизнедеятельности. Определенное значение имеет установление правильного соотношения между вентиляцией легочной ткани и кровотоком в легких. Важным физиологическим критерием совершенства адаптации к высотной гипоксии является сочетание минимальной легочной вентиляции и максимальной аэробной мощности. Важнейшее значение играет метаболическая перестройка организма, обеспечивающая достаточную выработку энергии в гипоксических условиях [87]. Серии исследований, проведенные *Н.А. Агаджаняном и соавт.* [6, 163], позволили выявить критерии адаптированности организма человека к недостатку кислорода, к которым относятся: стабилизация физиологических реакций организма, ответственных за доставку и обмен газов в тканях; устойчивый высокий уровень максимального потребления кислорода; стабильный уровень нейрогуморальной регуляции, адекватной среде обитания; повышение чувствительности дыхательного центра к углекислоте и снижение к недостатку кислорода; восстановление полноценной физической и умственной работоспособности; повышение устойчивости к экстремальным воздействиям; хронорезистентность; компенсация снижения специфической иммунобиологической резистентности повышением неспецифической резистентности организма к инфекционным заболеваниям; повышение осмотической резистентности эритроцитов и содержания гемоглобина в крови; воспроизведение здорового потомства.

Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние в большей или в меньшей степени охватывает все органы и ткани организма и обеспечивает повышение резистентности ко многим другим факторам.

Адаптация к гипоксии сопровождается увеличением мощности стресс-лимитирующих систем. Этот процесс обеспечивается как центральными регуляторными механизмами, так и механизмами, реализующимися на уровне тканей. По данным *Ф.З. Меерсона* [145, 9], в коре головного мозга в процессе адаптации к гипоксии на 50% возрастает концентрация рибонуклеиновой кислоты и в 2 раза – синтез белка. Эти структурные изменения не только способствуют повышению устойчивости к гипоксии, но и влияют на совершенствование условно-рефлекторной деятельности центральной нервной системы (ЦНС). Показано, что у адаптированных животных острый эмоционально-болевой стресс не вызывал увеличения концентрации норадреналина в миокарде [145]. При адаптации к гипоксии наблюдается значительное увеличение в крови и миокарде простагландина Е и простаглицлина [9]. Одновременно обнаруживается мобилизация опиоидных пептидов. Учитывая, что опиоидные пептиды блокируют адренергические эффекты на уровне мозга, а простагландины – на уровне исполнительных органов, эти реакции существенно снижают неблагоприятное влияние стрессорных воздействий. Противострессорная защита у адаптированных животных проявляется также предотвращением выхода в кровь цитозольных и лизосомальных ферментов, обычно наблюдаемых после тяжелого стресса [5]. Адаптация к гипоксии увеличивает активность холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, которая играет важную роль в окислении холестерина в жирные кислоты [145]. Предварительная адаптация к гипоксии повышает активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и одновременно предупреждает активацию перекисного окисления липидов [9]. Рассмотренные данные свидетельствуют о том, что в процессе адаптации к гипоксии повышается устойчивость организма к стрессорным воздействиям, а также возникают реакции, ограничивающие факторы риска ишемической болезни сердца. Адаптация к периодическому действию высотной гипоксии является мощным фактором, подавляющим аллергические реакции замедленного типа и может быть использована при лечении и реабилитации больных с аллергической патологией, в частности БА [9].

Гипоксия непосредственно действует на гладкую мускулатуру бронхов, устраняя их спазм. Этому способствует также стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов в условиях кислородной недостаточности. Под влиянием гипоксического стимула усиливается мукоцилиарный клиренс, что наряду с дилатацией бронхов облегчает отхождение мокроты. Известно, при сформировавшейся адаптации к гипоксии увеличивается емкость микроциркуляторного русла [14, 15], что обеспечивает улучшение легочной ге-

модинамики. В 1960-х годах такие эффекты связывали со снижением давления в полых органах [24]; для больных БА благоприятный эффект усматривался в снижении гидростатического давления в плевральной полости и улучшении вследствие этого дыхательных функций. Сейчас большое значение придают развитию общего адаптационного синдрома. У пациентов уменьшилось количество приступов удушья, их тяжесть в течение 3 месяцев после курса лечения, повысилась эффективность бронхолитиков. У 2/3 детей приступов удушья за указанный промежуток времени не отмечалось, хотя ранее регистрировались с частотой 1–2 раза в месяц. У 20% детей приступы сохранились с той же частотой, но значительно легче снимались астмапентом или эуфиллином без необходимости госпитализации и внутривенного введения препаратов. И лишь у 8% больных частота и тяжесть приступов остались без изменений [122, 161, 162]. При применении стандартных схем гипобаротерапии Г.Д. Алеманова и соавт. [12] получили эффект у 90,5% пролеченных.

Вышеизложенное показывает эффективность методик адаптационной медицины; нам представляется интересным оценить клиническую и экономическую эффективность реабилитации больных БА методом гипобароадаптации, проходящих лечение в отделении гипобарической терапии и бароклиматической адаптации Республиканского липидного лечебно-диагностического центра метаболической терапии.

### **3.2. Роль обучающих программ в реабилитации больных бронхиальной астмой**

#### **3.2.1. Необходимость обучения больных БА**

Важным фактором, влияющим на эффективность лечения, зачастую является непонимание больным сущности своей патологии, отсутствием навыков самоконтроля, неумением правильно пользоваться лекарствами, неосведомленностью о факторах, влияющих на собственное здоровье [95, 107, 165, 271, 273, 308, 380, 413, 418]. Около 50% больных не следуют предписаниям врача по профилактическому лечению [284]. Невосприимчивость к лечению может выявляться по мониторингованию назначений, подсчету таблеток или измерению уровня лекарства в крови с помощью дневников и опросников. C.S. Rand и соавт. [203] провели исследование среди пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. Всем больным был назначен антихолинэргический препарат в виде дозированного аэрозоля: 2 вдоха 3 раза в сутки. В дозированный аэрозоль

был встроен микропроцессор, регистрирующий количество используемого препарата. Параллельно частота использования лекарства регистрировалась больными в дневниках. Показано, что указанная больными в дневниках частота использования ингалятора выше, чем зарегистрированная датчиком, и только 15% больных использовали ингалятор 2,5 раза и более в сутки.

Многие больные не владеют техникой ингаляций, так из 70 пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение городской клинической больницы № 23 г. Москвы в 2001 г. в связи с обострением заболевания, более 30% не владеют таковой [21], аналогичные данные приводятся и в других исследованиях [423].

С помощью анкетирования, проведенного среди больных БА, был выделен блок проблем, связанных с негативным отношением к применяемым препаратам. Отмечалось нежелание принимать препараты ежедневно, отрицательное отношение к ингаляционным глюкокортикоидам. Негативизм по отношению к лекарственным препаратам не зависел от влияния астмы на качество жизни больного, в равной степени присутствовал у больных с легкой и тяжелой формой БА [351]. А.П. Ребров и Н.А. Кароли отмечают, что 90% обследованных больных постоянно превышали терапевтические дозы  $\beta_2$ -агонистов, высказывали страх перед гормональными препаратами [187]. При БА, как и при другом хроническом заболевании, степень понимания больными важности ежедневной терапии, так же как и раннего лечения обострений, остается низкой [296]. Вследствие этого создаются специальные обучающие программы для больных БА.

### ***3.2.2. Объем необходимой информации и формы обучения пациентов БА***

В настоящее время признается, что пациент, страдающий БА, а также его родственники и другие заинтересованные лица имеют право на полноценную и достоверную информацию любого объема обо всех аспектах заболевания и особенностях течения конкретного случая, за исключением ситуаций, в которых необходимо соблюдение врачебной тайны. Для более удобного восприятия информация должна разделяться по степени сложности [225].

Существует ряд факторов, имеющих отношение к возникновению и развитию БА. Чрезвычайно важными являются такие генетические аспекты, как атопия, однако появляется все больше свидетельств того, что факторы окружающей среды способны привести к дебюту болезни. К увеличению заболеваемости БА имеют отношение возрастающая урбанизация, стиль домашнего

дизайна, воздействие выбросов автомобилей и профессиональных сенсibiliзаторов [154]. Основными факторами, сенсibiliзирующими дыхательные пути и вызывающими начало заболевания, являются ингаляционные и химические агенты внутри и вне жилища, агрессивные воздействия на рабочем месте. Например, в Японии установлено, что в 15% случаев у мужчин астма связана с профессиональным воздействием [329]. Одним из наиболее агрессивных аллергенов является домашняя бытовая пыль, населенная микроклещами [97, 196, 388]. Основными видами домашнего клеща являются клещи-пироглифы *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* и *Euroglyphus mainei*, которые обычно составляют 90% видов клещей домашней пыли в районах умеренного климата [375]. В популяциях, подверженных воздействию высоких концентраций аллергена клеща, установлена связь между симптомами болезни и аллергией к домашнему клещу [356, 358]. Экспозиция воздействия домашнего клеща в первый год жизни коррелирует с дальнейшим развитием астмы [208, 196]. Достаточно часто сенсibiliзирующими факторами выступают аллергены кошки [214], собаки [298], грызунов [344], тараканов [256, 363], плесневых и дрожжевых грибов [365, 378]. Наиболее распространенными внешними аллергенами, вызывающими БА у предрасположенных лиц, является пыльца [269], грибы [350], профессиональные агенты [281]. Факторами риска для развития БА у 4–28% взрослых являются аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты [320, 393]. Причинами, повышающими риск развития болезни, при воздействии причинного фактора, считаются пассивное курение [253, 282, 419], а также внешние поллютанты (индустриальный и фотохимический смог) и поллютанты помещений. Значительное число больных БА в качестве источника стресса, кроме состояния здоровья, указывают материальное положение, экономическую обстановку в регионе, социальную незащищенность [405]. Исходя из того, что исходным пунктом успешного ведения больных БА является контроль над триггерами, пациент должен быть осведомлен о факторах, имеющих отношение к возникновению и развитию БА и поддерживающих болезнь конкретно у него.

В соответствии с программами астма-школ, разработанных в России, медицинский работник должен подробно рассказать больному, что такое БА, какие существуют методы лечения и почему в данном случае предпочтительнее предложенная схема; научить правильно пользоваться ингалятором. Пациент должен быть предупрежден о вреде курения. Необходимо убедить боль-

ного в важности прекращения контакта с аллергенами и агентами (в том числе лекарственными препаратами), способными вызвать приступ астмы. Важно также разработать профилактический режим предупреждения приступов удушья, чтобы больной не чувствовал ограничений в повседневной жизни. Пациент должен знать о том, что БА – хроническое воспалительное заболевание, требующее ежедневного лечения противовоспалительными препаратами. Больного необходимо научить пикфлоуметрии с целью самоконтроля за эффективностью лечения и распознавания ранних признаков обострения [38, 39, 297]. Однако некоторые исследования не подтверждают ведущую роль пикфлоуметрии в самоконтроле болезни пациентами, указывается, что регистрация симптомов болезни и количество используемых симпатомиметиков могут быть альтернативой этому методу [203]. Большое значение придается плану самоконтроля астмы, составленному по принципу цветных зон – «светофора» [38]. Три цвета (а иногда четыре) – зеленый, желтый, красный (и иногда бордовый) обозначают собственно хорошее самочувствие (астма под контролем), начинающееся обострение (астма выходит из под контроля) и тяжелое обострение (астма не контролируется больным). Каждой зоне соответствуют симптомы заболевания и значение пикфлоуметрии. Исследование, проведенное Beasley R. et al. [258], показало, что составление индивидуальных планов для 36 больных БА, основанных на пикфлоуметрии и ежедневном приеме 400 мкг беклометазона дипропионата резко улучшило течение заболевания. При снижении пикфлоуметрии на 30% от потенциально нормального значения больным было рекомендовано удвоение дозы ингаляционных кортикостероидов. При падении ПСВ более чем на 50% больные начинали прием 40 мг преднизолона со снижением по схеме. Если показатель ПСВ был ниже 150–200 л/мин, больные вызывали врача на дом. Спустя 6 месяцев было зарегистрировано как объективное, так и субъективное снижение степени тяжести заболевания, уменьшение количества ночных симптомов, пропущенных рабочих дней и частоты использования оральных глюкокортикостероидов, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания.

Обучение больных астмой должно включать приобретение навыков правильной техники использования ингалятора, спейсера и пикфлоуметра. Больных нужно научить строить и анализировать графики пикфлоуметрии [38, 298]. Во многих исследованиях было показано, что субъективная оценка больных астмой своего состояния часто далека от объективных показателей [332]. Исследование, проведенное в Японии, показало, что больные, у

которых в анамнезе есть тяжелые, угрожающие жизни обострения астмы, имеют сниженное ощущение одышки, в связи с чем особо нуждаются в мониторинговании дыхания с помощью пикфлоуметра [38]. Необходимыми являются знания о правилах противоаллергического режима, группах лекарственных препаратов, их правильном применении, ранних симптомах обострения заболевания, лечении вирусной инфекции. Больных необходимо научить правилам дыхательной гимнастики, физическим упражнениям, полезным при астме, принципам диетотерапии [99, 216].

Обучающие программы создаются для детей, болеющих БА [1, 166, 267, 319, 331, 339, 355, 364, 375], их родителей [27, 81, 173, 187, 245, 247, 254, 261, 266, 262, 274, 283, 304, 307, 333, 345, 352, 354, 349, 382, 395, 415, 423]. Отдельные программы разрабатываются для беременных женщин – астматиков [38], школьных учителей, в классах которых есть дети, болеющие астмой [342, 354, 424].

Существуют различные формы предоставления информации больным БА. Очные формы: астма-школа, астма-день, телефон помощи. И заочные формы: брошюры, буклеты, видеофильмы, интернет-странички.

В настоящее время астма-школы являются основным методом обучения больных БА в европейских странах [202, 206–209]. Наиболее распространены следующие формы: амбулаторная врачебная астма-школа (занятия для амбулаторных больных ведет врач) [44, 51, 52, 75, 174, 182, 214, 352], стационарная врачебная астма-школа (занятия для больных, находящихся в стационаре) [81, 187], сестринская стационарная астма-школа (занятия для стационарных больных проводит медицинская сестра) [266], комбинированная астма-школа (занятия проводят врач и медицинская сестра, возможно обучение как стационарных, так и амбулаторных больных) [333, 349], индивидуальное обучение. Существуют еще некоторые разновидности астма-школ (с привлечением фармацевтов [333], психологов, психотерапевтов [109]), однако они базируются на уже упомянутых выше формах.

Амбулаторная врачебная астма-школа явилась первой формой группового обучения [422]. В России ее методика была тщательно разработана, испытана и опубликована [44]. В 1995–1997 гг. она была основной формой образовательной работы с пациентами. Согласно международным разработкам, школа проходит два раза в неделю в течение приблизительно полутора месяцев. При этом освещается двенадцать тем, в результате чего больной получает необходимые знания по базисным вопросам патологии, методам самоконтроля и самоведения. Группа составляет 12–15 человек, занятия проходят в течение 90 минут.

Основным недостатком указанной формы является продолжительность цикла, при которой некоторым больным трудно посещать все занятия. Кроме того, растянутость уроков по времени иногда приводит к тому, что к концу школы забываются первые занятия, хотя преподаватель и должен постоянно возвращаться к пройденному материалу. Отсутствие индивидуализации обучения также сказывается на продолжительности занятия (много дополнительных вопросов) и на усвоении материала.

Стационарная врачебная астма-школа предназначена для пациентов, находящихся в стационаре [81, 187]. Особенностью ее проведения является то, что преподаватель, как правило, работает врачом отделения или клиники, где пребывает больной. Кроме того, элементы образования в той или иной степени осуществляет и палатный врач. Сказывается и постоянное нахождение пациента на территории лечебного учреждения, что облегчает его посещение занятий. Поэтому в стационарной врачебной астма-школе занятия проводятся в значительно более короткий период времени (1–2 недели), сами уроки могут быть несколько продолжительнее или даже с перерывами, а вопросы больной может задавать не только преподавателю, но и лечащему врачу. Методика этих занятий (как, впрочем, и всех остальных групповых) базируется на тактике проведения обучения в амбулаторной врачебной астма-школе с некоторыми модификациями, дополнениями или сокращениями. Основным недостатком этой формы является кратковременность обучения, а также обучение в условиях «белых халатов», что негативно влияет на создание тесного контакта между преподавателем и пациентом. Кроме того, в стационаре находятся, как правило, больные в обострении, причем степень тяжести состояния их различна. Следует также учесть преимущественно пожилой возраст пациентов, что затрудняет восприятие информации, отсутствие в группе, (как правило), достаточного количества молодых людей, что, как показывает опыт амбулаторных астма-школ, положительно влияет на атмосферу в классе во время проведения занятий. Следует также учитывать, что большинство пожилых больных, госпитализированных по поводу астмы, имеют необратимый обструктивный компонент, что заставляет преподавателя несколько изменить тактику изложения материала [225].

Эффективность сестринской астма-школы в значительной мере зависит от того, в какой форме она проводится и какие цели при этом преследуются. Считается, что медицинская сестра может гораздо легче наладить контакт с пациентом, чем врач, и это тут же сказывается на восприятии информации. Lois A. Maiman et

al. [349] сообщили об уменьшении поступлений больных в реанимационные отделения после обучения, проводившегося медицинскими сестрами, большинство из которых сами страдали астмой. Во многих странах обучением больных преимущественно занимается медсестра, создаются специальные «астма-клиники», в которых она обучает больных БА всех возрастов, хотя некоторые исследования показывают, что результаты выше, когда больных обучает врач. В исследовании, в котором участвовали 100 больных астмой средней и тяжелой степени тяжести, только 25% адекватно воспринимали информацию о болезни от медсестры, в сравнении с 40%, получившими знания от врача [39].

В связи с этим были разработаны программы комбинированного обучения, в которых сочетается обучение с помощью медицинской сестры и врача [225, 333], тем самым обеспечивая достаточную кооперацию больных с образователем, а также глубину преподносимого материала. Медицинская сестра обучала больных технике ингаляций, применению спейсера и пикфлоуметра, противоаллергическому режиму. Обучение проводилось индивидуально, группа состояла из 2–3 человек. В дальнейшем врач читал больным, прошедшим обучение у медсестры, несколько лекций (5–7), преподнося им более глубокие знания. Тематика занятий также базировалась на методических рекомендациях по проведению врачебной астма-школы. В результате выяснилось, что по показателям болезненности эта методика оказалась наиболее эффективной среди форм обучения.

При анализе различных форм предоставления информации больным, было показано, что самым удачным способом обучения является индивидуальная форма, при которой врач, ведущий больного, выделяет время для проведения образовательных мероприятий индивидуально для каждого пациента. При сравнительном анализе эффективности выяснилось, что в результате индивидуального обучения (фактически индивидуального ведения, что включает в себя лечебно-диагностические мероприятия и обучение) снижение количества обострений, госпитализаций, вызовов скорой помощи и т.д. было значительно более заметным, чем при остальных формах обучения [81, 225, 266]. В то же время индивидуальное обучение сталкивается с серьезными организационными трудностями, в первую очередь – отсутствие времени у врача на реализацию образовательной программы. В ряде сообщений отмечаются некоторые преимущества группового обучения перед индивидуальным. В исследовании, проводившемся в клиниках Калифорнии [341], приняли участие 323 больных астмой среднетяжелого и тяжелого течения. Была создана обучаю-

шая программа, основной акцент в которой был сделан на важности медикаментозного (в том числе и противовоспалительного) лечения и контроля окружающей среды (избегать триггеров астмы) как основных способов профилактики ночных приступов астмы. Программа включала: 4–5 занятий с недельным интервалом между ними, длительность одного занятия 45–60 минут в случае индивидуального обучения и 90 минут при обучении в группе, которые проводила медсестра; книгу о БА, написанную для больных с этой патологией и телефонные звонки больных, которые могли обращаться к медицинскому персоналу в любое время. Эта программа применялась при индивидуальном и групповом (группа 4–6 человек) обучении. При сравнении с группами контроля выяснилось, что через 12 месяцев в исследуемых группах достоверно снизилось количество пропущенных из-за астмы рабочих дней, увеличилась физическая активность, улучшились условия окружающей среды (соблюдался противоаллергический режим), улучшилась техника использования ингалятора. Также врачами было отмечено улучшение состояния больных. При сравнении больных, обученных индивидуально и в группе, по всем показателям, кроме количества пропущенных рабочих дней, лидировали больные, обучавшиеся в группе.

Еще одним методом очного обучения больных БА является астма-день [225]. Это многофункциональное мероприятие, помимо образовательной функции, являющееся инструментом побуждения интереса к получению знаний больными. Во время астма-дня административные органы имеют возможность получить представление об актуальности и важности проблемы БА; во многом разрешаются противоречия между системой здравоохранения и пациентами; пациент имеет возможность ознакомиться с новыми способами ингаляционной техники, противоаллергического режима, пикфлоуметрами, спейсерами, приобрести обучающую литературу.

Наибольшее распространение получили две формы астма-дня. Первый из них предназначен для относительно небольшого количества участников (от 50 до 400). Мероприятие представляет собой разговор ведущего с аудиторией. Обычно такая беседа занимает 1,5–2 часа. После нее начинаются ответы на вопросы. Во время астма-дня разворачивается выставка-продажа. Второй формой астма-дня является мероприятие, разворачиваемое для большого количества больных – 500 и более. При этом организуются классы, которые работают по сеансам так, чтобы каждый гость астма-дня мог посетить каждый класс. В последнее время стали появляться тематические астма-дни, посвященные одной проблеме –

например, детские астма-дни, астма-дни, посвященные новым лекарствам, небулайзерной терапии, пикфлоуметрии и т.д.

Составной частью многих образовательных программ является телефон помощи для больных БА [44, 340, 392]. Его задача – информирование всех интересующихся по различным вопросам, связанным с диагностикой, лечением, профилактикой БА, а также по социально-экономическим проблемам болезни. Телефон могут обслуживать как врач, так и средний медицинский персонал (как это делается за рубежом, например, в «asthma telephone help-line» в Великобритании). Признается нерациональным создание телефона для каждой астма-школы или медицинского центра, занимающегося лечением больных БА, так как при этом неизбежно появляется разница в советах и рекомендациях [225].

К заочным методам обучения относятся в первую очередь печатная литература и видеофильмы. Больному бронхиальной астмой, а также его родственникам должна предоставляться литература самой различной формы и содержания, каждая из которых направлена на достижение определенной цели. Информационные листки и брошюры для индивидуального обучения, с помощью которых больной может быстро узнать самую необходимую для него в данный момент информацию. Для более детального ознакомления с проблемой существуют книги, в которых подробно излагается материал, посвященный диагностике, лечению и профилактике БА. К печатной продукции относятся также дневники самоконтроля и планы действий при обострении. Другой, не менее важной, формой печатной продукции являются специализированные периодические издания. Они позволяют больному узнавать самую свежую информацию, касающуюся его заболевания и смежных проблем. Например, журнал для пациентов «Астма и аллергия», издаваемый в России. Видеопродукция наиболее эффективна в тех случаях, когда информация, поданная в тексте, недостаточно хорошо усваивается – техника ингаляций, лечебная гимнастика, закаливание и т.д. Огромным преимуществом печатной и видеопродукции является возможность ее многократного просмотра, то есть более глубокого изучения [38, 225]. В последнее время стали появляться образовательные компьютерные программы и странички в Интернете.

Как очные, так и заочные формы обучения являются неотъемлемыми составными частями, дополняя и обогащая друг друга. Отсутствие одной из форм, несомненно, приведет к понижению эффективности образовательных программ.

### **3.2.3. Эффективность образовательных программ**

Ранние исследования по обучению больных астмой продемонстрировали улучшение знаний больных о своей болезни, но не выявили улучшений в течении заболевания. Надо отметить, что в этих программах обучение больных не было интенсивным [319]. Затем появились публикации об улучшении качества жизни часто госпитализируемых больных астмой после их участия в обучающих программах. Mayo P.H. et al. создали обучающую программу [358] с целью уменьшения числа повторных госпитализаций среди взрослых больных астмой. В исследовании участвовали 107 больных астмой. Программа строилась на индивидуальном обучении больных. Первые два визита больного к врачу длились не менее одного часа каждый, во время которых врач обучал больного технике использования ингалятора, пикфлоуметрии, объяснял необходимость профилактического лечения. Основной упор был сделан на распознавание ранних признаков обострения заболевания и активное лечение в амбулаторных условиях начинающегося обострения. В дальнейшем больной мог посещать врача в любое время, причем каждый визит продолжался не менее 30 минут, а также звонить врачу по телефону. Лечебные программы строились в основном на использовании ингаляционных глюкокортикостероидов. В случае обострения больные самостоятельно использовали преднизолон в таблетках с постепенным снижением дозы на фоне высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. При истечении 12 месяцев у больных исследуемой группы достоверно снизилось число повторных госпитализаций и дней, проведенных в стационаре ( $p < 0,004$  и  $p < 0,02$  соответственно). Таким образом, программа, в которой сочетались интенсивное обучение больных, максимально простой лечебный режим и доступность для больного контакта с врачом и медицинской сестрой в любое время, оказалась высокоэффективной и привела к трехкратному снижению числа госпитализаций. Hindi-Alexander M.S. et al. создали интенсивную обучающую программу для детей, болеющих астмой, и затем, распространив ее также на взрослых больных астмой, сообщили о ее эффективности [316]. Taggard V.S. et al. сообщили о программе, созданной для обучения детей в возрасте 6–12 лет, поступивших в стационар. В программе участвовали 40 детей, болеющих БА. Обучение, проводившееся медицинскими сестрами, включало групповые занятия с детьми, просмотр видеокассет и чтение специальных брошюр. После окончания программы дети отметили появление «чувства контроля над заболеванием». Спустя 15 месяцев родители детей при телефонном опросе отметили сни-

жение числа госпитализаций в отделения интенсивной терапии. Хотя в данном исследовании не было контрольной группы, положительное влияние программы на течение астмы очевидно. Специалисты из Дюссельдорфа создали обучающую программу для стационарных больных БА и оценили ее финансовую эффективность [341]. Обучающая программа состоит из занятий, длящихся 4–5 часов каждое в течение 5 дней. Занятия проводятся в группах численностью 4–6 больных специально обученными медицинскими сестрами. Программа включает базисную информацию об астме, пикфлоуметрию, правила соблюдения противоаллергического режима, правила приема лекарственных препаратов и сведения, как их менять в зависимости от течения заболевания, лечение обострения астмы и присоединившейся вирусной инфекции, самолечение астмы, вызванной физической нагрузкой, и усиление психологической защиты. Основными результатами программы в исследуемой группе больных стали уменьшение частоты приступов БА на 50%, на 53% снизилось число госпитализаций, связанных с астмой, на 27% уменьшилось число пропущенных из-за обострения астмы рабочих дней. Значительных изменений в поддерживающей терапии больных не произошло. Экономический эффект программы составил в течение трех лет 12 850 DM на одного больного. Также в этой программе оценивалось отношение больных к терапии глюкокортикостероидами. До обучения больные демонстрировали резко негативное отношение к терапии гормонами, в том числе ингаляционными, переоценивая риск развития побочных эффектов. Было показано, что участие в программе позволяет снизить негативизм по отношению к гормональному лечению у большого числа больных, причем этот эффект наблюдался год спустя. Bolton et al. также исследовал экономическую эффективность обучающей программы [278]. В контролируемом исследовании участвовал 241 больной астмой. В условиях стационара исследуемая группа больных прошла обучение во время трех специальных занятий, которые проводила специально обученная медсестра. Акцент при обучении был сделан на восприимчивость лекарственных препаратов, методах контроля и профилактики приступов астмы, ожидаемых эффектах от лекарств и их рациональном использовании, релаксирующих упражнениях и отказе от курения. Через 12 месяцев у больных исследуемой группы было достоверно более низкое количество поступлений в отделения интенсивной терапии (16 поступлений на 100 больных по сравнению с 39 на 100 больных у контрольной группы,  $p < 0,0005$ ). Финансовый анализ показал, что затраты 85\$ на обучение одного больного был возмещен 628\$, сэкономленными за счет снижения числа госпита-

лизаций в исследуемой группе больных. Yoon R. et al. постарались создать максимально упрощенную обучающую программу. Она состояла из одного занятия, продолжительностью 2,5–3 часа. Занятие проводилось в группе из 5–8 больных и включало: 40-минутную лекцию на тему, что такое астма, что происходит при приступе астмы, какие факторы могут быть триггерами астмы и антитабачную пропаганду; 20-минутный видеофильм, в котором обсуждались действия и побочные эффекты антиастматической терапии, демонстрировалась правильная техника использования ингалятора и спейсера; индивидуальный тренинг по использованию пикфлоуметра, ингалятора и ведению дневника; 14-минутный видеофильм, в котором обсуждались наиболее трудные вопросы для больных астмой; заключительную часть, в которой составлялся план самоведения с учетом показателей пикфлоуметрии. В течение последующих 10 месяцев наблюдения частота госпитализаций в исследуемой группе снизилась в 7 раз. Также снизились и госпитализации в отделения интенсивной терапии. Разницы в показателях пиковой скорости выдоха, ОФВ<sub>1</sub> и суточных колебаниях показателей пикфлоуметрии до и после обучения получено не было. В исследуемой группе по сравнению с контрольной отмечались более значительное повышение уровня знаний больных о своей болезни и более правильная техника использования дозированных аэрозолей и спейсеров. В работах [206, 207] представлена оригинальная обучающая программа, основанная на индивидуальном образовании больных. В начале обучения больной отвечает на ряд вопросов, касающихся его заболевания. Основное место на индивидуальных занятиях отводится обучению больных контролировать эффективность лечения и умению вести себя во время приступа. Первые этапы обучения составляют от 1,5 до 3 месяцев. Больному предлагается вести дневник. Объективной оценкой состояния пациента считается количество потребляемых симпатомиметиков. После того, как врач убеждается, что больной сознательно относится к своему заболеванию, ему разрешается изменять лечение в рамках рекомендаций врача. Также ежемесячно проводится «круглый стол» для группы больных, получающих индивидуальное обучение. Созданная программа оказалась высокоэффективной, что выразилось в снижении числа госпитализаций, снижении поступлений в реанимационное отделение, уменьшении суточной дозы симпатомиметиков и изменении структуры лечения кортикостероидами. Однако такая программа не позволяет обучить большое число больных астмой, и она продолжается, включая «круглые столы», около года. Результатом применения программы, созданной московскими специалистами [44], явилось

значительное повышение осведомленности больных о своем заболевании и правилах самоконтроля; оказалось, что уровень образованности больного напрямую влияет на параметры болезненности. Если до обучения количество обострений в основной и контрольной группе в расчете на одного больного составляло  $3,72 \pm 0,51$  и  $2,37 \pm 0,5$  соответственно, то спустя год после обучения эти показатели составили  $3,9 \pm 0,38$  и  $4,2 \pm 0,38$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Обучение больных по данной методике позволило снизить общее число госпитализаций в 2,3 раза, количество вызовов скорой медицинской помощи – в 2 раза, число обострений заболевания в – 1,6 раза. Возросло число больных, применяющих пикфлоуметр, спейсер, УЗ-ингалятор, улучшилась техника использования дозированного аэрозоля. В то же время посещение астма-школы достоверно не повлияло на показатели ФВД.

Во многих представленных программах исходно участвует большее количество больных астмой. Отчасти это связано с тем, что часть больных выбывает из процесса обучения в связи с нежеланием в нем участвовать. В различных исследованиях процент оставшихся в обучающей программе больных составляет от 31 до 66 [278, 306]. Было показано, что при персональном приглашении участвовать в программе процент участия был выше, чем если это была общая реклама. Замечено, что больные молодого возраста менее охотно участвуют в обучении [306]. В исследовании Yoon R. et al., 163 больным было предложено участвовать в обучающей программе. Из 120 первоначально согласившихся на участие больных закончил программу только 51 человек. Проведенный анализ показал, что среди групп больных, закончивших обучение и отказавшихся от него, не было различий по таким показателям, как возраст, число предыдущих госпитализаций,  $ОФВ_1$ , тяжесть течения заболевания, знания о болезни и навыки самоконтроля. Подавляющее число больных, закончивших программу, были женщины и некурящие больные [226]. Одним из выводов подобных исследований является то, что небольшое влияние, которое оказывают обучающие программы на тяжесть течения и смертность от астмы, может быть связано с малым числом участников.

БА представляет собой пример многофакторной обусловленности болезни, при которой взаимодействуют многочисленные соматические, психологические и личностные факторы [37]. В работах многих авторов [10, 39, 41, 58] обращается внимание на большую частоту нервно-психических расстройств у больных БА. У некоторых больных нервно-психические факторы, способствуя провокации и фиксации астматических симптомов, глубоко вплетаются в патогенетическую цепь заболевания, что приводит к усу-

гублению их состояния, хронизации болезни. Они могут обусловить развитие нервно-психических расстройств, которые существуют параллельно основному болезненному процессу в виде неврозов, невротических и патологических личностных реакций на болезнь [222]. Продолжительность и необратимость болезни, наличие осложнений, вынужденный отказ от привычной профессиональной деятельности, превращение в объект семейной опеки изменяет психический облик больного. Болезнь, ставшая хронической, становится и составной частью личности, встраивается в нее. Сужается сфера мышления, интересов, все мысли этих людей сопряжены только с болезнью. События, происходящие вокруг, или вообще не интересуют их, или интересуют лишь постольку, поскольку имеют отношение к их состоянию [96, 100]. Интересны работы, посвященные изучению изменений нервно-психического статуса больных БА в рамках образовательной программы в условиях астма-школы [62, 63, 182, 193, 194, 215, 414]. Обследованы 85 больных БА, контрольную группу составили 30 больных, не прошедших курс обучения, идентичных по возрасту и вариантам течения. При анализе субъективной оценки своего здоровья было отмечено, что больше половины больных в обеих группах (соответственно 59,7 и 59,9%) оценили свое здоровье как плохое и очень плохое. Только 7% больных в каждой группе оценивали свое здоровье как хорошее. При проведении теста Л. Ридера стресс высокой степени испытывали почти треть больных в обеих группах. Наиболее значимыми источниками стресса для больных БА в обеих группах были: состояние здоровья (соответственно 51,6 и 56,8 %), материальное положение (30,6 и 33,4%), экологическая обстановка в регионе (30,6 и 29,7%), социальная незащищенность (27,4 и 29,7%). При исследовании через 12 месяцев самооценка здоровья среди больных, прошедших обучение в астма-школе, значительно улучшилась. Только 2,8% были по-прежнему недовольны состоянием своего здоровья; стресс высокой степени испытывали лишь 5,6% больных. Состояние здоровья для больных БА основной группы уже не являлось ведущим источником стресса и оценивалось в 1–2 балла только 8,7% опрошенных (53,3% – в контрольной группе). В другой работе показано [63], что в результате 2-годичной непрерывной базисной терапии и занятий в астма-школе на фоне уменьшения клинических симптомов и улучшения показателей ФВД возросло число пациентов с гармоническим типом отношения к болезни и лечению. Сообщают [182] о достоверном снижении индекса ситуативной тревожности, снижении общего уровня невротизации алекситимичных индивидов после обучения в астма-школе. Очевидно, что необходимо создавать новые

программы, содержание которых и методика были бы лучше адаптированы к аудитории и ситуации в обществе.

Таким образом, программы обучения больных БА заняли свое достойное место в обществе, доказав свою эффективность. В Республике Беларусь активно разворачивается сеть астма-школ, в том числе в Минске, Солигорске, Витебске. Однако в доступной нам отечественной литературе мы не нашли данных об эффективности применения образовательных программ для больных БА в современной экологической и социально-экономической ситуации в нашей стране.

Принимая во внимание, что успех в лечении любой хронической болезни в большей степени зависит от осведомленности пациента о своей патологии и точного следования врачебным рекомендациям, нами предпринята попытка применить образовательные технологии при реабилитации больных БА методом гипобароадаптации и оценить их эффективность.

Таким образом, рост распространенности БА, характер ее течения, интенсивность медикаментозной терапии, рост частоты аллергических реакций побуждает к дальнейшему поиску эффективных методов немедикаментозной терапии БА. В Республике Беларусь начинают внедряться технологии гипобароадаптации, в частности, для реабилитации больных БА. Поэтому представляется необходимым оценить функциональные и метаболические изменения, происходящие в организме больного БА. Зарубежные литературные источники подтверждают необходимость и эффективность применения образовательных технологий в реабилитации больных БА, однако остается открытым вопрос их адаптации к современной социально-экономической и экологической ситуации в стране и их места в реабилитации больных с данной патологией. Гипотеза об эффективности комплексного воздействия гипобарической гипоксии и обучения в астма-школе обоснована и требует клинического подтверждения. Особый интерес представляют немедикаментозные технологии реабилитации.

### ***3.3.1. Дизайн исследования и верификация диагноза бронхиальной астмы***

В данном разделе представлена информация об общем алгоритме проведенных исследований.

Для изучения состояния бронхолегочного аппарата и некоторых метаболических систем у больных БА под влиянием гипобарической гипоксии (ГБТ) и обучения в астма-школе было сформировано две группы пациентов, проходивших курс ГБТ (n=216) (рис. 20).



Рис. 20. Дизайн проведенного исследования.

Примечание: 1 – обозначение группы, 2 – количество обследованных, 3 – проведенное обследование.

I группа больных была разделена на две подгруппы, в зависимости от наличия признаков бронхообструкции, на основании показателей спирографии и пневмотахометрии: подгруппа А – без признаков бронхообструкции, подгруппа В – с бронхообструкцией легкой степени.

II группу составили больные БА, прошедшие курс обучения в астма-школе.

У всех больных оценивали уровень базисных знаний о своей патологии, параметры, характеризующие состояние бронхолегочного аппарата, гематологические и биохимические показатели, клинические показатели по данным амбулаторных карт в течение года до курса ГБТ и года после нее, а также диагностировали тип отношения к болезни.

Исследование выполнялось в период 2000–2003 гг. на базе ГУ «Республиканский липидный лечебно-диагностический центр метаболической терапии» (г. Витебск). В соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 101 от 4 июня 2003 г. указанное учреждение с 10 сентября 2003 г. присоединено к учреждению образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Клинический диагноз бронхиальной астмы был установлен в лечебно-профилактических учреждениях г. Витебска на основании следующих критериев [39, 123, 132]:

1) наличие приступов удушья;

2) отсутствие заболеваний, сопровождающихся бронхоспастическим или бронхообструктивным синдромом (ХОЗЛ, синдромальный бронхоспастический синдром при системных заболеваниях соединительной ткани, трахеобронхиальная дискинезия, ТЭЛА мелких ветвей, кардиальная астма, бронхогенный рак, интерстициальный фиброз легких, бронхолегочной аспергиллез);

3) клинико-аллергологический анамнез (наличие приступов или повторяющихся эпизодов хрипов в грудной клетке; кашля, усиливающегося ночью или при пробуждении; кашель или хрипы после физической нагрузки; сезонность проявления симптоматики; чувство сдавления в грудной клетке сопровождающее ОРЗ; исчезновение симптомов после приема бронхолитических средств);

4) изменение реактивности бронхов, нарушение бронхиальной проводимости по обструктивному типу, выявленное по данным спирографического и пневмотахографического исследования с применением фармакологических проб.

К дополнительным методам верификации диагноза БА относились: 1) результаты аллергологического тестирования: положительные кожные пробы (аппликационные, скарификацион-

ные, внутрикожные) и провокационные тесты (назальный, ингаляционный, конъюнктивальный); 2) рентгенография легких; 3) электрокардиография; 4) эозинофилы и кристаллы Шарко-Лейдена в мокроте; 5) общий анализ крови.

### **3.3.2. Клиническая характеристика обследованных больных**

Под наблюдением находились 230 больных БА. В процессе от дальнейшего участия в исследовании по различным причинам отказались 14 пациентов. Среди лиц, давших согласие на исследование, было 85 мужчин и 131 женщина. Распределение обследованных по возрасту и полу представлено в таблице 36. Из таблицы видно, что среди лиц старше 20 лет преобладали женщины, особенно в группах от 20 до 39 лет и от 40 до 59 лет.

По форме БА обследованные распределились следующим образом. Аллергическая форма БА установлена у 127 больных, неаллергическая – у 41, смешанная – у 48 больных. По степени тяжести течения заболевания преобладали больные со среднетяжелым течением болезни (таблица 37). Средняя продолжительность течения заболевания составила  $5,91 \pm 0,39$  лет.

Таблица 36

#### **Распределение обследованных пациентов в зависимости от возраста и пола**

|                          | М, n (%)  | Ж, n (%)   |
|--------------------------|-----------|------------|
| Все обследованные, n=216 | 85 (39,4) | 131 (60,6) |
| До 19 лет, n=26          | 17 (65,4) | 9 (34,6)   |
| 20–39 лет, n=72          | 30 (41,7) | 42 (58,3)  |
| 40–59 лет, n=106         | 33 (31,1) | 73 (68,9)  |
| 60 и более лет, n=12     | 5 (41,7)  | 7 (58,3)   |

Таблица 37

#### **Распределение обследованных пациентов в зависимости от формы и тяжести течения бронхиальной астмы**

| Форма                   | n (%)      |
|-------------------------|------------|
| аллергическая           | 127 (58,8) |
| неаллергическая         | 41 (18,9)  |
| смешанная               | 48 (22,3)  |
| легкая степень тяжести  | 31 (14,4)  |
| средняя степень тяжести | 173 (80,1) |
| тяжелая степень тяжести | 12 (5,5)   |

Среди обследованных было выделено две группы больных. I группа проходила курс реабилитации методом гипобарической бароадаптации. II группа больных, кроме гипобарической адаптации, участвовала в обучающей программе.

В группы принимали больных с любой формой БА, с отсутствием противопоказаний к проведению сеансов ГБТ; в возрасте от 18 до 70 лет, с любой длительностью заболевания, любым исходным значением объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>), обратимостью бронхиальной обструкции (прирост ОФВ<sub>1</sub> после теста с бронхолитиком не менее 15%) и способностью больного (по мнению образователя) участвовать в образовательной программе, выполнять рекомендации, проводить самоконтроль, давших добровольное согласие на участие в исследовании.

В I группу вошли 112 больных с установленным диагнозом БА: 45 мужчин (40,2%) и 67 женщин (59,8%). По возрасту они были распределены следующим образом: до 19 лет – 6 человек (5,4%); 20–39 лет – 38 человек (33,9%); 40–59 лет – 60 человек (53,6%); 60–70 лет – 8 человек (7,1 %) (таблица 38).

По форме БА преобладали больные аллергической формой – 61 человек (54,4%), 29 человек (25,9%) страдали неаллергической формой БА, 22 (19,7%) – смешанной формой БА. По степени тяжести течения заболевания в I группе преобладали пациенты со средней степенью тяжести течения заболевания – 91 человек (81,3%). Легкое течение БА наблюдалось у 11 больных (9,8%), тяжелое – у 10 (8,9%) пациентов (таблица 39). Средняя продолжительность течения заболевания в I группе составила  $6,37 \pm 0,09$  года.

Таблица 38

**Распределение больных I группы в зависимости от возраста и пола**

| Возраст   | N (%)     |           |
|-----------|-----------|-----------|
|           | мужчины   | женщины   |
| До 19 лет | 3 (50,0)  | 3 (50,0)  |
| 20–39 лет | 14 (36,8) | 24 (63,2) |
| 40–59 лет | 27 (45,0) | 33 (55,0) |
| 60–70 лет | 1 (12,5)  | 7 (87,5)  |

Таблица 39

**Распределение больных I группы в зависимости от формы  
и тяжести течения бронхиальной астмы**

| Форма                   | n (%)     |
|-------------------------|-----------|
| аллергическая           | 61 (54,4) |
| неаллергическая         | 29 (25,9) |
| смешанная               | 22 (19,7) |
| легкая степень тяжести  | 11 (9,8)  |
| средняя степень тяжести | 91 (81,3) |
| тяжелая степень тяжести | 10 (8,9)  |

Внутри I группа была разделена на 2 подгруппы, в зависимости от наличия признаков бронхообструкции, на основании показателей спирографии и пневмотахометрии.

В подгруппу А (без признаков бронхообструкции) вошли 34 человека: 15 мужчин (44,1%) и 19 женщин (55,9%). По возрасту, они были распределены следующим образом: до 19 лет – 2 человека (5,9%); 20–39 лет – 11 человек (32,4%); 40–59 лет – 18 больных БА (52,9%), 60–70 лет – 3 больных (8,8%). 17 человек (50%) страдали аллергической формой БА, 11 (32,3%) – неаллергической и 6 (17,6%) – смешанной формой БА. Средняя продолжительность течения заболевания в подгруппе А составила  $5,86 \pm 0,12$  года.

В подгруппу В вошли 78 больных БА: 30 мужчин (38,5%) и 48 женщин (61,5%) с бронхообструкцией легкой степени. Среди больных этой подгруппы младше 19 лет были 4 человека (5,1%) в возрасте 20–39 лет – 27 человек (34,7%), 40–59 лет – 42 человека (53,8%), 60–70 лет – 5 человек (6,4%). В зависимости от формы БА преобладали больные аллергической формой – 39 человека (50%), 22 человека (28,4%) – неаллергической и 17 человек (21,8%) – смешанной формой БА. Средняя продолжительность течения заболевания в подгруппе В составила  $6,08 \pm 0,11$  (таблица 40). Из таблицы следует, что группы были сопоставимы по демографическим и клиническим критериям.

Таблица 40

**Характеристика обследованных больных подгрупп А и В**

|                     | Подгруппа А<br>n (%) | Подгруппа В<br>n (%) |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Мужчины             | 15 (44,1)            | 30 (38,5)            |
| Женщины             | 19 (55,9)            | 48 (61,5)            |
| Аллергическая форма | 17 (50,0)            | 39 (50,0)            |

|                                                     |           |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Неаллергическая форма                               | 11 (32,3) | 22 (28,4) |
| Смешанная форма                                     | 6 (17,6)  | 17 (21,8) |
| Средняя продолжительность течения заболевания (M+m) | 5,8±0,12  | 6,08±0,11 |

К обучению в астма-школе нами были привлечены 104 больных БА, которые составили II группу.

Во II группе больные были распределены по возрасту следующим образом: моложе 19 лет – 20 человек (19,2%), 20–39 лет – 34 (32,7%), 40–59 лет – 46 (44,2%), 60–70 лет – 4 человека (3,4%). Распределение больных по полу: мужчин было – 40 человек (38,5%), женщин – 64 (61,5%) (таблица 41). Работающие больные составили 80,8%, неработающие – 19,2%.

Таблица 41

**Распределение больных II группы в зависимости от возраста и пола**

| Возраст   | n (%)     |           |
|-----------|-----------|-----------|
|           | мужчины   | женщины   |
| До 19 лет | 14 (35,0) | 6 (9,4)   |
| 20–39 лет | 16 (40,0) | 18 (28,1) |
| 40–59 лет | 6 (15,0)  | 40 (62,5) |
| 60–70 лет | 4 (10,0)  | –         |

Средняя продолжительность заболевания во II группе составила – 5,44±0,69 года. Большинство в группе – работающие женщины в возрасте от 40 до 59 лет. Большая часть больных страдала аллергической формой БА – 66 пациентов, 12 больных – неаллергической. У части больных БА носила смешанный характер (атопическая форма сочеталась с инфекционно-зависимой или аспириновой формой БА). По степени тяжести течения болезни больные распределялись следующим образом: 82 (78,9%) со средней тяжестью течения заболевания, 14 (13,5%) с легким и 8 (7,6%) с тяжелым течением БА (таблица 42).

Таблица 42

**Распределение больных II группы в зависимости от формы и тяжести течения бронхиальной астмы**

| Форма           | n (%)     |
|-----------------|-----------|
| аллергическая   | 66 (63,5) |
| неаллергическая | 12 (11,5) |

Окончание таблицы 42

|           |           |
|-----------|-----------|
| Смешанная | 26 (25,0) |
| легкая    | 14 (13,5) |
| средняя   | 82 (78,9) |
| тяжелая   | 8 (7,6)   |

Некоторые общие сведения о группах I и II приведены в таблице 43, из которой следует, что группы были идентичны по возрасту, полу, характеру течения и форме БА.

Таблица 43

### Характеристика обследованных больных групп I и II

|                                                     | Группа I<br>n (%) | Группа II<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Мужчины                                             | 45 (40,2)         | 40 (38,5)          |
| Женщины                                             | 67 (59,8)         | 64 (61,5)          |
| Аллергическая форма                                 | 61 (54,4)         | 66 (63,5)          |
| Неаллергическая форма                               | 29 (25,9)         | 12 (11,5)          |
| Смешанная форма                                     | 22 (19,7)         | 26 (25,0)          |
| Легкая форма                                        | 11 (9,8)          | 14 (13,5)          |
| Среднетяжелая форма                                 | 91 (81,3)         | 82 (78,9)          |
| Тяжелая форма                                       | 10 (8,9)          | 8 (7,6)            |
| Средняя продолжительность течения заболевания (M+m) | 6,37±0,09         | 5,44±0,69          |
| Общее количество обследованных больных БА           | 112               | 104                |

### 3.4. Функциональные методы исследования

Исследование функции внешнего дыхания с проведением теста с бронхолитиком у больных проводилось при помощи компьютерного спирографа МАС-1 (Республика Беларусь). В качестве бронхолитика использовались селективные бета-2-агонисты (сальбутамол, тербуталин). Перед обследованием за 12 часов отменялись ингаляционные симпатомиметики (за исключением больных с тяжелым течением БА), за 24 часа до обследования отменялись метилксантины. Регистрировались следующие показатели: ЖЕЛ (л и в % от должного), ДО (л и в % от должного), МОД (л и в % от должного), РОвд (л), РОвд (л), ЧД (мин<sup>-1</sup>), ФЖЕЛ (л и в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с и в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (%ФЖЕЛ), индекс Тиффно (% и в % от должного), ПОСвы

(л/с и в % от должного), МОС<sub>25-75</sub> (л/с и в % от должного), МВЛ (л/мин и в % от должного). Тест считался положительным, если коэффициент прироста ОФВ<sub>1</sub> после приема бронхолитика составлял > 15%. Степень отклонения каждого показателя оценивалась согласно таблице «Границы нормы и градации отклонения показателей внешнего дыхания» (по Л.Л. Шику, Н.Н. Канаеву, 1980) [138]. Показатели фиксировались до, после, через 1 месяц, через 6 месяцев и через 1 год после курса гипобарической терапии.

### 3.5. Лабораторные методы исследования

До, во время, после, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 1 год после курса гипобарической терапии определялись гематологические и биохимические показатели. Исследования проведены на базе РЛДЦМТ, где налажена система внутреннего контроля качества, а в период 1998–2003 гг. отделение выявления и коррекции дислипотеинемий входило в Республиканскую систему контроля качества с отличными результатами.

Для биохимических исследований использовали полуавтоматические биохимические анализаторы «Cormay Multi» и диагностические наборы фирмы «Cormay Diana» (Польша); работу проводили в строгом соответствии с инструкциями к биохимическим наборам.

Гематологические исследования проводились с помощью анализатора клеток «CA 620 Medonic» (Швеция).

Определялись показатели, представленные в таблице 44.

Таблица 44

#### Биохимические и гематологические показатели

| Показатель                   | Единицы измерения   | Норма    |
|------------------------------|---------------------|----------|
| Гематологические показатели  |                     |          |
| Эритроциты                   | 10 <sup>12</sup> /л | 3,5–5,5  |
| Лейкоциты                    | 10 <sup>9</sup> /л  | 3,5–10,0 |
| <b>Лейкоцитарная формула</b> |                     |          |
| – базофилы                   | %                   | 0–0,5    |
| – эозинофилы                 | %                   | 3–4      |
| – миелоциты                  | %                   | –        |
| – юные                       | %                   | –        |
| – палочкоядерные             | %                   | 4        |
| – сегментоядерные            | %                   | 63–67    |

|                                 |          |                      |
|---------------------------------|----------|----------------------|
| Лимфоциты                       | %        | 24                   |
| Моноциты                        | %        | 6-8                  |
| Гемоглобин                      | г/л      | 115–165              |
| Скорость оседания эритроцитов   | мм/час   | 2–20                 |
| <b>Биохимические показатели</b> |          |                      |
| Глюкоза                         | ммоль/л  | 4,22–6,11            |
| Мочевина                        | ммоль/л  | 1,7–8,3              |
| Креатинин                       | мкмоль/л | м 44–115,<br>ж 44–97 |
| Общий белок                     | г/л      | 65–85                |
| Билирубин                       | мкмоль/л | до 17                |
| Аспартатаминотрансфераза        | Е/л      | м до 40, ж до 33     |
| Аланинаминотрансфераза          | Е/л      | м до 42, ж до 32     |
| Щелочная фосфатаза              | Е/л      | до 117               |
| Общий холестерин                | ммоль/л  | 3,65–5,2             |
| ХС-ЛПВП                         | ммоль/л  | 0,9–1,90             |
| ХС-ЛПНП                         | ммоль/л  | 1,91–2,6             |
| Триглицериды                    | ммоль/л  | 0,51–1,8             |
| Альбумин                        | г/л      | 38–51                |

### 3.6. Методика проведения курса гипобароадаптации

Реабилитация больных методом гипобароадаптации проводилась в период 2000–2003 гг. в многоместной вакуумной медицинской установке (барокамере) «Урал-Антарес», установленной на базе Республиканского липидного лечебно-диагностического центра метаболической терапии. Барокамера представляет собой цилиндрический корпус, разделенный герметической перегородкой с переходной дверью на 2 отсека – лечебный и переходной шлюз, позволяющий входить и выходить из барокамеры, не нарушая барометрического режима в лечебном отсеке.

Важным является вопрос о режимах проведения ГБТ. Обычно исходят из принципов соответствия начальной высоты пороговому уровню воздействия гипоксии; ступенчатого, постепенного увеличения высоты до значений, при которых эффективно действуют приспособительные механизмы, адекватности временных параметров срокам развития устойчивой адаптации. Установлено, что высоты до 2000 м являются индифферентными

для большинства здоровых людей [67, 156, 162], поэтому в качестве начальной выбирается высота, равная 1500 м. Показано также, что наиболее активные высоты для проведения сеансов ГБТ находятся в диапазоне 3000–4000 м; в пределах этих высот организм эффективно компенсирует действие гипоксии.

Использовали следующую базисную схему курса гипобаротерапии:

- «ступенчатые» подъемы на высоту 1500, 2000, 2500, 3000 и 3500 метров над уровнем моря;
- подъем на «рабочую высоту» 3500 метров, на которой пациенты находятся не менее шестидесяти минут;
- «подъем» и «спуск» осуществляются со скоростью 3–5 метров в секунду;
- после прохождения баросеанса пациенты наблюдаются медицинскими работниками в течение 30–40 минут;
- курс лечения состоит из 20 сеансов.

Противопоказаниями к проведению сеансов ГБТ считали [87]:

- ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь III стадии, пороки и недостаточность сердца;
- нарушения мозгового кровообращения, перенесенные черепно-мозговые травмы;
- обострение хронического и острые воспалительные процессы;
- диффузный пневмосклероз, выраженную эмфизему с явлениями легочной или сердечной недостаточности;
- наличие активных очагов инфекции в организме; обострение хронического тонзиллита, синусита, холецистита и т.п.;
- воспалительные поражения среднего уха и придаточных пазух носа;
- заболевания, сопровождающиеся нарушением проходимости евстахиевых труб;
- беременность; фибромиомы матки с наклонностью к кровотечениям;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- грыжи любой локализации;
- проявления печеночно-почечной недостаточности;
- все нервно-психические заболевания, сопряженные с неправильным поведением больных в ходе лечебного процесса;
- психоэмоциональную неподготовленность и отрицательное отношение к данному методу лечения.

Детальное обследование больных до начала адаптации и после ее завершения осуществлялось совместно с сотрудниками отделения гипобарической терапии и бароклиматической адаптации и соответствующими лабораториями центра.

### 3.7. Проведение астма-школы

#### 3.7.1. Методика проведения и программа астма-школы

Обучение проводилось в «закрытых» группах из 8–10 амбулаторных больных БА в виде астма-школы, состоящей из цикла, включающего 8 семинаров. Занятия проходили в барозале отделения гипобарической терапии и бароклиматической адаптации 2 раза в неделю, перед сеансом баротерапии. Продолжительность каждого занятия – 1 час. Общая продолжительность цикла составила 1 месяц [109, 111, 114, 115, 164].

В основе создания обучающей программы лежал международный опыт, социально-экономические условия в стране, где регистрируется большое количество больных БА, нуждающихся в выработке навыков самоконтроля и самоведения своей болезни. Обучающая программа включала 8 тем, охватывающих основные вопросы, касающиеся профилактики и лечения БА. Занятия проводились в строгой последовательности, обусловленной логическими связями обсуждаемых тем. В процессе обучения пациенты могли задавать вопросы, рассказывать о собственном опыте контроля над заболеванием, используемом лечении и т.д. (таблица 45).

Таблица 45

#### Программа проведения астма-школы

| Номер занятия | Содержание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Занятие 1     | <b>Что такое бронхиальная астма. Как диагностируют бронхиальную астму.</b> Строение бронхолегочной системы. Связь трахеи, бронхов, легких. Ветвление бронхов. Понятие бронхиального дерева. Альвеолы, роль в газообмене. Роль дыхательной мускулатуры. Внутреннее строение бронхов. Роль реснитчатого эпителия. Бронхиальный секрет. Мускулатура бронхов. Патология дыхательных путей при бронхиальной астме. Диагностика бронхиальной астмы. Исследование функции внешнего дыхания. Пикфлоуметрия. Выявление аллергии. |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Занятие 2. | <b>Пусковые механизмы бронхиальной астмы. Аллергия. Как осуществлять контроль над факторами риска или избежать их.</b> Факторы, предрасполагающие к развитию бронхиальной астмы. Наследственность. Атопия. Причинные факторы. Домашняя пыль, тараканий аллерген, плесневые грибки, аллергены животных, пыльца, аспирин, профессиональные аллергены. Факторы, способствующие возникновению астмы. Респираторные инфекции, пищевая аллергия, загрязнение атмосферы, табачный дым. Факторы, обостряющие течение бронхиальной астмы. Аллергия. Контроль над факторами риска. Борьба с домашней пылью и домашними пылевыми клещами. Борьба с плесневыми грибами. Контроль над домашними животными. Как избежать аллергии от пыльцы. Питание. Гипоаллергенная и элиминационная диеты. |
| Занятие 3. | <b>Основные принципы лечения бронхиальной астмы. Лечение бронходилататорами.</b> Симпатомиметики. Антихолинэргические средства. Метилксантины. Препараты пролонгированного действия. Комбинированные препараты. Механизм действия. Взаимозаменяемость. Правила пользования ингалятором. Разновидности ингаляторов. Спейсеры. Ультразвуковой распылитель.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Занятие 4. | <b>Противовоспалительные препараты и стероиды. Ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы.</b> Кромогликат натрия, недокромил натрия. Стероидные противовоспалительные препараты. Механизм действия. Предупреждение осложнений, ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Занятие 5. | <b>Самоконтроль и самоведение при бронхиальной астме. Как справиться с приступом.</b> Пикфлоуметрия. Правила пользования пикфлоуметром. Графики пикфлоуметрии. Система зон «светофора». Ранние признаки обострения. Признаки, говорящие об необходимости госпитализации.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Занятие 6. | <b>Лечение и профилактика вирусной инфекции. Ночная астма. Астма и физическая нагрузка.</b> Борьба с вирусной инфекцией. Отхаркивающие средства. Отхаркивающие сборы. Контроль над ночной астмой и астмой физического усилия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Занятие 7. | <b>Дыхательная гимнастика, физкультура, массаж, нормо- и гипобарическая гипоксия, спелеотерапия, санаторно-курортное лечение.</b> Метод волевого управления дыханием Бутейко. Дыхательная гимнастика Стрельниковой. Тренировка дыхания с помощью создания положительного давления в конце выдоха. Диафрагмальное дыхание. Упражнения Толкачева. Массаж лица и грудной клетки. Закаливание. Методики адаптационной медицины: нормо- и гипобарическая гипоксия, спелеотерапия, санаторно-курортное лечение. |
| Занятие 8. | <b>Астма и определенные ситуации.</b> Астма у школьников. Астма и беременность. Профессиональная астма. Астма и отдых. Астма и хирургические операции. Секс и астма. Гастроэзофагеальный рефлюкс.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### 3.7.2. Оценка эффективности обучения в астма-школе

#### Оценка уровня базисных знаний о своей патологии больных бронхиальной астмой

Для оценки уровня базисных знаний больных о своей болезни использовалась анкета, разработанная с учетом Международных рекомендаций, включающая 3 вида ответов: «да», «нет», «не знаю» [44] (таблицы 46).

Таблица 46

| Вопрос                                                              | Варианты ответов |     |         |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|-----|---------|
|                                                                     | Да               | Нет | Не знаю |
| 1. Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание? |                  |     |         |
| 2. Бронхиальная астма вызывается только аллергическими причинами?   |                  |     |         |
| 3. Если у Вас аллергия на кошку, можно ли заводить собаку?          |                  |     |         |
| 4. Ингаляция интала купирует острый приступ удушья?                 |                  |     |         |
| 5. Интал применяют для профилактического лечения?                   |                  |     |         |
| 6. Беротек и бекотид – препараты одной группы?                      |                  |     |         |

|                                                                                                                                                                       |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 7. В состав дитека входит ингаляционный гормональный препарат?                                                                                                        |  |  |  |
| 8. Ингакорт, бекотид – это ингаляционные гормоны?                                                                                                                     |  |  |  |
| 9. Ингаляционные гормоны применяют для профилактического лечения астмы?                                                                                               |  |  |  |
| 10. Доза ингаляционного гормонального препарата (бекотид, ингакорт) в одном вдохе больше, чем доза гормонального препарата (полькортолон, триамциналон) в 1 таблетке? |  |  |  |
| 11. Нужно ли увеличивать дозу базисной противоастматической терапии при вирусной инфекции?                                                                            |  |  |  |
| 12. Если физическая нагрузка или выход на холодный воздух вызывают приступ удушья, предварительно нужно воспользоваться беротеком или сальбутамолом?                  |  |  |  |
| 13. Яйца, орехи, цитрусовые – высокоаллергенные продукты?                                                                                                             |  |  |  |
| 14. Обливания холодной водой противопоказаны при астме?                                                                                                               |  |  |  |
| 15. Занятия физкультурой противопоказаны при астме?                                                                                                                   |  |  |  |
| 16. При астме лучше заниматься бегом, чем плаванием?                                                                                                                  |  |  |  |
| 17. После использования гормонального ингалятора нужно прополоскать рот и горло водой?                                                                                |  |  |  |
| 18. Антибиотики лечат вирусную инфекцию?                                                                                                                              |  |  |  |
| 19. Теопек, теотард, теодур – препараты одной группы?                                                                                                                 |  |  |  |
| 20. Теопек применяют при ночных приступах астмы?                                                                                                                      |  |  |  |
| 21. Если есть аллергия на домашнюю пыль, нельзя спать на перьевой подушке?                                                                                            |  |  |  |

Анкетирование проводилось до цикла обучения, сразу после цикла обучения и через 12 месяцев. Оценивалось общее число правильных, неправильных ответов и ответов «не знаю».

### 3.8. Диагностика психологического типа отношения к болезни

Для диагностики типа отношения к болезни использовали методику, разработанную в лаборатории клинической психологии научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург) [152]. В этиологии и патогенезе БА большую роль играют факторы психологического порядка. Хроническое течение болезни, вероятность инвалидизации и летального исхода, вынужденная ограниченность в выборе профессиональной деятельности, влияние болезни на семейную жизнь, сферу развлечений и интересов формирует тип реакции на заболевание, психологическое отношение к ней. Можно говорить о влиянии самой болезни на характер реагирования, ее появление, течение, успешность лечения и исход. Однако известно, что уровень знаний пациентов об астме влияет на способность больного управлять заболеванием [23, 24], обеспечивает больного в какой-то мере средствами психологической самозащиты, способствуя восстановлению социального и трудового статуса.

Выделяют тринадцать типов психологического реагирования на заболевание. Типология реагирования на заболевание определяется тремя факторами: 1) природой самого соматического заболевания; 2) типом личности, в котором важнейшую составную часть определяет тип акцентуации характера; 3) отношением к данному заболеванию в том значимом для больного окружении, в той микросоциальной среде, к которой он принадлежит. Типы объединены по блокам. Первый блок включает типы отношения к болезни, при которых социальная адаптация существенно не нарушается: гармоничный, эргопатический и анозогностический. Во второй и третий блок включаются типы реагирования на болезнь, характеризующиеся наличием психической дезадаптации в связи с заболеванием. При этом второй блок включает типы реагирования преимущественно с интрапсихической направленностью (тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический). Эмоционально-аффективная сфера отношений у больных с этими типами реагирования клинически проявляется в дезадаптивном поведении: реакциях по типу раздражительной слабости, тревожности, подавленном, угнетенном состоянии, «уходом» в болезнь, отказе от борьбы – «капитуляции» перед заболеванием. В третий блок входят типы реагирования с интерпсихической направленностью. Этот блок включает сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный и дисфорический. Больные с этими типами отношения к болезни при различных эмоционально-аффективных реакциях на болезнь также характеризуются дезадаптивным поведением, приводящим к нарушению их социального функционирования.

### 3.9. Оценка отдаленных результатов реабилитации

Использовали метод ретроспективного анализа амбулаторных карт больных бронхиальной астмой по месту жительства. Оценивали:

- 1) количество выписанных льготных рецептов;
- 2) число госпитализаций в круглосуточный и дневной стационары;
- 3) число обращений за скорой медицинской помощью.

### 3.10. Состояние бронхолегочного аппарата у обследованных лиц

Воспалительный процесс в дыхательных путях, постоянно имеющий место при БА, и содружественная гиперреактивность бронхов приводят к бронхиальной обструкции. Известны четыре формы обструкции дыхательных путей, возникающие при БА: острый спазм гладких мышц дыхательных путей, хроническое образование вязкого бронхиального секрета, необратимый склеротический процесс в дыхательных путях [91, 223]. Подобная патология находит отражение в показателях функции внешнего дыхания. При обструктивном синдроме могут наблюдаться: увеличение ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ, ДО, при уменьшенных РОвыд, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>(% от ФЖЕЛ), индексе Тиффно, МВЛ, а также ПОСвы.

Метод гипобаротерапии, основанный на адаптации организма к пониженному атмосферному давлению и сниженному содержанию кислорода, относится к технологиям адаптационной медицины, которые получили развитие в Беларуси только в последние несколько лет [42]. Нам представилось интересным оценить динамику состояния бронхолегочного аппарата у больных БА при адаптации к гипоксии в ближайшие и отдаленные сроки после нее, а также эффективность воздействия на нее образовательных технологий.

Пребывание пациентов в условиях высоты 3500 м характеризуется следующей динамикой: в первые 3–5 дней субъективных изменений состояния больные не отмечают. В последующие 3–4 дня имеет место физиологический и психоэмоциональный спад, проявляющийся перепадами настроения, чувством вялости, разбитости. У части больных наступало выраженное обострение в виде усиления кашля, усиленного выделения мокроты. К 10 дню адаптации указанные симптомы исчезают и наступает прогрессирующее улучшение состояния. Пациенты отмечают улучшение сна, повышение настроения и работоспособности, снижение потребности в базисных препаратах [42].

На первом этапе исследований мы изучили динамику спирографических показателей у пациентов с бронхообструкцией (n=30) в условиях равнины и высоты 3000 м над уровнем моря (таблица 46). Лица, у которых в условиях равнины имели место признаки бронхоспазма, на высоте 3000 м над уровнем моря отмечали значительное улучшение состояния, исчезновение одышки, хрипов в легких. Улучшение субъективных признаков подтверждалось данными спирографии. На равнине ЖЕЛ (л) составляла  $3,15 \pm 0,45$ ; ДО (л)  $0,76 \pm 0,09$ ; МОД (л)  $9,77 \pm 0,67$ ; ЧД (1/мин)  $13,86 \pm 1,82$ ; ФЖЕЛ (л)  $3,19 \pm 0,50$ ; ОФВ<sub>1</sub> (л)  $2,01 \pm 0,48$ ; ОФВ<sub>1</sub> (%ФЖЕЛ)  $78,29 \pm 2,66$ ; Индекс Тиффно (%)  $80,86 \pm 5,59$ ; МОС 25 (л/с)  $4,77 \pm 0,78$ ; МОС 50 (л/с)  $3,34 \pm 0,65$ ; МОС 75 (л/с)  $1,86 \pm 0,49$ ; МВЛ (л/мин)  $64,50 \pm 12,61$ . При пребывании на 3000 м над уровнем моря ЖЕЛ (л) составляла  $3,27 \pm 0,49$ ; ДО (л)  $0,93 \pm 0,14$ ; МОД (л)  $14,01 \pm 1,83$ ; ЧД (1/мин)  $15,71 \pm 1,80$ ; ФЖЕЛ (л)  $3,44 \pm 0,43$ ; ОФВ<sub>1</sub> (л)  $3,01 \pm 0,43$ ; ОФВ<sub>1</sub> (%ФЖЕЛ)  $87,14 \pm 3,20$ ; Индекс Тиффно (%)  $96,71 \pm 9,57$ ; МОС 25 (л/с)  $5,45 \pm 0,71$ ; МОС 50 (л/с)  $3,82 \pm 0,67$ ; МОС 75 (л/с)  $2,00 \pm 0,53$ ; МВЛ (л/мин)  $85,00 \pm 16,40$ . Достоверно возрастал объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $78,29 \pm 2,66$  против  $87,14 \pm 3,20\%$ ,  $p < 0,05$ ), индекс Тиффно ( $80,86 \pm 5,59$  против  $96,71 \pm 9,57\%$ ). Последнее может быть объяснено микроклиматическими условиями в барокамере, благоприятными для больных бронхиальной астмой. Ранее было показано [42, 86], что оптимальными климатическими условиями для больных с синдромом бронхоспазма погоднo-климатическими условиями являются низкое барометрическое давление (около 495 мм рт. ст.), пониженная относительная влажность (около 40%), стабильная температура (18°C). Микроклимат в барокамере на высотах более 3000 м над уровнем моря совпадает с этим климатическим оптимумом.

Таблица 46

**Показатели спирографии у лиц с бронхоспазмом при нахождении в барокамере (3000 м над уровнем моря) и вне ее (M±m)**

| Показатель | Лица с бронхоспазмом (n=30) при пребывании: |                         |
|------------|---------------------------------------------|-------------------------|
|            | равнине                                     | 3000 м над уровнем моря |
| ЖЕЛ (л)    | $3,15 \pm 0,45$                             | $3,27 \pm 0,49$         |
| ДО (л)     | $0,76 \pm 0,09$                             | $0,93 \pm 0,14$         |
| МОД (л)    | $9,77 \pm 0,76$                             | $14,01 \pm 1,83^*$      |

|                 |             |             |
|-----------------|-------------|-------------|
| ЧД (1/мин)      | 13,86±1,82  | 15,71±1,80  |
| ФЖЕЛ (л)        | 3,19±0,50   | 3,44±0,43   |
| ОФВ1 (л)        | 2,01±0,48   | 3,01±0,43   |
| ОФВ1 (%ФЖЕЛ)    | 78,29±2,66  | 87,14±3,20* |
| Инд. Тиффно (%) | 80,86±5,59  | 96,71±9,57  |
| МОС 25 (л/с)    | 4,77±0,78   | 5,45±0,71   |
| МОС 50 (л/с)    | 3,34±0,65   | 3,82±0,67   |
| МОС 75 (л/с)    | 1,86±0,49   | 2,00±0,53   |
| МВЛ (л/мин)     | 64,50±12,61 | 85,00±16,40 |

Примечание: \*  $p < 0,05$ .

Среди пациентов I группы была выделена подгруппа больных (А) ( $n=34$ ), показатели состояния бронхолегочного аппарата которых к моменту курса ГБТ были в пределах нормы и условной нормы (по Н.Н. Канаеву, Л.Л. Шку, 1980), и составляли: ЖЕЛ (л) –  $3,98 \pm 0,32$  ( $94,59 \pm 2,46$  в % от должного), ДО (л) –  $0,88 \pm 0,11$  ( $91,18 \pm 3,07$  в % от должного), МОД (л) –  $10,56 \pm 1,93$  ( $102,41 \pm 4,48$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,48 \pm 0,12$ , РОвд (л) –  $1,62 \pm 0,12$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $12,00 \pm 2,60$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,82 \pm 0,37$  ( $85,31 \pm 2,82$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(л/с) –  $3,40 \pm 0,30$  ( $87,47 \pm 3,09$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (% от ФЖЕЛ) –  $90,17 \pm 1,66$ , индекс Тиффно (%) –  $85,17 \pm 1,61$  ( $83,06 \pm 2,78$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $6,74 \pm 0,46$  ( $84,15 \pm 2,33$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $5,79 \pm 0,39$  ( $75,29 \pm 2,65$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $4,44 \pm 0,36$  ( $62,76 \pm 3,51$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $2,70 \pm 0,24$  ( $82,06 \pm 2,78$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $116,00 \pm 10,17$  ( $82,06 \pm 2,15$  в % от должного).

После курса ГБТ показатели спирографии выглядели следующим образом: ЖЕЛ (л) –  $3,90 \pm 0,47$  ( $92,36 \pm 1,78$  в % от должного), ДО (л) –  $0,91 \pm 0,18$  ( $92,74 \pm 2,74$  в % от должного), МОД (л) –  $12,17 \pm 2,91$  ( $105,13 \pm 3,96$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,31 \pm 0,03$ , РОвд (л) –  $1,68 \pm 0,04$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $13,33 \pm 2,58$ , ФЖЕЛ(л) –  $3,74 \pm 0,53$  ( $83,21 \pm 2,67$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(л/с) –  $3,36 \pm 0,48$  ( $86,15 \pm 3,24$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $90,17 \pm 1,89$ , индекс Тиффно (%) –  $85,33 \pm 2,88$  ( $83,32 \pm 2,63$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $6,68 \pm 0,12$  ( $83,93 \pm 2,48$  в % от должного,  $p < 0,01$ ), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $6,15 \pm 0,59$  ( $77,13 \pm 2,48$  в % от должного), МОС<sub>50</sub>

(л/с) –  $4,67 \pm 0,60$  ( $64,21 \pm 3,14$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $2,65 \pm 0,45$  ( $56,42 \pm 2,07$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $121,33 \pm 15,72$  ( $89,21 \pm 2,41$  в % от должного).

Через месяц после курса ГБТ у пациентов подгруппы А регистрировались следующие показатели состояния бронхолегочного аппарата: ЖЕЛ (л) –  $3,94 \pm 0,41$  ( $93,89 \pm 2,04$  в % от должного), ДО (л) –  $0,86 \pm 0,13$  ( $89,24 \pm 2,67$  в % от должного), МОД (л) –  $10,82 \pm 2,07$  ( $103,14 \pm 3,75$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,44 \pm 0,07$ , РОвд (л) –  $1,64 \pm 0,13$ , ЧД (мин<sup>-1</sup>) –  $12,56 \pm 2,42$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,97 \pm 0,46$  ( $83,96 \pm 2,18$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $3,38 \pm 0,34$  ( $87,13 \pm 3,11$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $89,18 \pm 1,96$ , индекс Тиффно (%) –  $86,77 \pm 2,44$  ( $85,18 \pm 2,56$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $6,75 \pm 0,38$  ( $84,92 \pm 2,14$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $6,01 \pm 0,47$  ( $76,54 \pm 2,32$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $4,57 \pm 0,52$  ( $63,18 \pm 3,27$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $2,71 \pm 0,26$  ( $59,12 \pm 1,96$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $118,07 \pm 10,31$  ( $84,41 \pm 3,71$  в % от должного).

Спустя 6 месяцев после курса ГБТ показатели состояния бронхолегочного аппарата больных подгруппы А выглядели следующим образом: ЖЕЛ (л) –  $3,96 \pm 0,48$  ( $94,12 \pm 2,21$  в % от должного), ДО (л) –  $0,89 \pm 0,16$  ( $91,72 \pm 2,64$  в % от должного), МОД (л) –  $10,48 \pm 1,96$  ( $156,53 \pm 12,03$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,42 \pm 0,09$ , РОвд (л) –  $1,65 \pm 0,11$ , ЧД (мин<sup>-1</sup>) –  $11,78 \pm 1,94$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,84 \pm 0,68$  ( $86,21 \pm 3,14$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $3,42 \pm 0,36$  ( $89,04 \pm 2,76$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $89,06 \pm 1,74$ , индекс Тиффно (%) –  $86,36 \pm 2,48$  ( $84,28 \pm 3,11$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $6,78 \pm 0,24$  ( $86,63 \pm 2,46$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $6,04 \pm 0,38$  ( $76,98 \pm 2,44$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $4,61 \pm 0,68$  ( $63,56 \pm 3,08$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $2,73 \pm 0,31$  ( $59,84 \pm 2,02$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $114,18 \pm 7,63$  ( $80,44 \pm 2,46$  в % от должного).

По истечении года после курса ГБТ, ЖЕЛ (л) составила –  $4,02 \pm 0,28$  ( $96,02 \pm 2,64$  в % от должного), ДО (л) –  $0,92 \pm 0,09$  ( $92,89 \pm 2,74$  в % от должного), МОД (л) –  $11,66 \pm 2,14$  ( $104,22 \pm 4,01$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,40 \pm 0,08$ , РОвд (л) –  $1,70 \pm 0,12$ , ЧД (мин<sup>-1</sup>) –  $12,67 \pm 2,34$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,91 \pm 0,34$  ( $87,48 \pm 0,34$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $3,44 \pm 0,28$  ( $89,74 \pm 3,11$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $87,98 \pm 1,72$ , индекс Тиффно (%) –  $85,57 \pm 1,96$  ( $83,26 \pm 2,44$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $6,74 \pm 0,44$  ( $84,15 \pm 2,17$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $6,12 \pm 0,33$  ( $77,01 \pm 2,38$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $4,78 \pm 0,36$  ( $65,14 \pm 3,18$  в % от

должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $2,73 \pm 0,33$  ( $59,84 \pm 2,01$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $117,71 \pm 10,14$  ( $84,32 \pm 2,65$  в % от должного).

Из таблицы 47 видно, что в течение всего периода наблюдения показатели функции внешнего дыхания пациентов подгруппы А достоверно не изменялись и находились в границах нормы и условной нормы. Это позволяет предположить, что адаптация к гипобарической гипоксии поддерживает состояние ремиссии у больных БА.

Оставшиеся 78 пациентов составили подгруппу В. Показатели, характеризующие состояние бронхолегочного аппарата, которых до курса ГБТ находились в пределах умеренных изменений по обструктивному типу и выглядели следующим образом: ЖЕЛ (л) –  $2,75 \pm 0,45$  ( $87,16 \pm 1,56$  в % от должного), ДО (л) –  $0,76 \pm 0,09$  ( $91,21 \pm 1,71$  в % от должного), МОД (л) –  $10,56 \pm 0,76$  ( $94,72 \pm 2,12$  в % от должного), РОвыд (л) –  $0,72 \pm 0,06$ , РОвд (л) –  $1,27 \pm 0,08$ , ЧД (мин<sup>-1</sup>) –  $13,86 \pm 1,82$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,60 \pm 0,18$  ( $74,14 \pm 2,10$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,07 \pm 0,13$  ( $72,08 \pm 2,14$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $64,30 \pm 1,66$ , индекс Тиффно (%) –  $76,36 \pm 2,61$  ( $70,21 \pm 1,28$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $4,71 \pm 0,16$  ( $70,13 \pm 1,31$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,77 \pm 0,78$  ( $71,21 \pm 2,24$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,40 \pm 0,20$  ( $73,42 \pm 2,03$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,86 \pm 0,49$  ( $90,67 \pm 2,73$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $73,00 \pm 5,21$  ( $77,68 \pm 1,36$  в % от должного).

После ГБТ показатели функции внешнего дыхания больных подгруппы В достоверно не изменились: ЖЕЛ (л) –  $2,96 \pm 0,09$  ( $89,78 \pm 1,62$  в % от должного), ДО (л) –  $0,82 \pm 0,03$  ( $94,51 \pm 3,14$  в % от должного), МОД (л) –  $10,09 \pm 0,61$  ( $92,13 \pm 0,76$  в % от должного), РОвыд (л) –  $0,81 \pm 0,04$ , РОвд (л) –  $1,36 \pm 0,05$ , ЧД (мин<sup>-1</sup>) –  $12,31 \pm 0,57$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,86 \pm 0,16$  ( $78,03 \pm 2,14$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,14 \pm 0,07$  ( $71,65 \pm 0,94$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $76,82 \pm 1,42$ , индекс Тиффно (%) –  $72,29 \pm 2,19$  ( $68,21 \pm 1,48$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $4,89 \pm 0,10$  ( $79,01 \pm 2,16$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,54 \pm 0,11$  ( $66,14 \pm 1,49$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,18 \pm 0,09$  ( $49,38 \pm 1,72$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,49 \pm 0,07$  ( $86,92 \pm 2,62$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $79,77 \pm 2,12$  ( $81,01 \pm 1,17$  в % от должного). Субъективно пациенты отмечали значительное улучшение состояния, исчезновение одышки, снижение потребности в базисной терапии.

Таблица 47

Динамика показателей состояния бронхолегочного аппарата лиц подгруппы А ( $M \pm m$ )

| Показатель               | До ГБТ             |                   | После ГБТ          |                   |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                          | Абс.               | %                 | Абс.               | %                 |
| ЖЕЛ, л                   | 3,98 $\pm$ 0,32    | 94,59 $\pm$ 2,46  | 3,90 $\pm$ 0,47    | 92,36 $\pm$ 1,78  |
| ДО, л                    | 0,88 $\pm$ 0,11    | 91,18 $\pm$ 3,07  | 0,91 $\pm$ 0,18    | 92,74 $\pm$ 4,47  |
| МОД, л                   | 10,56 $\pm$ 1,93   | 102,41 $\pm$ 4,48 | 12,17 $\pm$ 2,91   | 105,13 $\pm$ 3,96 |
| РОВЫ, л                  | 1,48 $\pm$ 0,12    | –                 | 1,31 $\pm$ 0,03    | –                 |
| РОВД, л                  | 1,62 $\pm$ 0,12    | –                 | 1,68 $\pm$ 0,04    | –                 |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>    | 12,00 $\pm$ 2,60   | –                 | 13,33 $\pm$ 2,58   | –                 |
| ФЖЕЛ, л                  | 3,82 $\pm$ 0,37    | 85,31 $\pm$ 2,82  | 3,74 $\pm$ 0,53    | 83,21 $\pm$ 2,67  |
| ОФВ <sub>1</sub> , л/с   | 3,40 $\pm$ 0,30    | 87,47 $\pm$ 3,09  | 3,36 $\pm$ 0,48    | 86,15 $\pm$ 3,24  |
| ОФВ <sub>1</sub> (%ФЖЕЛ) | 90,17 $\pm$ 1,66   | –                 | 91,17 $\pm$ 1,89   | –                 |
| Индекс Тиффно, %         | 85,17 $\pm$ 1,61   | 83,06 $\pm$ 2,78  | 85,33 $\pm$ 2,88   | 83,32 $\pm$ 2,63  |
| ПОСВЫ, л/с               | 6,74 $\pm$ 0,46    | 84,15 $\pm$ 2,33  | 6,68 $\pm$ 0,12    | 83,93 $\pm$ 2,48  |
| МОС, л/с                 |                    |                   |                    |                   |
| 25%                      | 5,79 $\pm$ 0,39    | 75,29 $\pm$ 2,65  | 6,15 $\pm$ 0,59    | 77,13 $\pm$ 2,48  |
| 50%                      | 4,44 $\pm$ 0,36    | 62,76 $\pm$ 3,51  | 4,67 $\pm$ 0,60    | 64,21 $\pm$ 3,14  |
| 75%                      | 2,70 $\pm$ 0,24    | 58,03 $\pm$ 2,78  | 2,65 $\pm$ 0,45    | 56,42 $\pm$ 2,07  |
| МВЛ, л/м                 | 116,00 $\pm$ 10,17 | 82,06 $\pm$ 2,15  | 112,33 $\pm$ 15,72 | 89,21 $\pm$ 2,41  |

Окончание таблицы 47

| Показатель                   | 1 мес. после ГБТ   |                   | 6 мес. после ГБТ  |                   | 1 год после ГБТ  |                   |
|------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                              | Абс.               | %                 | Абс.              | %                 | Абс.             | %                 |
| ЖЕЛ, л                       | 3,94 $\pm$ 0,41    | 93,89 $\pm$ 2,04  | 3,96 $\pm$ 2,21   | 94,12 $\pm$ 2,21  | 4,02 $\pm$ 0,28  | 96,02 $\pm$ 2,63  |
| ДО, л                        | 0,86 $\pm$ 0,13    | 89,24 $\pm$ 2,67  | 0,89 $\pm$ 2,64   | 91,72 $\pm$ 2,64  | 0,92 $\pm$ 0,09  | 92,89 $\pm$ 2,76  |
| МОД, л                       | 10,82 $\pm$ 2,07   | 103,14 $\pm$ 3,75 | 10,48 $\pm$ 4,87  | 100,16 $\pm$ 4,87 | 11,66 $\pm$ 2,14 | 104,22 $\pm$ 4,03 |
| РОВЫ, л                      | 1,44 $\pm$ 0,07    | –                 | 1,42 $\pm$ 0,09   | –                 | 1,40 $\pm$ 0,08  | –                 |
| РОВД, л                      | 1,64 $\pm$ 0,13    | –                 | 1,65 $\pm$ 0,11   | –                 | 1,70 $\pm$ 0,12  | –                 |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>        | 12,56 $\pm$ 2,42   | –                 | 11,78 $\pm$ 1,94  | –                 | 12,67 $\pm$ 2,34 | –                 |
| ФЖЕЛ, л                      | 3,79 $\pm$ 0,46    | 83,96 $\pm$ 2,18  | 3,84 $\pm$ 3,14   | 86,21 $\pm$ 3,14  | 3,91 $\pm$ 0,34  | 87,48 $\pm$ 3,51  |
| ОФВ <sub>1</sub> , л/с       | 3,38 $\pm$ 0,34    | 87,13 $\pm$ 3,11  | 3,42 $\pm$ 2,76   | 89,04 $\pm$ 2,76  | 3,44 $\pm$ 0,28  | 89,74 $\pm$ 3,12  |
| ОФВ <sub>1</sub><br>(% ФЖЕЛ) | 89,18 $\pm$ 1,96   | –                 | 89,06 $\pm$ 1,74  | –                 | 87,98 $\pm$ 1,72 | –                 |
| Индекс<br>Тиффно, %          | 86,77 $\pm$ 2,44   | 85,18 $\pm$ 2,56  | 86,36 $\pm$ 2,48  | 84,28 $\pm$ 3,11  | 85,57 $\pm$ 1,96 | 83,26 $\pm$ 2,41  |
| ПОСВЫ, л/с                   | 6,75 $\pm$ 0,38    | 84,92 $\pm$ 2,14  | 6,78 $\pm$ 0,24   | 84,63 $\pm$ 2,46  | 6,74 $\pm$ 0,44  | 84,15 $\pm$ 2,14  |
| МОС, л/с                     |                    |                   |                   |                   |                  |                   |
| 25%                          | 6,01 $\pm$ 0,47    | 76,54 $\pm$ 2,32  | 6,04 $\pm$ 0,38   | 76,98 $\pm$ 2,44  | 6,12 $\pm$ 0,33  | 77,01 $\pm$ 2,34  |
| 50%                          | 4,57 $\pm$ 0,52    | 63,18 $\pm$ 3,27  | 4,61 $\pm$ 0,68   | 63,56 $\pm$ 3,08  | 4,78 $\pm$ 0,36  | 65,14 $\pm$ 3,12  |
| 75%                          | 2,71 $\pm$ 0,26    | 59,12 $\pm$ 1,96  | 2,73 $\pm$ 0,31   | 59,84 $\pm$ 2,02  | 2,73 $\pm$       | 59,84 $\pm$ 2,01  |
| МВЛ, л/м                     | 118,07 $\pm$ 10,31 | 84,41 $\pm$ 3,71  | 114,18 $\pm$ 7,63 | 80,44 $\pm$ 2,46  | 117,71 $\pm$     | 84,32 $\pm$ 2,62  |

Примечание: n=34.

Таблица 48

Динамика показателей состояния бронхолегочного аппарата лиц подгруппы В (М $\pm$ м)

| Показатель               | До ГБТ           |                  | После ГБТ        |                   |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                          | Абс.             | %                | Абс.             | %                 |
| ЖЕЛ, л                   | 2,75 $\pm$ 0,45  | 87,16 $\pm$ 1,56 | 2,96 $\pm$ 0,09  | 89,78 $\pm$ 1,62  |
| ДО, л                    | 0,76 $\pm$ 0,09  | 91,21 $\pm$ 1,71 | 0,82 $\pm$ 0,03  | 94,51 $\pm$ 94,51 |
| МОД, л                   | 10,56 $\pm$ 0,76 | 94,72 $\pm$ 2,12 | 10,09 $\pm$ 0,61 | 92,13 $\pm$ 0,76  |
| РОВЫ, л                  | 0,72 $\pm$ 0,06  | –                | 0,81 $\pm$ 0,04  | –                 |
| РОВд, л                  | 1,27 $\pm$ 0,08  | –                | 1,36 $\pm$ 0,05  | –                 |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>    | 13,86 $\pm$ 1,82 | –                | 12,31 $\pm$ 0,57 | –                 |
| ФЖЕЛ, л                  | 2,60 $\pm$ 0,18  | 74,14 $\pm$ 2,10 | 2,86 $\pm$ 0,16  | 78,03 $\pm$ 2,14  |
| ОФВ <sub>1</sub> , л/с   | 2,07 $\pm$ 0,13  | 72,08 $\pm$ 2,14 | 2,14 $\pm$ 0,07  | 71,65 $\pm$ 0,94  |
| ОФВ <sub>1</sub> (%ФЖЕЛ) | 64,30 $\pm$ 1,66 |                  | 70,82 $\pm$ 1,42 |                   |
| Индекс Тиффно, %         | 76,36 $\pm$ 2,61 | 70,21 $\pm$ 1,28 | 72,29 $\pm$ 2,19 | 68,21 $\pm$ 1,48  |
| ПОСВЫ, л/с               | 4,71 $\pm$ 0,16  | 70,13 $\pm$ 1,31 | 4,89 $\pm$ 0,10  | 79,01 $\pm$ 2,16  |
| МОС, л/с                 |                  |                  |                  |                   |
| 25%                      | 4,77 $\pm$ 0,78  | 71,21 $\pm$ 2,24 | 4,54 $\pm$ 0,11  | 66,14 $\pm$ 1,49  |
| 50%                      | 2,40 $\pm$ 0,20  | 73,42 $\pm$ 2,03 | 2,18 $\pm$ 0,09  | 68,38 $\pm$ 1,72  |
| 75%                      | 1,86 $\pm$ 0,49  | 90,67 $\pm$ 2,73 | 1,49 $\pm$ 0,07  | 86,92 $\pm$ 2,62  |
| МВЛ, л/м                 | 73,00 $\pm$ 5,21 | 77,68 $\pm$ 1,36 | 79,77 $\pm$ 2,12 | 81,01 $\pm$ 1,17  |

| Показатель                  | 1 мес. после ГБТ |             | 6 мес. после ГБТ |             | 1 год после ГБТ |            |
|-----------------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|-----------------|------------|
|                             | Абс.             | %           | Абс.             | %           | Абс.            | %          |
| ЖЕЛ, л                      | 3,27±0,49        | 94,31±1,13  | 3,31±0,09        | 97,39±0,99* | 2,86±0,14       | 88,13±1,48 |
| ДО, л                       | 0,93±0,14        | 96,01±2,40  | 0,84±0,04        | 94,68±3,10  | 0,84±0,21       | 94,68±3,10 |
| МОД, л                      | 12,29±0,17       | 106,63±6,54 | 10,65±0,22       | 96,04±3,41  | 10,93±0,31      | 98,12±4,21 |
| РОВЫ, л                     | 0,93±0,09        | —           | 0,96±0,06        | —           | 0,90±0,04       | —          |
| РОВД, л                     | 1,38±0,03        | —           | 1,51±0,09        | —           | 1,21±0,08       | —          |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>       | 13,33±0,25       | —           | 12,67±0,14       | —           | 13,01±0,22      | —          |
| ФЖЕЛ, л                     | 3,44±0,43        | 85,17±3,89* | 3,48±0,03        | 87,14±2,52* | 2,92±0,08       | 80,01±2,90 |
| ОФВ <sub>1</sub> , л/с      | 3,01±0,44        | 84,42±1,45* | 3,13±0,03        | 89,36±1,59* | 2,31±0,22       | 75,33±1,32 |
| ОФВ <sub>1</sub><br>(%ФЖЕЛ) | 87,52±3,20*      | —           | 89,94±0,67*      | —           | 75,11±1,04      | —          |
| Индекс<br>Тиффно, %         | 89,44±4,13       | 78,52±2,36  | 94,56±0,61       | 86,65±1,53* | 80,77±1,21      | 76,32±1,51 |
| ПОСВЫ, л/с                  | 5,06±0,10        | 81,08±1,28* | 5,21±0,02        | 84,36±1,23* | 4,70±0,12       | 76,02±3,61 |
| МОС, л/с                    |                  |             |                  |             |                 |            |
| 25%                         | 4,30±0,11        | 62,51±1,93  | 4,29±0,03        | 61,04±1,88  | 4,32±0,12       | 62,68±2,18 |
| 50%                         | 2,55±0,08        | 74,62±1,76  | 2,49±0,13        | 72,86±1,64  | 2,61±0,07       | 76,30±1,72 |
| 75%                         | 1,35±0,05        | 82,26±2,66  | 1,83±0,03        | 88,52±2,51  | 1,74±0,08       | 84,21±1,92 |
| МВЛ, л/м                    | 79,86±2,22       | 81,46±1,51  | 84,86±1,16       | 92,62±1,71* | 78,36±2,72      | 80,88±1,81 |

Примечание: n=78, \*p<0,05.

Через месяц после ГБТ, ЖЕЛ (л) составила –  $3,27 \pm 0,49$  ( $94,31 \pm 1,13$  в % от должного), ДО (л) –  $0,93 \pm 0,14$  ( $96,01 \pm 2,40$  в % от должного), МОД (л) –  $12,29 \pm 0,17$  ( $106,63 \pm 6,54$  в % от должного), РОВЫД (л) –  $0,93 \pm 0,09$ , РОВД (л) –  $1,38 \pm 0,03$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $13,33 \pm 0,25$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,44 \pm 0,43$  ( $85,17 \pm 3,89$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $3,01 \pm 0,44$  ( $84,42 \pm 1,45$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $87,52 \pm 3,20$ , индекс Тиффно (%) –  $89,44 \pm 4,13$  ( $78,52 \pm 2,36$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $5,06 \pm 0,10$  ( $81,08 \pm 1,28$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,30 \pm 0,11$  ( $62,51 \pm 1,93$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,55 \pm 0,08$  ( $74,62 \pm 1,76$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,35 \pm 0,05$  ( $82,26 \pm 2,66$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $79,86 \pm 2,22$  ( $81,46 \pm 1,51$  в % от должного).

Таким образом, произошло достоверное увеличение ФЖЕЛ ( $85,17 \pm 3,89$  в % от должного по сравнению с исходными  $74,12 \pm 2,10$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $84,42 \pm 1,45$  в % от должного по сравнению с  $72,08 \pm 2,14$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) ( $87,52 \pm 3,20$  в % от должного в сравнении с  $64,30 \pm 1,66$ ,  $p < 0,01$ ), ПОСвы ( $81,08 \pm 1,28$  в % от должного в сравнении с  $70,13 \pm 1,31$ ,  $p < 0,05$ ).

Через 6 месяцев после ГБТ показатели состояния бронхолегочного аппарата были следующими: ЖЕЛ (л) –  $3,31 \pm 0,09$  ( $97,39 \pm 0,99$  в % от должного), ДО (л) –  $0,84 \pm 0,04$  ( $94,68 \pm 3,10$  в % от должного), МОД (л) –  $10,65 \pm 0,22$  ( $96,04 \pm 3,41$  в % от должного), РОВЫД (л) –  $0,96 \pm 0,06$ , РОВД (л) –  $1,51 \pm 0,09$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $12,67 \pm 0,14$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,48 \pm 0,03$  ( $87,14 \pm 3,35$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $3,13 \pm 0,03$  ( $89,36 \pm 1,59$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $89,94 \pm 0,67$ , индекс Тиффно (%) –  $94,56 \pm 0,61$  ( $86,65 \pm 1,51$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $5,21 \pm 0,02$  ( $84,36 \pm 1,23$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,29 \pm 0,03$  ( $61,04 \pm 1,88$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,49 \pm 0,13$  ( $72,86 \pm 1,64$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,83 \pm 0,03$  ( $88,52 \pm 2,51$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $84,86 \pm 1,16$  ( $92,62 \pm 1,71$  в % от должного).

Таким образом, кроме достоверного увеличения ФЖЕЛ ( $87,14 \pm 3,35$  в % от должного по сравнению с исходными  $74,14 \pm 2,10$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $89,36 \pm 1,59$  в % от должного по сравнению с  $72,08 \pm 2,14$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) ( $89,94 \pm 0,67$  в % от должного по сравнению с  $64,30 \pm 1,66$ ,  $p < 0,05$ ), ПОСвы ( $84,36 \pm 1,23$  в % от должного по сравнению с  $70,13 \pm 1,31$ ,  $p < 0,05$ ), увеличились ЖЕЛ ( $97,39 \pm 0,99$  в % от должного по сравнению с  $87,16 \pm 1,56$ ,  $p < 0,05$ ), индекс Тиффно ( $86,65 \pm 1,53$  в % от должного по сравнению с  $70,21 \pm 1,28$ ,  $p < 0,05$ ), МВЛ ( $92,62 \pm 1,71$  в % от должного по сравнению с  $77,68 \pm 1,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Спустя 1 год после ГБТ, показатели состояния бронхолегочного аппарата пациентов подгруппы В приблизились к исходным: ЖЕЛ (л) составляла –  $2,86 \pm 0,14$  ( $88,13 \pm 1,48$  в % от должного), ДО (л) –  $0,84 \pm 0,21$  ( $94,68 \pm 3,10$  в % от должного), МОД (л) –  $10,93 \pm 0,31$  ( $98,12 \pm 4,21$  в % от должного), РОвыд (л) –  $0,90 \pm 0,04$ , РОвд (л) –  $1,21 \pm 0,08$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $13,01 \pm 0,22$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,92 \pm 0,08$  ( $80,01 \pm 2,90$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,31 \pm 0,07$  ( $75,33 \pm 1,32$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $75,11 \pm 1,04$ , индекс Тиффно (%) –  $80,77 \pm 1,21$  ( $76,32 \pm 1,51$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $4,70 \pm 0,12$  ( $76,02 \pm 3,61$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,32 \pm 0,12$  ( $62,68 \pm 2,18$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,61 \pm 0,07$  ( $76,30 \pm 1,72$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,74 \pm 0,08$  ( $84,21 \pm 1,92$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $78,36 \pm 2,72$  ( $80,88 \pm 1,81$  в % от должного) (таблица 48).

Таким образом, в подгруппе В (пациенты с умеренными изменениями вентиляционных показателей по обструктивному типу на момент начала курса ГБТ) наблюдалась положительная динамика показателей функционального состояния бронхолегочного аппарата. Улучшения наступали спустя месяц после курса реабилитации и удерживались в течение 6–7 месяцев. В целом, было зарегистрировано достоверное увеличение ЖЕЛ на 10,23%, ФЖЕЛ – на 13%, ОФВ<sub>1</sub> – на 17,28%, ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) – на 25,64%, индекса Тиффно – на 16,64%, ПОСвы – на 14,23%, МВЛ – на 19,62% ( $p < 0,05$ ).

Показатели, характеризующие состояние бронхолегочного аппарата больных II группы, до курса ГБТ, также как и у пациентов подгруппы В, находились в пределах умеренных изменений по обструктивному типу и выглядели следующим образом: ЖЕЛ (л) –  $3,09 \pm 1,10$  ( $80,31 \pm 1,62$  в % от должного), ДО (л) –  $1,09 \pm 0,06$  ( $95,36 \pm 2,53$  в % от должного), МОД (л) –  $13,64 \pm 0,29$  ( $96,82 \pm 3,33$  в % от должного), РОвыд (л) –  $0,98 \pm 0,06$ , РОвд (л) –  $1,02 \pm 0,07$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $12,70 \pm 0,38$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,90 \pm 0,11$  ( $74,32 \pm 1,71$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,16 \pm 0,08$  ( $72,03 \pm 1,66$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $72,48 \pm 1,34$ , индекс Тиффно (%) –  $69,90 \pm 1,77$  ( $65,86 \pm 2,10$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $4,97 \pm 0,09$  ( $74,79 \pm 2,47$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,14 \pm 0,13$  ( $65,57 \pm 1,87$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,64 \pm 0,10$  ( $66,71 \pm 1,89$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,41 \pm 0,09$  ( $68,44 \pm 3,04$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $72,74 \pm 2,48$  ( $72,92 \pm 2,06$  в % от должного).

Таблица 49

**Динамика показателей состояния бронхолегочного аппарата лиц II группы (М±m)**

| Показатель               | До ГБТ     |            | После ГБТ  |            |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                          | Абс.       | %          | Абс.       | %          |
| ЖЕЛ, л                   | 3,09±1,10  | 80,31±1,62 | 2,75±0,07  | 75,18±1,37 |
| ДО, л                    | 1,09±0,06  | 95,36±2,53 | 1,03±0,03  | 94,07±2,65 |
| МОД, л                   | 13,64±0,29 | 86,82±3,33 | 13,60±0,45 | 94,13±3,94 |
| РОВЫ, л                  | 0,98±0,06  | —          | 0,92±0,04  | —          |
| РОВд, л                  | 1,02±0,07  | —          | 0,80±0,06  | —          |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>    | 12,70±0,38 | —          | 13,04±0,46 | —          |
| ФЖЕЛ, л                  | 2,90±0,11  | 74,32±1,71 | 2,64±0,09  | 68,14±1,41 |
| ОФВ <sub>1</sub> , л/с   | 2,16±0,08  | 72,03±1,66 | 2,08±1,32  | 70,38±0,95 |
| ОФВ <sub>1</sub> (%ФЖЕЛ) | 72,48±1,34 |            | 78,25±1,32 |            |
| Индекс Тиффно, %         | 69,90±1,77 | 65,86±2,10 | 75,63±2,30 | 71,12±2,54 |
| ПОСВЫ, л/с               | 4,97±0,09  | 74,79±2,47 | 4,84±0,08  | 73,13±1,95 |
| МОС, л/с                 |            |            |            |            |
| 25%                      | 4,14±0,13  | 65,57±1,87 | 3,64±0,09  | 58,75±1,65 |
| 50%                      | 2,64±0,10  | 66,71±1,89 | 2,30±0,08  | 61,90±1,70 |
| 75%                      | 1,41±0,09  | 68,44±3,04 | 1,27±0,07  | 68,90±2,79 |
| МВЛ, л/м                 | 72,74±2,48 | 72,92±2,06 | 60,42±1,81 | 61,46±1,23 |

| Показатель                  | 1 мес. после ГБТ  |                   | 6 мес. после ГБТ  |                   | 1 год после ГБТ  |                  |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
|                             | Абс.              | %                 | Абс.              | %                 | Абс.             | %                |
| ЖЕЛ, л                      | 3,18 $\pm$ 0,05   | 85,20 $\pm$ 0,99  | 3,41 $\pm$ 0,02   | 87,27 $\pm$ 0,88* | 3,07 $\pm$ 1,06  | 79,97 $\pm$ 1,52 |
| ДО, л                       | 1,18 $\pm$ 0,02   | 98,49 $\pm$ 3,65  | 1,12 $\pm$ 0,03   | 96,06 $\pm$ 3,50  | 1,10 $\pm$ 0,14  | 95,68 $\pm$ 2,01 |
| МОД, л                      | 14,96 $\pm$ 0,35  | 97,52 $\pm$ 3,75  | 13,44 $\pm$ 0,19  | 98,79 $\pm$ 3,66  | 14,09 $\pm$ 0,30 | 97,12 $\pm$ 3,12 |
| РОВЫ, л                     | 1,04 $\pm$ 0,03   | —                 | 1,17 $\pm$ 0,05   | —                 | 0,96 $\pm$ 0,04  | —                |
| РОВД, л                     | 0,96 $\pm$ 0,08   | —                 | 1,12 $\pm$ 0,07   | —                 | 1,01 $\pm$ 0,06  | —                |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>       | 12,56 $\pm$ 0,02  | —                 | 12,02 $\pm$ 0,13  | —                 | 12,82 $\pm$ 0,22 | —                |
| ФЖЕЛ, л                     | 2,92 $\pm$ 0,07   | 74,40 $\pm$ 2,01  | 3,12 $\pm$ 0,02   | 84,99 $\pm$ 1,88* | 2,96 $\pm$ 0,08  | 76,12 $\pm$ 1,12 |
| ОФВ <sub>1</sub> , л/с      | 2,24 $\pm$ 0,07   | 91,40 $\pm$ 2,04  | 2,48 $\pm$ 0,02   | 94,48 $\pm$ 1,92* | 2,10 $\pm$ 0,08  | 78,86 $\pm$ 0,96 |
| ОФВ <sub>1</sub><br>(%ФЖЕЛ) | 86,29 $\pm$ 1,09* | —                 | 86,28 $\pm$ 0,57* | —                 | 70,94 $\pm$ 1,28 | —                |
| Индекс<br>Тиффно, %         | 72,44 $\pm$ 1,76  | 78,52 $\pm$ 1,76* | 74,27 $\pm$ 1,76  | 80,32 $\pm$ 1,48* | 68,40 $\pm$ 1,64 | 64,12 $\pm$ 2,40 |
| ПОСВЫ, л/с                  | 5,04 $\pm$ 0,16   | 97,20 $\pm$ 1,58* | 4,96 $\pm$ 0,02   | 95,96 $\pm$ 1,48* | 4,90 $\pm$ 0,08  | 74,06 $\pm$ 2,41 |
| МОС, л/с                    |                   |                   |                   |                   |                  |                  |
| 25%                         | 4,28 $\pm$ 0,09   | 69,91 $\pm$ 1,71  | 4,01 $\pm$ 0,03   | 63,02 $\pm$ 1,62  | 4,12 $\pm$ 0,09  | 64,87 $\pm$ 1,14 |
| 50%                         | 2,78 $\pm$ 0,07   | 72,72 $\pm$ 1,69  | 2,93 $\pm$ 0,03   | 75,24 $\pm$ 1,62  | 2,60 $\pm$ 0,11  | 56,80 $\pm$ 1,79 |
| 75%                         | 1,35 $\pm$ 0,04   | 68,08 $\pm$ 2,97  | 1,60 $\pm$ 0,03   | 70,28 $\pm$ 4,84  | 1,44 $\pm$ 0,12  | 68,07 $\pm$ 2,90 |
| МВЛ, л/м                    | 79,29 $\pm$ 1,97  | 91,76 $\pm$ 1,65* | 84,88 $\pm$ 0,92  | 94,35 $\pm$ 1,66* | 73,07 $\pm$ 1,90 | 73,98 $\pm$ 1,90 |

Примечание: n=104, \*p<0,05.

После ГБТ показатели функции внешнего дыхания больных II группы достоверно не изменились: ЖЕЛ (л) –  $2,75 \pm 0,07$  ( $75,18 \pm 1,37$  в % от должного), ДО (л) –  $1,03 \pm 0,03$  ( $94,07 \pm 2,65$  в % от должного), МОД (л) –  $13,60 \pm 0,45$  ( $94,13 \pm 3,94$  в % от должного), РОвыд (л) –  $0,92 \pm 0,04$ , РОвд (л) –  $0,80 \pm 0,06$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $13,04 \pm 0,46$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,64 \pm 0,09$  ( $68,14 \pm 1,14$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,08 \pm 0,06$  ( $70,38 \pm 0,95$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $78,15 \pm 1,32$ , ПОСвы (л/с) –  $4,84 \pm 0,08$  ( $73,13 \pm 1,95$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $3,64 \pm 0,09$  ( $58,75 \pm 1,65$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,30 \pm 0,08$  ( $61,90 \pm 1,70$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,27 \pm 0,07$  ( $86,90 \pm 2,79$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $60,42 \pm 1,81$  ( $61,46 \pm 1,23$  в % от должного). Индекс Тиффно (%) составил  $75,63 \pm 2,30$  ( $81,12 \pm 2,54$  в % от должного, что достоверно выше исходного –  $65,86 \pm 2,10$ ,  $p < 0,01$ ), однако отмечалось субъективное улучшение состояния.

Через месяц после ГБТ, ЖЕЛ (л) составила –  $3,18 \pm 0,05$  ( $85,20 \pm 0,99$  в % от должного), ДО (л) –  $1,18 \pm 0,02$  ( $98,49 \pm 3,65$  в % от должного), МОД (л) –  $14,96 \pm 0,35$  ( $97,52 \pm 3,75$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,04 \pm 0,03$ , РОвд (л) –  $0,96 \pm 0,08$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $12,56 \pm 0,02$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,92 \pm 0,07$  ( $74,40 \pm 2,01$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,24 \pm 0,07$  ( $91,40 \pm 2,04$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $86,29 \pm 1,09$ , индекс Тиффно (%) –  $72,44 \pm 1,76$  ( $78,52 \pm 1,76$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $5,04 \pm 0,16$  ( $97,20 \pm 1,59$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,28 \pm 0,09$  ( $69,91 \pm 1,71$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,78 \pm 0,07$  ( $72,72 \pm 1,69$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,35 \pm 0,04$  ( $68,08 \pm 2,97$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $79,29 \pm 1,97$  ( $91,76 \pm 1,65$  в % от должного).

Таким образом, произошло достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub> ( $91,40 \pm 2,04$  в % от должного по сравнению с  $72,03 \pm 1,66$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) ( $86,29 \pm 1,09$  в % от должного в сравнении с  $72,48 \pm 1,34$ ,  $p < 0,05$ ), индекса Тиффно ( $78,52 \pm 1,76$  в % от должного в сравнении с  $65,86 \pm 2,10$ ,  $p < 0,05$ ), ПОСвы ( $97,20 \pm 1,59$  в % от должного в сравнении с  $74,79 \pm 2,47$ ,  $p < 0,05$ ), МВЛ ( $91,76 \pm 1,65$  в % от должного по сравнению с  $72,92 \pm 2,06$ ,  $p < 0,05$ ).

Через 6 месяцев после ГБТ показатели состояния бронхолегочного аппарата были следующими: ЖЕЛ (л) –  $3,41 \pm 0,02$  ( $87,27 \pm 0,88$  в % от должного), ДО (л) –  $1,12 \pm 0,03$  ( $96,06 \pm 3,50$  в % от должного), МОД (л) –  $13,44 \pm 0,19$  ( $98,79 \pm 3,66$  в % от должного), РОвыд (л) –  $1,17 \pm 0,05$ , РОвд (л) –  $1,12 \pm 0,07$ , ЧД ( $\text{мин}^{-1}$ ) –  $12,02 \pm 0,13$ , ФЖЕЛ (л) –  $3,12 \pm 0,02$  ( $84,99 \pm 1,88$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,48 \pm 1,92$  ( $94,48 \pm 1,92$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $86,28 \pm 0,57$ , индекс Тиффно (%) –  $74,27 \pm 1,76$

( $80,32 \pm 1,48$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $4,96 \pm 0,02$  ( $95,96 \pm 1,48$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,01 \pm 0,03$  ( $63,02 \pm 1,62$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,93 \pm 0,03$  ( $75,24 \pm 1,62$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,60 \pm 0,03$  ( $70,28 \pm 4,84$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $84,88 \pm 0,92$  ( $94,35 \pm 1,66$  в % от должного).

Таким образом, спустя 6 месяцев после гипобароадаптации отмечалась дальнейшая тенденция к улучшению функционального состояния бронхолегочного аппарата. Кроме достоверного увеличения ОФВ<sub>1</sub> ( $94,48 \pm 1,92$  в % от должного по сравнению с  $72,03 \pm 1,66$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) ( $94,48 \pm 1,92$  в % от должного по сравнению с  $72,48 \pm 1,34$ ,  $p < 0,05$ ), индекса Тиффно ( $80,32 \pm 1,48$  в % от должного по сравнению с  $65,86 \pm 2,10$ ,  $p < 0,05$ ), ПОСвы ( $95,96 \pm 1,48$  в % от должного по сравнению с  $74,79 \pm 2,47$ ,  $p < 0,05$ ), увеличились ЖЕЛ ( $87,27 \pm 0,88$  в % от должного по сравнению с  $80,31 \pm 1,62$ ,  $p < 0,05$ ), МВЛ ( $94,35 \pm 1,66$  в % от должного по сравнению с  $72,92 \pm 2,06$ ,  $p < 0,05$ ), ФЖЕЛ ( $84,99 \pm 1,88$  в % от должного по сравнению с исходными  $74,32 \pm 1,71$ ,  $p < 0,05$ ). Такая динамика показателей состояния бронхолегочного аппарата свидетельствует о продолжающемся формировании «структурного следа».

Спустя 1 год после ГБТ показатели состояния бронхолегочного аппарата пациентов II группы, также как и в подгруппе В, приблизились к исходным: ЖЕЛ (л) составляла –  $3,07 \pm 1,06$  ( $79,97 \pm 1,52$  в % от должного), ДО (л) –  $1,10 \pm 0,14$  ( $95,68 \pm 2,01$  в % от должного), МОД (л) –  $14,09 \pm 0,30$  ( $97,12 \pm 3,12$  в % от должного), РОвыд (л) –  $0,96 \pm 0,04$ , РОвд (л) –  $1,01 \pm 0,06$ , ЧД (мин<sup>-1</sup>) –  $12,82 \pm 0,22$ , ФЖЕЛ (л) –  $2,96 \pm 0,08$  ( $76,12 \pm 1,12$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub> (л/с) –  $2,10 \pm 0,08$  ( $78,86 \pm 0,96$  в % от должного), ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) –  $70,94 \pm 1,28$ , индекс Тиффно (%) –  $68,40 \pm 1,64$  ( $64,12 \pm 2,40$  в % от должного), ПОСвы (л/с) –  $4,90 \pm 0,08$  ( $74,06 \pm 2,41$  в % от должного), МОС<sub>25</sub> (л/с) –  $4,12 \pm 0,09$  ( $64,87 \pm 1,14$  в % от должного), МОС<sub>50</sub> (л/с) –  $2,60 \pm 0,11$  ( $56,80 \pm 0,11$  в % от должного), МОС<sub>75</sub> (л/с) –  $1,44 \pm 0,12$  ( $68,07 \pm 2,90$  в % от должного), МВЛ (л/мин) –  $73,07 \pm 1,90$  ( $73,98 \pm 1,90$  в % от должного) (таблица 49).

Таким образом, во II группе (пациенты с умеренными изменениями вентиляционных показателей по обструктивному типу на момент начала курса ГБТ, проходившие реабилитацию методом ГБТ в сочетании с образовательной программой) наблюдалась положительная динамика показателей функционального состояния бронхолегочного аппарата. Улучшения наступали, также как и у больных подгруппы В, спустя месяц после курса реабилитации и удерживались в течение 6–7 месяцев. В целом было зарегистрировано досто-

верное увеличение ЖЕЛ на 6,96%, ФЖЕЛ – на 10,67%, ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) – на 13,8%, ОФВ<sub>1</sub> – на 22,45%, индекса Тиффно – на 14,46%, ПОСвы – на 21,7%, МВЛ – на 21,43% ( $p < 0,05$ ).

Так, под воздействием курса гипобарической гипоксии у больных бронхиальной астмой, находящихся в ремиссии, показатели состояния бронхолегочного аппарата остаются в пределах нормы и условной нормы в течение года. Гипобарическая гипоксия оказывает положительный эффект на функциональные показатели внешнего дыхания больных бронхиальной астмой, имевших к моменту исследования умеренные изменения вентиляционных показателей по обструктивному типу. Было отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ на 10,23%, ФЖЕЛ – на 13%, ОФВ<sub>1</sub> – на 17,28%, ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) – на 25,64%, индекса Тиффно – на 16,64%, ПОСвы – на 14,23%, МВЛ – на 19,62% ( $p < 0,05$ ). Позитивный эффект от реабилитации больных бронхиальной астмой наступает спустя месяц после курса гипобарической гипоксии и сохраняется в течение 6–7 месяцев. Динамика показателей функционального состояния бронхолегочного аппарата у лиц, прошедших курс гипобарической адаптации в сочетании с обучающими программами, достоверно не отличается от таковой у лиц, не участвовавших в образовательном проекте.

### **3.11. Изменения метаболических показателей у больных бронхиальной астмой после курса гипобарической гипоксии**

Известно, что адаптация к гипоксии может оказывать влияние на ряд показателей метаболизма и системы крови [418]. В связи с поставленными нами задачами исследования необходимо было изучить динамику ведущих биохимических и гематологических показателей при воздействии гипобарической гипоксии.

До курса ГБТ у пациентов I группы биохимические показатели крови находились в пределах нормы, за исключением уровня общего холестерина.

Под воздействием гипобарической гипоксии произошло достоверное увеличение содержания общего белка ( $77,41 \pm 0,53$  в сравнении с исходным  $74,15 \pm 0,53$  г/л,  $p < 0,05$ ), уменьшение активности АСТ ( $28,96 \pm 0,54$  по сравнению с  $31,42 \pm 0,56$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $28,08 \pm 0,88$  по сравнению с  $36,20 \pm 1,03$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержания общего холестерина ( $5,38 \pm 0,08$  в сравнении с  $5,89 \pm 0,07$ , ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $3,45 \pm 0,07$  по сравнению с  $3,72 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), повысилось содержание альбумина ( $46,69 \pm 0,16$  по сравнению с  $42,24 \pm 0,49$  г/л,  $p < 0,05$ ).

После курса ГБТ у пациентов I группы наблюдалась дальнейшая тенденция к снижению активности АСТ ( $25,88 \pm 0,50$  в

сравнении с  $31,42 \pm 0,56$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $23,79 \pm 0,69$  по сравнению с  $36,20 \pm 1,08$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержания общего холестерина ( $5,05 \pm 0,09$  по сравнению с исходным  $5,89 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $3,13 \pm 0,06$  в сравнении с  $3,72 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и повышение содержания в сыворотке крови альбумина ( $46,84 \pm 0,21$  по сравнению с  $42,24 \pm 0,21$  г/л,  $p < 0,05$ ).

Через 1 месяц после курса ГБТ по-прежнему, достоверно более низкими по сравнению с данными до курса ГБТ были: активность АСТ ( $20,66 \pm 0,33$  по сравнению с  $31,42 \pm 0,56$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $21,20 \pm 0,63$  по сравнению с  $36,20 \pm 1,03$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержание общего холестерина ( $5,02 \pm 0,08$  по сравнению с  $5,89 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $2,91 \pm 0,05$  по сравнению с  $3,72 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Спустя 6 месяцев после курса ГБТ достоверно более низкими в сравнении с исходными оставались: активность АСТ ( $22,01 \pm 0,45$  по сравнению с  $31,42 \pm 0,56$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $21,60 \pm 0,63$  по сравнению с  $36,20 \pm 1,03$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержание общего холестерина ( $5,15 \pm 0,06$  по сравнению с  $5,89 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $2,88 \pm 0,06$  по сравнению с  $3,72 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

По истечении года после ГБТ биохимические показатели у больных I группы приблизились к зарегистрированным до курса лечения (таблица 50).

Таким образом, биохимические показатели крови пациентов I группы за все время наблюдения не выходили за пределы нормы. Исключение составило содержание общего холестерина, которое несколько превышало нормальные величины ( $5,89 \pm 0,07$  ммоль/л) до начала курса ГБТ. Гипобарическая гипоксия вызывала изменения некоторых биохимических показателей. Пик колебаний приходился на период от 1 до 6 месяца после ГБТ. В частности, активность АСТ снизилась на 34,25%, АЛТ – на 41,44%, содержание общего холестерина на – 14,77%, ХС-ЛПНП – на 22,58%.

У пациентов II группы значения биохимических показателей крови были аналогичными.

Под воздействием гипобарической гипоксии произошло достоверное увеличение содержания общего белка ( $77,56 \pm 0,56$  в сравнении с исходным  $74,26 \pm 0,55$  г/л,  $p < 0,05$ ), уменьшение активности АСТ ( $28,82 \pm 0,54$  по сравнению с  $31,30 \pm 0,57$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $28,28 \pm 0,94$  по сравнению с  $36,22 \pm 1,09$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержания общего холестерина ( $5,39 \pm 0,08$  в сравнении с  $5,87 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $3,47 \pm 0,07$  по сравнению с  $3,73 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) повысилось содержание альбумина ( $46,77 \pm 0,16$  по сравнению с  $42,24 \pm 0,53$  г/л,  $p < 0,05$ ).

После ГБТ наблюдалась дальнейшая тенденция к снижению: активности АСТ ( $25,81 \pm 0,50$  в сравнении с  $31,30 \pm 0,57$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $23,91 \pm 0,73$  по сравнению с  $36,22 \pm 1,09$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержания общего холестерина ( $5,06 \pm 0,09$  по сравнению с исходным  $5,87 \pm 0,08$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $3,13 \pm 0,06$  в сравнении с  $3,73 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Через 1 месяц после ГБТ у пациентов II группы по-прежнему, достоверно более низкими по сравнению с данными до курса ГБТ были: активность АСТ ( $20,59 \pm 0,33$  по сравнению с  $31,30 \pm 0,57$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $21,36 \pm 0,67$  по сравнению с  $36,22 \pm 1,09$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержание общего холестерина ( $5,03 \pm 0,08$  по сравнению с  $5,87 \pm 0,08$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $2,90 \pm 0,06$  по сравнению с  $3,73 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Через 6 месяцев после ГБТ достоверно более низкими в сравнении с исходными оставались: активность АСТ ( $21,92 \pm 0,46$  по сравнению с  $31,30 \pm 0,57$  Е/л,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $21,71 \pm 0,67$  по сравнению с  $36,22 \pm 1,09$  Е/л,  $p < 0,05$ ), содержание общего холестерина ( $5,17 \pm 0,06$  по сравнению с  $5,87 \pm 0,08$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП ( $2,84 \pm 0,06$  по сравнению с  $3,73 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Спустя 1 год после ГБТ биохимические показатели крови пациентов II группы достоверно не отличались от полученных до курса лечения (таблица 51).

Таким образом, биохимические показатели крови пациентов II группы за все время наблюдения не выходили за пределы нормы. Исключение составило содержание общего холестерина, которое несколько превышало нормальные величины ( $5,89 \pm 0,07$  ммоль/л) до начала курса ГБТ. Так же как и в I группе, гипобарическая гипоксия вызывала изменения некоторых биохимических показателей. Пик колебаний приходился на период от 1 до 6 месяцев после ГБТ. В частности, активность АСТ снизилась на 34,22%, АЛТ – на 41,03%, содержание общего холестерина – на 14,31%, ХС-ЛПНП – на 19,69%.

Наряду с биохимическими показателями нами оценивалась динамика клеточного состава периферической крови. Перед началом курса реабилитации у пациентов обеих групп выраженных отклонений параметров гемограммы не выявлено, за исключением повышенного процентного содержания эозинофилов. Что свидетельствует о наличии воспаления аллергического генеза.

Во время ГБТ у пациентов I группы произошло достоверное увеличение содержания количества эритроцитов –  $4,92 \pm 0,04$  в сравнении с  $4,40 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л до курса ГБТ и гемоглобина –  $152,28 \pm 1,34$  в сравнении с  $134,79 \pm 1,34$  г/л, ( $p < 0,05$ ). Остальные гематологические показатели достоверно не отличались от исходных.

Таблица 50

## Биохимические показатели крови лиц I группы (M±m)

| Показатель                   | До ГБТ     | ГБТ         | После ГБТ   | Через 1 мес.<br>после ГБТ | Через 6 мес.<br>после ГБТ | Через 1 год<br>после ГБТ |
|------------------------------|------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л             | 5,10±0,12  | 5,14±0,09   | 5,08±0,09   | 5,21±0,11                 | 5,02±0,08                 | 4,99±0,08                |
| Мочевина,<br>ммоль/л         | 5,29±0,12  | 5,33±0,09   | 7,66±0,13*  | 5,26±0,09                 | 5,24±0,09                 | 5,30±0,09                |
| Креатинин,<br>ммоль/л        | 86,51±0,89 | 85,30±0,82  | 88,38±1,11  | 87,22±0,83                | 84,67±0,71                | 84,58±0,65               |
| Общий белок, г/л             | 54,15±0,52 | 77,41±0,53* | 74,63±0,43  | 74,22±0,47                | 73,99±0,49                | 74,15±0,50               |
| Билирубин,<br>мкмоль/л       | 9,67±0,32  | 9,75±0,31   | 9,52±0,34   | 9,76±0,33                 | 10,08±0,35                | 10,07±0,33               |
| АСТ, Е/л                     | 31,42±0,56 | 28,96±0,54* | 25,88±0,50* | 20,66±0,33*               | 22,01±0,45*               | 30,62±0,39               |
| АЛТ, Е/л                     | 36,31±1,03 | 28,08±0,88* | 23,79±0,69* | 21,20±0,63*               | 21,60±0,63*               | 26,45±0,71               |
| Щелочная фосфа-<br>таза, Е/л | 88,14±2,31 | 86,35±2,16  | 89,75±2,80  | 90,69±1,98                | 88,36±1,70                | 86,51±1,77               |
| Холестерин,<br>ммоль/л       | 5,89±0,07  | 5,38±0,08*  | 5,05±0,09*  | 5,02±0,08*                | 5,15±0,06*                | 5,82±0,08                |
| Альбумин, г/л                | 42,24±0,49 | 46,69±0,16* | 46,84±0,21* | 43,89±0,14                | 42,88±0,31                | 41,41±0,14               |
| ХС-ЛПВП,<br>ммоль/л          | 1,31±0,03  | 1,36±0,02   | 1,39±0,02   | 1,37±0,02                 | 1,33±0,02                 | 1,28±0,03                |
| ХС-ЛПНП,<br>ммоль/л          | 3,72±0,06  | 3,45±0,07*  | 3,13±0,06*  | 2,91±0,05*                | 2,88±0,06*                | 3,69±0,06                |
| Триглицериды,<br>ммоль/л     | 1,30±0,06  | 1,35±0,09   | 1,35±0,07   | 1,39±0,08                 | 1,33±0,09                 | 1,36±0,08                |

Примечание: n=112, \*p&lt;0,05.

Таблица 51

## Биохимические показатели крови лиц II группы (M±m)

| Показатель                   | До ГБТ     | ГБТ         | После ГБТ   | Через 1 мес.<br>после ГБТ | Через 6 мес.<br>после ГБТ | Через 1 год<br>после ГБТ |
|------------------------------|------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л             | 5,13±0,12  | 5,15±0,10   | 5,11±0,09   | 5,19±0,11                 | 5,02±0,09                 | 4,98±0,09                |
| Мочевина,<br>ммоль/л         | 5,26±0,13  | 5,40±0,10   | 7,79±0,13*  | 5,27±0,09                 | 5,26±0,09                 | 5,32±0,09                |
| Креатинин,<br>ммоль/л        | 86,48±0,96 | 85,28±0,85  | 88,64±1,19  | 87,50±0,87                | 84,70±0,74                | 84,66±0,68               |
| Общий белок, г/л             | 74,26±0,55 | 77,56±0,56* | 74,67±0,44  | 74,11±0,48                | 74,01±0,52                | 74,26±0,53               |
| Билирубин,<br>мкмоль/л       | 9,59±0,34  | 9,82±0,31   | 9,50±0,35   | 9,68±0,33                 | 9,99±0,34                 | 10,16±0,33               |
| АСТ, Е/л                     | 31,30±0,57 | 28,82±0,54* | 25,81±0,50* | 20,59±0,33*               | 21,92±0,46*               | 28,54±0,39               |
| АЛТ, Е/л                     | 36,22±1,09 | 28,28±0,94* | 23,91±0,73* | 21,36±0,67*               | 21,71±0,67*               | 34,23±0,75               |
| Щелочная фосфа-<br>таза, Е/л | 88,47±2,37 | 86,66±2,21  | 89,62±2,82  | 86,46±2,02                | 88,28±1,75                | 86,30±1,80               |
| Холестерин,<br>ммоль/л       | 5,97±0,08  | 5,39±0,09*  | 5,06±0,09*  | 5,03±0,08*                | 5,17±0,06*                | 5,61±0,08                |
| Альбумин, г/л                | 42,24±0,53 | 46,77±0,16* | 46,90±0,22  | 43,95±0,14                | 42,94±0,33                | 41,46±0,14               |
| ХС-ЛПВП,<br>ммоль/л          | 1,32±0,03  | 1,34±0,02   | 1,38±0,02   | 1,43±0,02                 | 1,39±0,02                 | 1,30±0,03                |
| ХС-ЛПНП,<br>ммоль/л          | 3,83±0,06  | 3,47±0,07*  | 3,13±0,06*  | 2,90±0,06*                | 2,84±0,06*                | 3,69±0,06                |
| Триглицериды,<br>ммоль/л     | 1,32±0,07  | 1,36±0,09   | 1,35±0,07   | 1,36±0,08                 | 1,24±0,08                 | 1,34±0,08                |

Примечание: n=104, \*p&lt;0,05.

После ГБТ достоверно продолжало нарастать количество эритроцитов –  $5,03 \pm 0,03$  в сравнении с исходным –  $4,40 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ , ( $p < 0,05$ ). Достоверно более высоким оставалось содержание гемоглобина –  $151,71 \pm 1,20$  в сравнении с  $134,79 \pm 1,34$  г/л, ( $p < 0,05$ ). Произошло достоверное снижение процентного содержания эозинофилов –  $5,62 \pm 0,28$  в сравнении с исходным –  $6,62 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ). Другие гематологические показатели достоверно не отличались от исходных.

Через месяц после ГБТ количество эритроцитов по-прежнему оставалось достоверно выше исходного уровня:  $4,79 \pm 0,03$  в сравнении с  $4,40 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ , ( $p < 0,05$ ). Также достоверно более высоким оставалось содержание гемоглобина  $146,21 \pm 1,14$  в сравнении с  $134,79 \pm 1,34$  г/л, ( $p < 0,05$ ). Достоверно более низким оставалось количество эозинофилов –  $5,42 \pm 0,03$  в сравнении с  $6,62 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ).

Через 6 месяцев после ГБТ у пациентов I группы достоверно более низким оставалось процентное содержание эозинофилов –  $5,21 \pm 0,37$  в сравнении с исходным  $6,62 \pm 0,21$ , ( $p < 0,05$ ). Другие гематологические показатели приблизились к исходным значениям.

Через год после ГБТ все гематологические показатели не имели достоверных отличий от исходных: эритроциты (таблица 52).

Таким образом, во время курса ГБТ произошло увеличение количества эритроцитов в периферической крови на 14,32% ( $p < 0,05$ ). Непосредственно после курса ГБТ было зарегистрировано повышение содержания гемоглобина на 12,98% ( $p < 0,05$ ). В процессе всего периода наблюдения регистрировалось снижение количества эозинофилов, с пиком на 6-й месяц после ГБТ. Процентное содержание эозинофилов снизилось на 21,30% ( $p < 0,05$ ).

Во II группе больных во время ГБТ произошло достоверное повышение количества эритроцитов  $4,96 \pm 0,05 \times 10^{12}/л$  в сравнении с  $4,36 \pm 0,04$  и содержания гемоглобина –  $146,28 \pm 1,35$  в сравнении с  $128,81 \pm 1,42$  г/л, ( $p < 0,05$ ). Остальные гематологические показатели не имели достоверных отличий от исходных.

После ГБТ было отмечено достоверное повышение количества эритроцитов –  $5,08 \pm 1,06$  в сравнении с  $4,36 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$  до начала ГБТ, гемоглобина –  $148,17 \pm 1,29$  в сравнении с  $128,81 \pm 1,42$  ( $p < 0,05$ ). Достоверно снизилось процентное содержание эозинофилов –  $4,23 \pm 0,19$  в сравнении с  $5,94 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ).

Через месяц после ГБТ достоверно более высоким был уровень содержания гемоглобина –  $140,74 \pm 1,52$  в сравнении с  $128,81 \pm 1,42$  г/л ( $p < 0,01$ ), а процентное содержание эозинофилов достоверно снизилось  $4,18 \pm 0,24$  в сравнении с  $5,94 \pm 0,25$  % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 52

## Гематологические показатели крови лиц I группы (M±m)

| Показатель                 | До ГБТ      | ГБТ          | После ГБТ    | Через 1 мес.<br>после ГБТ | Через 6 мес.<br>после ГБТ | Через 1 год<br>после ГБТ |
|----------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Эритроциты,<br>$10^{12}/л$ | 4,40±0,03   | 4,92±0,04*   | 5,03±0,03*   | 4,79±0,03*                | 4,45±0,03                 | 4,23±0,02                |
| Лейкоциты, $10^9/л$        | 7,86±0,07   | 7,74±0,06    | 7,70±0,09    | 7,82±0,09                 | 7,84±0,06                 | 7,72±0,06                |
| Базофилы, %                | —           | —            | —            | —                         | —                         | —                        |
| Эозинофилы, %              | 6,62±0,21   | 6,01±0,18    | 5,62±0,28*   | 5,42±0,33*                | 5,21±0,37*                | 5,98±0,33                |
| Миелоциты, %               | —           | —            | —            | —                         | —                         | —                        |
| Юные, %                    | —           | —            | —            | —                         | —                         | —                        |
| Палочкоядерные,<br>%       | 2,61±0,09   | 2,38±0,08    | 2,41±0,12    | 2,68±0,13                 | 2,72±0,09                 | 2,47±0,07                |
| Сегментоядерные,<br>%      | 60,20±1,04  | 61,64±1,11   | 61,34±1,10   | 60,98±1,09                | 60,20±1,08                | 61,82±1,24               |
| Лимфоциты, %               | 23,61±1,07  | 22,96±1,11   | 23,42±1,08   | 23,64±1,02                | 23,75±1,61                | 23,60±1,12               |
| Моноциты, %                | 6,96±0,32   | 7,01±0,27    | 7,21±0,33    | 7,28±0,34                 | 7,02±0,33                 | 7,13±0,24                |
| Гемоглобин, г/л            | 134,79±1,34 | 152,28±1,34* | 151,71±1,20* | 146,21±1,14*              | 137,80±1,12               | 127,27±1,14              |
| СОЭ, мм/ч                  | 8,41±0,38   | 8,24±0,36    | 8,32±0,33    | 9,06±0,34                 | 8,83±0,32                 | 8,61±0,37                |

Примечание: n=112, \*p<0,05.

Таблица 53

## Гематологические показатели крови лиц II группы (M±m)

| Показатель                 | До ГБТ      | ГБТ          | После ГБТ    | Через 1 мес.<br>после ГБТ | Через 6 мес.<br>после ГБТ | Через 1 год<br>после ГБТ |
|----------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Эритроциты,<br>$10^{12}/л$ | 4,36±0,04   | 4,96±0,05*   | 5,08±0,06*   | 5,02±0,07                 | 4,51±0,12                 | 4,36±0,09                |
| Лейкоциты, $10^9/л$        | 6,67±0,07   | 6,52±0,06    | 6,23±0,11    | 6,77±0,03                 | 6,78±0,04                 | 6,80±0,06                |
| Базофилы, %                | -           | -            | -            | -                         | -                         | -                        |
| Эозинофилы, %              | 5,94±0,25   | 5,83±0,21    | 4,23±0,19*   | 4,18±0,24*                | 4,21±0,21*                | 5,03±0,33                |
| Миелоциты, %               | -           | -            | -            | -                         | -                         | -                        |
| Юные, %                    | -           | -            | -            | -                         | -                         | -                        |
| Палочкоядерные,<br>%       | 1,84±0,07   | 1,77±0,03    | 1,92±0,04    | 2,12±0,33                 | 2,01±0,21                 | 1,99±0,19                |
| Сегментоядерные,<br>%      | 64,79±1,47  | 65,55±1,62   | 65,50±1,83   | 65,16±1,47                | 66,05±1,66                | 65,34±1,77               |
| Лимфоциты, %               | 22,41±1,18  | 22,67±1,23   | 23,11±1,09   | 22,83±1,18                | 22,61±1,24                | 22,72±1,19               |
| Моноциты, %                | 4,82±0,09   | 5,18±0,07    | 5,24±0,11    | 5,71±0,09                 | 5,12±0,11                 | 4,92±0,08                |
| Гемоглобин, г/л            | 128,81±1,42 | 146,28±1,35* | 148,17±1,29* | 140,74±1,52*              | 132,76±1,52               | 130,14±1,37              |
| СОЭ, мм/ч                  | 9,56±0,41   | 9,37±0,31    | 9,12±0,42    | 9,24±0,33                 | 9,50±0,40                 | 9,33±0,32                |

Примечание: n=104, \*p&lt;0,05.

Через 6 месяцев после ГБТ во II группе больных было отмечено достоверно более низкое процентное содержание эозинофилов –  $4,21 \pm 0,21$  в сравнении с исходным  $5,94 \pm 0,25$ , ( $p < 0,05$ ).

Спустя 1 год после ГБТ гематологические показатели крови больных II группы не имели достоверных отличий от исходных (таблица 53).

Таким образом, после курса ГБТ произошло увеличение количества эритроцитов в периферической крови на 16,51% ( $p < 0,05$ ). Во время курса ГБТ было зарегистрировано повышение содержания гемоглобина на 15,03% ( $p < 0,05$ ). В процессе всего периода наблюдения регистрировалось снижение количества эозинофилов. Процентное содержание эозинофилов через месяц после курса ГБТ снизилось на 29,63% ( $p < 0,05$ ).

У больных II группы отмечалось достоверно более высокое снижение процентного содержания эозинофилов по сравнению с I группой пациентов (снижение на 29,63% в сравнении с 21,30%), что, на наш взгляд, объясняется влиянием образовательной программы, более четким соблюдением рекомендаций врача, применением пикфлоуметрии, достижением контроля над факторами, обостряющими течение БА.

Таким образом, воздействие гипобарической гипоксии не вызывает негативных изменений показателей метаболизма и системы крови у больных бронхиальной астмы. У больных бронхиальной астмой с легкой степенью гиперхолестеринемии курс гипобароадаптации сопровождается положительными сдвигами показателей транспорта липидов, достигающими статистической значимости,  $p < 0,05$ . Курс адаптации к действию периодической гипоксии вызывает стабилизацию клеточных мембран, что выражается в снижении активности АСТ и АЛТ,  $p < 0,05$ . Реакция системы крови на воздействие гипобарической гипоксии выражается достоверным ( $p < 0,05$ ) увеличением количества эритроцитов, гемоглобина и снижением процентного содержания эозинофилов. Положительная динамика показателей метаболизма и системы крови у больных бронхиальной астмой сохраняется в течение 6–7 месяцев после реабилитации методом гипобарической гипоксии.

### **3.12. Клиническая эффективность комплексного воздействия обучения в астма-школе и гипобарической гипоксии при реабилитации больных бронхиальной астмой**

Данный раздел посвящен результатам комплексной реабилитации больных БА методом адаптационной медицины (гипобарическая гипоксия) в сочетании с обучением в астма-школе, где

мы попытаемся определить возможность оптимизации поведения пациентов при применении обучающих технологий в существующих экологических и социально-экономических условиях республики.

### **3.12.1. Анализ уровня базисных знаний больных бронхиальной астмой о своей патологии**

Известно, что уровень информированности пациентов с хронической патологией – важный фактор в сотрудничестве врач–больной, способствующий рациональному и осознанному восприятию назначенного лечения и выборе адекватного поведения [38, 39, 44].

Анализ базисных знаний по данным проведенного анкетирования показал низкий уровень знаний больных о своей патологии. В анкетах больных I группы было зарегистрировано 34,8% верных ответов на вопросы; 37,3% неправильных ответов и 27,9% ответов «не знаю». Во II группе больных наблюдалась такая же тенденция: всего 32,8% верных ответов на вопросы анкеты; 34,1% – неправильных и 33,1% ответов «не знаю». Большинство неправильных ответов и ответов «не знаю» было получено на вопросы, связанные с лекарственными препаратами. После обучения в астма-школе отмечено повышение уровня базисных знаний больных о своей патологии: 75,3% правильных ответов на вопросы анкеты, 16,2% – неправильных и 8,5% – ответов «не знаю», ( $p < 0,05$ ). Высокий уровень знаний по сравнению с исходным сохранялся у больных спустя 12 месяцев: 67,1% верных ответов на вопросы анкеты, 20,4% – неправильных и 12,5% – ответов «не знаю», что свидетельствует об эффективности применяемой обучающей программы, ( $p < 0,05$ ) (таблица 54).

Таблица 54

#### **Изменение уровня базисных знаний больных II группы % ( $x_{cp} \pm \Delta x$ )**

| Варианты ответов | До астма-школы | После астма-школы | Через 12 месяцев после астма-школы |
|------------------|----------------|-------------------|------------------------------------|
| правильный       | 32,8 $\pm$ 4,6 | 75,3 $\pm$ 4,4*   | 67,1 $\pm$ 4,5*                    |
| неправильный     | 34,1 $\pm$ 4,7 | 16,2 $\pm$ 3,8*   | 20,4 $\pm$ 3,9*                    |
| «не знаю»        | 33,1 $\pm$ 4,5 | 8,5 $\pm$ 2,7*    | 12,5 $\pm$ 2,8*                    |

Примечание: \*  $p < 0,05$ .

Интересным оказался тот факт, что изначально более высокий уровень знаний наблюдался у женщин и у лиц, имеющих высшее образование, ( $p < 0,05$ ). Во II группе были 39 человек с высшим образованием. Среди их анкет правильные ответы встречались в 44,9% случаев, неправильные – в 18,8% и ответ «не знаю» – в 36,3% случаев. Среди ответов 54 лиц со средним образованием правильными были 31,6%, 52,2% – неправильными, 16,2% – ответы «не знаю». Ответы 11 больных с неполным средним образованием распределились следующим образом: правильные ответы – 21,8%, неправильные – 31,3% и ответ «не знаю» – 46,9% (таблица 55).

Среди анкет 64 женщин, вошедших во II группу, правильные ответы на вопросы составили 47,4%, неправильные – 32,4%, ответ «не знаю» – 20,2%. В анкетах 40 мужчин правильных ответов было 18,1%, неправильных – 35,8%, ответов «не знаю» – 46,1% (таблица 55).

Таблица 54

**Уровень базисных знаний больных II группы с учетом образования, % ( $x_{cp} \pm \Delta x$ )**

| Образование | Количество больных, n | Правильный ответ | Неправильный ответ | Ответ «не знаю» |
|-------------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| высшее      | 39                    | 44,9 $\pm$ 5,1*  | 18,8 $\pm$ 4,0     | 36,3 $\pm$ 4,9  |
| среднее     | 54                    | 31,6 $\pm$ 4,7   | 52,2 $\pm$ 5,1     | 16,2 $\pm$ 3,8  |
| н/среднее   | 11                    | 21,8 $\pm$ 4,3   | 31,3 $\pm$ 4,6     | 46,9 $\pm$ 5,1  |

Примечание: \*  $p < 0,05$ .

Таблица 55

**Уровень базисных знаний больных II группы с учетом пола, % ( $x_{cp} \pm \Delta x$ )**

| Пол     | Количество больных, n | Правильный ответ | Неправильный ответ | Ответ «не знаю» |
|---------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| женщины | 64                    | 47,4 $\pm$ 4,0*  | 32,4 $\pm$ 3,8     | 20,2 $\pm$ 3,2  |
| мужчины | 40                    | 18,1 $\pm$ 3,7   | 35,8 $\pm$ 3,9     | 46,1 $\pm$ 4,1  |

Примечание: \*  $p < 0,01$ .

Важным фактором эффективности применяемого лечения для больных БА является правильное владение техникой применения дозированного ингаляционного аэрозоля и использование приборов индивидуального пользования [21].

Правильность техники использования ингалятора определялась нами при исследовании функции внешнего дыхания с проведением теста с бронхолитиком.

При оценке техники использования ингалятора было выявлено, что только 47% больных I группы правильно пользовались дозированным аэрозолем. Пациенты допускали следующие ошибки: неплотно обхватывали мундштук губами, не синхронизировали вдох с нажатием на дно баллончика, сразу дважды нажимали на дно баллончика, не задерживали дыхания после вдоха препарата. Среди больных II группы правильно пользовались дозированным аэрозолем 50% больных. Спустя 12 месяцев после астма-школы 84% больных демонстрировали правильную технику использования дозированного аэрозоля. Остальные 16% больных допускали существенные ошибки при ингаляции.

Приборами индивидуального пользования для больных БА традиционно считаются пикфлоуметры, спейсеры и ультразвуковые ингаляторы. В нашем исследовании оценивалось число больных, пользовавшихся этими приспособлениями в амбулаторных условиях. В I группе больных только 9,8% использовали пикфлоуметры с целью контроля за своей болезнью; среди пациентов не было лиц, пользовавшихся спейсерами и ультразвуковыми ингаляторами. Более того, многие больные, по данным опроса, не знали о существовании подобных приспособлений. Во II группе 8,7% больных пользовались пикфлоуметрами, спейсеры и ультразвуковые ингаляторы не использовал ни один больной. После курса обучения произошли изменения в использовании пикфлоуметров и спейсеров (таблица 56), 61,4% больных начали применять пикфлоуметры в повседневной практике и 29,8% пациентов стали пользоваться спейсерами,  $p < 0,01$ . Отказ от использования ультразвуковых ингаляторов объяснялся больными их высокой стоимостью.

Таблица 56

**Изменение количества используемых пикфлоуметров, спейсеров, УЗ-ингаляторов у больных II группы, % ( $x_{cp} \pm \Delta x$ )**

| Используемые приборы | До астма-школы (n=104) | После астма-школы (n=104) |
|----------------------|------------------------|---------------------------|
| пикфлоуметры         | 8,7 $\pm$ 2,9          | 61,4 $\pm$ 5,0*           |
| спейсеры             | —                      | 29,8 $\pm$ 4,7*           |
| УЗ-ингаляторы        | —                      | —                         |

Примечание: \* $p < 0,01$ .

### **3.12.2. Экономическая эффективность лечения методом гипобароадаптации**

Ресурсы здравоохранения ограничены во всем мире как в богатых, так и в бедных в экономическом отношении странах, и проблема их эффективного распределения весьма актуальна. В связи с чем в настоящее время особое значение придается разработке и совершенствованию медицинских программ и рекомендаций по рациональному использованию ресурсов здравоохранения. Кроме ограниченности ассигнований, выделяемых на здравоохранение, для существующей ситуации характерно: низкая эффективность вложений в здравоохранение; недостаточная изученность экономических проблем; внедрение в практику новых медицинских технологий; наличие альтернативных методов лечения одного и того же заболевания; появление более эффективных и, как правило, более дорогих лекарств [235].

Для объективизации результатов реабилитации были проанализированы амбулаторные карты больных бронхиальной астмой. При этом учитывали количество дней нетрудоспособности, льготные рецепты, выписанные больному, число госпитализаций в стационар и вызовов скорой медицинской помощи по поводу БА. Указанные параметры были прослежены в течение 1 года до курса реабилитации и в течение 1 года после курса.

При оценке изменения числа дней нетрудоспособности по поводу БА, числа госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи, потребности в противоастматических препаратах была выявлена тенденция к их снижению. Так, в I группе больных до курса баротерапии общее число госпитализаций по поводу БА в течение года в расчете на одного больного составило  $1,82 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ); число дней нетрудоспособности в связи с обострением БА –  $28,47 \pm 2,21$  ( $p < 0,05$ ); число вызовов скорой медицинской помощи –  $1,25 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ); количество полученных льготных рецептов –  $18,63 \pm 1,49$  ( $p < 0,05$ ). За год, последующий курсу баротерапии, общее число госпитализаций достоверно снизилось в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) и составило  $0,96 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ) на одного больного; число дней нетрудоспособности, связанных с обострением БА, снизилось в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) и составило  $13,52 \pm 1,43$  ( $p < 0,05$ ). Число вызовов скорой медицинской помощи сократилось в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) и составило  $0,53 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ). Количество полученных льготных рецептов уменьшилось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и составило  $13,45 \pm 1,19$  ( $p < 0,05$ ).

Во II группе в течение года до курса баротерапии и обучения общее число госпитализаций по поводу БА составило

1,87±0,17 ( $p<0,05$ ) в расчете на одного больного; число дней нетрудоспособности составило 29,12±2,30 ( $p<0,05$ ); число вызовов скорой медицинской помощи – 1,29±0,09 ( $p<0,05$ ); количество полученных льготных рецептов составило 18,37±1,57 ( $p<0,05$ ). При анализе амбулаторных карт, в течение года после курса баротерапии и обучения, у пациентов II группы общее число госпитализаций снизилось в 1,9 раза ( $p<0,05$ ) и составило 0,96±0,11 ( $p<0,05$ ). Число дней нетрудоспособности, в связи с обострением БА снизилось в 2,2 раза ( $p<0,05$ ) и составило 13,57±1,50 ( $p<0,05$ ). Число вызовов скорой медицинской помощи уменьшилось в 2,3 раза ( $p<0,05$ ) и составило 0,55±0,18 ( $p<0,05$ ); количество полученных льготных рецептов уменьшилось в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) и составило 13,09±1,24 ( $p<0,05$ ) (таблица 57).

Таблица 57

**Изменение числа госпитализаций, числа дней нетрудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи и количества выписанных льготных рецептов (в расчете на одного больного)**

| Показатель                    | I группа<br>(n=112) M±m |             | II группа<br>(n=104) M±m |             |
|-------------------------------|-------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
|                               |                         |             |                          |             |
| Общее число госпитализаций    | 1,82±0,16               | 0,96±0,10*  | 1,87±0,17                | 0,96±0,11*  |
| Число дней нетрудоспособности | 28,47±2,21              | 13,52±1,43* | 29,12±2,30               | 13,57±1,50* |
| Число вызовов «03»            | 1,25±0,09               | 0,53±0,14*  | 1,29±0,09                | 0,55±0,18*  |
| К-во льготных рецептов        | 18,63±1,49              | 13,45±1,19* | 18,37±1,57               | 13,09±1,24* |

Примечание: \* $p < 0,05$ .

Достоверных различий в характере течения заболевания между основной и контрольной группой больных выявлено не было.

Однако при более детальном анализе показателей, характеризующих течение заболевания, было выявлено, что у пациентов II группы в течение первых 6 месяцев после курса реабилитации методом гипобарической гипоксии в сочетании с образовательной программой отмечалось достоверно более выраженное уменьшение общего числа госпитализаций, числа дней нетрудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи, связанных с

БА, потребности в противоастматических препаратах,  $p < 0,05$  (таблица 58).

Таблица 58

**Изменение числа госпитализаций, числа дней нетрудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи и количества выписанных льготных рецептов в течение первых 6 месяцев после реабилитации (в расчете на одного больного)**

| Показатель                    | I группа<br>(n=112) $M \pm m$ | II группа<br>(n=104) $M \pm m$ |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Общее число госпитализаций    | $0,48 \pm 0,07$               | $0,21 \pm 0,05^*$              |
| Число дней нетрудоспособности | $6,04 \pm 0,96$               | $3,36 \pm 0,84^*$              |
| Число вызовов «03»*           | $0,27 \pm 0,08$               | $0,21 \pm 0,03^*$              |
| К-во льготных рецептов        | $8,21 \pm 0,63$               | $3,90 \pm 0,79^*$              |

Примечание:  $*p < 0,05$ .

Последнее, вероятно объясняется повышением знаний о своей патологии, улучшением техники использования дозированного аэрозоля, расширением спектра используемых приборов индивидуального пользования, достижением контроля над своим заболеванием, достигнутых при участии в образовательном проекте.

Общеизвестно, что бронхиальная астма – хроническое заболевание, которое может привести к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном и социальном аспекте жизни больных. Эмоциональные факторы и ограничения в социальной сфере могут быть важнее неадекватно контролируемых симптомов. Сама по себе болезнь может вызвать дистресс, особенно если болезнь непредсказуема. Многие больные не замечают влияния бронхиальной астмы на их жизнь и заявляют, что они ведут «нормальный» образ жизни. Это является следствием того, что их понятие «нормальности», возможно, основано на изменениях и ограничениях, которые они уже включили в свой образ жизни, или из-за маскировки этих ограничений, желания «жить как все».

Далее мы попытаемся оценить скрытую стоимость БА, связанную с ценой психоэмоционального влияния, и возможность ее снижения путем применения образовательных технологий.

### ***3.12.3. Оценка психологических изменений в характере течения бронхиальной астмы под влиянием обучающих программ***

С помощью методики, разработанной в лаборатории клинической психологии научно-исследовательского психоневроло-

гического института им. В.М. Бехтерева [152], до курса ГБТ у 41 больного I группы ( $0,37 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ) были диагностированы типы отношения к болезни адекватного блока. Из них у 11 больных ( $0,27 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) был выявлен гармоничный тип, у 16 ( $0,39 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) – эргопатический тип, у 14 ( $0,34 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) – анозогнозический тип отношения к болезни. У 38 больных ( $0,34 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ) были диагностированы типы отношения к болезни блока с интрапсихической направленностью. У большинства из них, 22 человека ( $0,58 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ), был выявлен неврастенический тип отношения к болезни. Для этого типа характерно поведение по типу «раздражительной слабости»; вспышки раздражения при неприятных ощущениях, при неудачах лечения, при неблагоприятных данных обследования; раздражение нередко изливается на первого попавшегося и завершается раскаянием и слезами. У 8 больных ( $0,21 \pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ) диагностировался тревожный тип отношения к болезни. У 33 человек ( $0,29 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ) диагностировались типы отношения к болезни блока с интерпсихической направленностью. Среди них преобладали лица с паранойяльным типом реакции на болезнь ( $0,29 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ). Для этого типа отношения к болезни характерна уверенность в том, что болезнь является результатом чьего-то злого умысла; крайняя подозрительность к лекарствам и процедурам; стремление приписывать возможные осложнения лечения или побочные действия лекарств халатности или злему умыслу врачей и персонала; обвинения и требования наказаний в связи с этим.

После курса ГБТ отношение к болезни больных этой группы существенно не изменилось. У 39 человек ( $0,35 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) были диагностированы типы отношения к болезни адекватного блока. Из них, у 12 больных ( $0,31 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) был выявлен гармоничный тип, у 14 ( $0,36 \pm 0,0$ ,  $p < 0,01$ ) – эргопатический и у 13 ( $0,33 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) – анозогнозический тип отношения к болезни. У 42 человек были выявлены типы отношения к болезни блока с интрапсихической направленностью ( $0,38 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Среди них преобладал неврастенический тип ( $0,48 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) – 20 пациентов. У 10 больных диагностировался тревожный тип ( $0,24 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ). У 31 пациента ( $0,28 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ) были выявлены типы отношения к болезни блока с интерпсихической направленностью, с преобладанием паранойяльного типа – ( $0,81 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ).

Спустя год после ГБТ у 42 больных этой группы ( $0,38 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) диагностировались типы отношения к болезни адекватного блока. У 14 человек ( $0,33 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) – гармоничный, у 10

( $0,24 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) – эргопатический, у 18 ( $0,43 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) – анозогнозический. У 36 пациентов ( $0,32 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) были диагностированы типы отношения к болезни блока с интрапсихической направленностью. Как и ранее, преобладал неврастенический тип – 19 человек ( $0,53 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ ). У 34 больных были выявлены типы отношения к болезни блока с интерпсихической направленностью ( $0,30 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ). Преобладал паранойяльный тип ( $0,68 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) (таблица 59).

До курса реабилитации, у 36 больных II группы ( $0,34 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) были диагностированы типы отношения к болезни адекватного блока. Из них у 9 больных ( $0,25 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) был выявлен гармоничный тип, у 13 ( $0,36 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) – эргопатический тип, у 14 ( $0,39 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) – анозогнозический тип отношения к болезни. У 31 ( $0,29 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ) больного были диагностированы типы отношения к болезни блока с интрапсихической направленностью. У большинства из них, 22 человек ( $0,71 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ), был выявлен неврастенический тип отношения к болезни. У 39 больных ( $0,37 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) были диагностированы типы отношения к болезни интерпсихической направленности. Причем у 33 ( $0,85 \pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ) был выявлен паранойяльный тип.

После обучения в астма-школе, где больные получали знания о своем заболевании, принципах терапии, правилах самоконтроля и самоведения, поведении в определенных ситуациях, имели возможность на протяжении длительного времени общаться с медицинскими работниками и друг с другом, типы отношения к болезни адекватного блока были выявлены у 61 больного ( $0,59 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Гармоничный тип, который характеризуется трезвой оценкой своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни; стремление во всем содействовать успеху лечения; нежелание обременять других тяготами ухода за собой; в случае неблагоприятного прогноза в смысле инвалидизации – переключение интересов на те области жизни, которые останутся доступными больному; при неблагоприятном прогнозе – сосредоточение внимания, интересов на судьбу близких, своего дела; был выявлен у 58 больных ( $0,95 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ). Уменьшилось число лиц с патологическими типами отношения к болезни. Так только у 16 больных ( $0,15 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ) сохранились типы отношения с интрапсихической направленностью, в частности, у 12 человек ( $0,75 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ) сохранился неврастенический тип отношения к болезни. Типы с интерпсихической направленностью сохранились у 27 больных ( $0,26 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ). Из них у 25 человек ( $0,95 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) – паранойяльный тип отношения к болезни.

Таблица 59

**Изменение типов отношения к болезни больных  
бронхиальной астмой I группы в процессе реабилитации**

| Тип отношения к болезни                 | До астма-школы (n=106) | После астма-школы (n=104) | Спустя 12 месяцев после астма-школы (n=104) |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|
| Адекватный блок                         | 0,37±0,03*             | 0,35±0,05*                | 0,38±0,05*                                  |
| гармоничный                             | 0,27±0,07*             | 0,31±0,07*                | 0,33±0,07*                                  |
| эргопатический                          | 0,39±0,08*             | 0,36±0,08*                | 0,24±0,08*                                  |
| анозогнозический                        | 0,34±0,07*             | 0,33±0,05*                | 0,43±0,08*                                  |
| Блок с интрапсихической направленностью | 0,34±0,04*             | 0,38±0,05*                | 0,32±0,05*                                  |
| тревожный                               | 0,21±0,06*             | 0,24±0,07*                | 0,19±0,07                                   |
| ипохондрический                         | —                      | —                         | —                                           |
| неврастенический                        | 0,58±0,08*             | 0,48±0,08*                | 0,53±0,09*                                  |
| меланхолический                         | 0,09±0,05              | 0,12±0,05                 | 0,06±0,04                                   |
| апатический                             | 0,13±0,05              | 0,17±0,06                 | 0,22±0,07                                   |
| Блок с интерпсихической направленностью | 0,29±0,04*             | 0,28±0,04*                | 0,30±0,04*                                  |
| сенситивный                             | 0,12±0,06              | 0,13±0,06                 | 0,21±0,07*                                  |
| эгоцентрический                         | 0,09±0,05              | 0,06±0,04                 | 0,12±0,06                                   |
| паранойальный                           | 0,78±0,07*             | 0,81±0,07*                | 0,68±0,08*                                  |
| дисфорический                           | —                      | —                         | —                                           |

Примечание: \*  $p < 0,01$ .

Спустя 12 месяцев после занятий в астма-школе у больных основной группы сохранились изменения типов отношения к болезни. Так, у 56 больных ( $0,54 \pm 0,05$   $p < 0,01$ ) регистрировались типы отношения к болезни адекватного блока; из них у 53 ( $0,95 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ) – гармоничный тип. У 19 пациентов ( $0,18 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ) диагностировались типы отношения к болезни

с интрапсихической направленностью, в том числе у 13 ( $0,68 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ) – неврастенический тип. У 29 больных ( $0,28 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) были выявлены типы отношения к болезни блока с интерпсихической направленностью; паранойяльный тип регистрировался у 26 пациентов ( $0,89 \pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ) (таблица 60).

Таблица 60

**Изменение типов отношения к болезни больных  
бронхиальной астмой в процессе обучения в астма-школе**

| Тип отношения к болезни                 | До астма-школы (n=106) | После астма-школы (n=104) | Спустя 12 месяцев после астма-школы (n=104) |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|
| Адекватный блок                         | $0,34 \pm 0,05^*$      | $0,59 \pm 0,05^*$         | $0,54 \pm 0,05^*$                           |
| гармоничный                             | $0,25 \pm 0,07^*$      | $0,95 \pm 0,03^*$         | $0,95 \pm 0,03^*$                           |
| эргопатический                          | $0,36 \pm 0,08^*$      | $0,02 \pm 0,02$           | $0,02 \pm 0,02$                             |
| анозогнозический                        | $0,39 \pm 0,08^*$      | $0,03 \pm 0,04$           | $0,04 \pm 0,03$                             |
| Блок с интрапсихической направленностью | $0,29 \pm 0,04^*$      | $0,15 \pm 0,04^*$         | $0,18 \pm 0,04^*$                           |
| тревожный                               | $0,23 \pm 0,08$        | $0,25 \pm 0,101$          | $0,32 \pm 0,11$                             |
| ипохондрический                         | —                      | —                         | —                                           |
| неврастенический                        | $0,71 \pm 0,08^*$      | $0,75 \pm 0,11^*$         | $0,68 \pm 0,11^*$                           |
| меланхолический                         | —                      | —                         | —                                           |
| апатический                             | $0,06 \pm 0,042$       | —                         | —                                           |
| Блок с интерпсихической направленностью | $0,37 \pm 0,05^*$      | $0,26 \pm 0,04^*$         | $0,28 \pm 0,08^*$                           |
| сенситивный                             | $0,1 \pm 0,05$         | $0,07 \pm 0,05$           | $0,1 \pm 0,06$                              |
| эгоцентрический                         | $0,05 \pm 0,04$        | —                         | —                                           |
| паранойяльный                           | $0,85 \pm 0,06^*$      | $0,95 \pm 0,05$           | $0,89 \pm 0,06^*$                           |
| дисфорический                           | —                      | —                         | —                                           |

Примечание: \*  $p < 0,01$ .

Как видно из приведенных выше результатов, обучение, проводимое в условиях астма-школы, имеет для больных БА большое значение. Расширение объема знаний о своем заболевании, методах его лечения и профилактики обострений, появление уверенности и умения себя вести во время приступов удушья, нахождение в коллективе людей, страдающих одинаковой патологией, неформальный контакт с медицинским персоналом способствуют уменьшению психоэмоционального напряжения у больных БА. Приводит к гармонизации отношения к собственному здоровью, окружающей среде, медицинскому обслуживанию без применения специальных психотерапевтических методик.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой, наблюдающихся в лечебно-профилактических учреждениях г. Витебска, уровень знаний о сущности патологии и принципах самоконтроля является недостаточным для осуществления рациональных лечебных и профилактических мероприятий. В результате применения реабилитации больных бронхиальной астмой методом гипобарической гипоксии было достигнуто снижение числа госпитализаций в 1,9 раза, числа дней нетрудоспособности, в связи с обострением бронхиальной астмы – в 2,1 раза, числа вызовов скорой медицинской помощи, связанных с приступами бронхиальной астмы – в 2,3 раза, количества полученных льготных рецептов в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Обучение больных бронхиальной астмой является эффективным методом повышения уровня знаний пациента о своей болезни, что позволяет ему осуществлять самоконтроль своего заболевания, улучшить технику использования дозированного аэрозоля, расширить спектр применяемых приборов индивидуального пользования; и улучшает показатели экономической эффективности (число госпитализаций, число дней нетрудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи, связанных с обострением бронхиальной астмой, количества выписанных льготных рецептов) в первые 6 месяцев после участия в образовательном проекте ( $p < 0,05$ ). Применение обучающей программы способствует уменьшению психоэмоционального напряжения, приводит к гармонизации отношения к собственному здоровью, окружающей среде, медицинскому обслуживанию без применения специальных психотерапевтических методик.

Заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких сейчас составляет 58–60 на 1000 человек, почти достигая распространенности сердечно-сосудистой патологии [235]. Социальная и медицинская значимость бронхиальной астмы сопоставима с такими заболеваниями, как тиреотоксикоз, диабет и язвенная болезнь. Бронхиальная астма обуславливает

0,4% всех обращений населения за медицинской помощью, 1,4% всех госпитализаций, 1,5% от общего числа инвалидов по всем причинам, сокращает среднюю продолжительность жизни больных мужчин на 6,6 года и женщин – на 13,5 года. Для развития этого заболевания патогенетическое значение имеет врожденный или приобретенный дефект в бронхиальной системе [223]. Выделяют 5 групп этиологических факторов внешней среды, которые способствуют развитию бронхиальной астмы: неинфекционные аллергены, инфекционные агенты, механические и химические вещества, физические и метеорологические факторы, нервно-психическое напряжение и стрессовые ситуации. С учетом изложенного этиологическая терапия бронхиальной астмы может быть ориентирована главным образом не на устранение провоцирующих внешних воздействий, так как ликвидация врожденных или приобретенных биологических дефектов бронхиальной системы в настоящее время не представляется возможной.

На современном этапе развития медицины лечение бронхиальной астмы осуществляют в трех основных направлениях: во-первых, устранение внешних причин (аллергенов, инфекционных агентов, психотравмирующих воздействий и др.), которые провоцируют проявления имеющихся у больного биологических дефектов; во-вторых, воспаление недостающих или ингибирование чрезмерно активных ферментов, гормонов и других биологически активных веществ путем применения фармакологических препаратов и пищевых добавок; в-третьих, тренировка (с использованием немедикаментозных способов) тех систем организма, которые на доклиническом этапе компенсируют имеющиеся биологические дефекты.

Немедикаментозные средства рекомендуют применять в фазе затухающего обострения и ремиссии бронхиальной астмы [39, 40]. Основным преимуществом немедикаментозных способов лечения является то, что при правильно выбранных показаниях и режимах они не имеют отрицательных побочных эффектов. Недостаток же заключается в том, что положительный эффект может наступить не сразу, а через определенный срок (чаще к концу курса или позднее), лечение должно проводиться длительно, подчас требуются повторные курсы, необходима устойчивая мотивация на лечение самого больного. К наиболее часто используемым способам немедикаментозной терапии бронхиальной астмы относят: баротерапию с применением повышенного или пониженного давления; горноклиматическую терапию; гало- или спелеотерапию; санаторно-курортное лечение; эрготерапию; дыхание с повышенным сопротивлением на выдохе; волевое

управление дыханием; гештальттерапию; гипнотерапию; игло-рефлексотерапию; разгрузочно-диетическую терапию; специфическую гипосенсибилизацию; лечение аутолизом мокроты и ряд других. Многообразие таких методов свидетельствует об отсутствии какого-либо одного наиболее эффективного способа немедикаментозного лечения бронхиальной астмы и предлагает поиск новых методов коррекции этого заболевания.

Приступая к исследованию, мы предполагали, что адаптация к гипобарической гипоксии, являясь эффективным способом лечения целого ряда заболеваний [14, 69, 157], которые имеют самые различные патогенетические механизмы, может использоваться в реабилитации больных бронхиальной астмой, при этом не вызывая негативных сдвигов в функционировании систем организма. Кроме того, мы предположили, что применение образовательных технологий в реабилитации больных бронхиальной астмой должно не только повышать уровень знаний пациентов о своей патологии, но и тем самым обуславливать осознанный подход к лечению и соблюдению рекомендованного режима поведения, но и «потенцировать» эффекты воздействия гипобарической гипоксии.

Динамика состояния бронхолегочного аппарата у обследованных лиц под воздействием курса гипобарической терапии. Рядом авторов установлено, что высоты до 2000 м являются индифферентными для большинства здоровых людей [67, 258], поэтому в качестве начальной была выбрана высота, равная 1500 м. Показано также, что наиболее эффективные высоты для проведения сеансов ГБТ находятся в диапазоне 3000–4000 м; в пределах этих высот организм эффективно компенсирует действие гипоксии.

Были оценены показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ДО, МОД, РОвыд, РОвд, ЧД, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> (%ФЖЕЛ), индекс Тиффно, ПОСвы, МОС<sub>25-75</sub>, МВЛ).

Было выявлено, что лица, у которых в равнинных условиях наблюдаются признаки бронхоспазма на высоте 3000 м над уровнем моря отмечают значительное улучшение состояния, исчезновение одышки, хрипов в легких. Достоверно увеличивался объем форсированного выдоха за 1 с ( $78,29 \pm 2,66$  по сравнению с  $87,14 \pm 3,20\%$ ), индекс Тиффно ( $80,86 \pm 5,59$  по сравнению с  $96,71 \pm 9,57\%$ ), ( $p < 0,05$ ) [87].

В то же время пребывание здоровых лиц на высоте 3000 м не ведет к достоверному изменению скоростных показателей.

Нами была установлена положительная динамика показателей функционального состояния бронхолегочного аппарата у лиц с умеренными изменениями их по обструктивному типу под воздействием курса ГБТ. Так, улучшения наступали спустя месяц

после курса реабилитации и сохранялись в течение 6–7 месяцев. В целом было зарегистрировано достоверное увеличение ЖЕЛ на 10,23%, ФЖЕЛ – на 13%, ОФВ<sub>1</sub> на – 17,28%, ОФВ<sub>1</sub>(%ФЖЕЛ) – на 25,64%, индекса Тиффно – на 16,64%, МВЛ – на 19,62% ( $p < 0,05$ ). В то же время ГБТ не оказывала воздействия на состояние бронхолегочного аппарата лиц, показатели функции внешнего дыхания которых находились в границах нормы и условной нормы [83].

При анализе полученных результатов мы пришли к выводу, что улучшение показателей состояния бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой, наступающее непосредственно во время курса ГБТ, связано с благоприятными для больных микроклиматическими условиями. Ранее было показано [42, 282], что оптимальными для больных с синдромом бронхоспазма погодноклиматическими условиями являются низкое барометрическое давление (около 495 мм рт.ст.), пониженная относительная влажность (около 40%), стабильная температура (18°C). Микроклимат в барокамере на высоте более 3000 м над уровнем моря совпадает с этим климатическим оптимумом, что на наш взгляд, подтверждается мнением некоторых исследователей, полагающих, что у больных с обструктивными заболеваниями легких в условиях низкого давления отмечается эффект «облегчения» дыхания, обусловленный уменьшением плотности воздуха и турбулентности потока воздуха в дыхательных путях, и связанное с этим улучшение самочувствия [69]. Другим, вероятным механизмом положительного эффекта гипокситерапии у больных БА является уменьшение вызываемого гипоксией рефлексорного бронхоспазма в связи с синтезом ряда эндогенных субстанций, обладающих бронхолитическим действием. В результате увеличивается число перфузируемых и вентилируемых альвеол, улучшаются объемно-скоростные характеристики вдоха и выдоха и в целом повышается эффективность внешнего дыхания [69, 157].

Однако в нашем исследовании позитивный эффект сохранялся, по крайней мере, в течение 6–7 месяцев при сниженных дозах медикаментозных препаратов, что, по нашему мнению, свидетельствует о формировании структурного следа и наступлении устойчивой адаптации, когда организм, возвращаясь к привычным условиям существования, может функционировать достаточно долгое время в режиме более жестких требований.

Динамика метаболических показателей под воздействием курса гипобарической гипоксии. Оценивали изменения ведущих биохимических и гематологических показателей при воздействии гипобарической терапии.

В ходе исследования было установлено, что воздействие гипобарической гипоксии не вызывает негативных изменений показателей метаболизма и системы крови у больных бронхиальной астмой.

Хотя БА не имеет так называемых биохимических маркеров, в нашем исследовании было выявлено уменьшение у большинства больных активности трансаминаз, выявлена положительная динамика показателей липидного обмена. Изменение соотношения в сторону уменьшения содержания общего холестерина и уменьшения содержания липопротеидов низкой плотности свидетельствуют о снижении атерогенности липидного спектра плазмы крови. В частности, содержание АСТ снизилось на 34,25%, АЛТ – на 41,44%, общего холестерина – на 14,77%, ХС-ЛПНП – на 22,58% ( $p < 0,05$ ). Снижение активности трансаминаз, вероятно, является результатом стабилизации клеточных мембран под влиянием адаптации к периодическому действию гипоксии [151].

При исследовании динамики клеточного состава периферической крови было выявлено достоверное увеличение количества эритроцитов на 14,32% и повышение содержания гемоглобина на 12,98% во время и непосредственно после курса ГБТ, что, на наш взгляд, свидетельствует об интенсификации эритропоэза в ответ на воздействие гипоксической гипоксии, реализации процессов первоначальной, срочной адаптации.

В процессе всего периода наблюдения у больных БА регистрировалось снижение процентного содержания эозинофилов, что свидетельствует об уменьшении интенсивности аллергического воспаления. Подобное иммуномоделирующее действие, вероятно, обуславливается оптимизацией функций системы сохранения антигенно-структурного гомеостаза. Ряд исследователей полагает, что на начальном этапе гипокситерапии возникает активация функций Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Одновременное уменьшение их содержания с параллельным увеличением количества эритроцитов в этот период отражает напряжение системы сохранения антигенно-структурного гомеостаза в пользу эритропоэза. Структурно-функциональная перестройка этой системы протекает на фоне усиления патологических процессов, что проявляется в значительном повышении уровня ЦИК и СЗ-компонента комплемента. К концу гипокситерапии выраженность активационных и катаболических процессов уменьшается, что отражает адаптивные сдвиги, обеспечивающие возрастание не только неспецифической устойчивости организма, но и специфической резистентности к инфекционно-аллергизирующим факторам [69, 84].

Клиническая эффективность реабилитации больных бронхиальной астмой методом гипобарической гипоксии. Целесообразность применения обучающих технологий в реабилитации больных бронхиальной астмой. При оценке экономической эффективности данного курса реабилитации нами было выявлено достоверное снижение в обеих группах больных общего числа госпитализаций, числа дней нетрудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи по поводу БА, уменьшение потребности в медикаментозной терапии [83]. Более выраженная положительная динамика показателей экономической эффективности во II группе подтверждает целесообразность применения обучающих программ в реабилитации больных БА. Подобные результаты были получены в ряде исследований [27, 38, 40, 45].

В ряде исследований, посвященных эффективности образовательных программ для больных БА, было показано улучшение показателей состояния бронхолегочного аппарата, объяснявшееся оптимизацией поведения больных [27, 40, 45, 182]. В нашем исследовании достоверных отличий в этих показателях у лиц, прошедших курс ГБТ и проходивших его в сочетании с образовательной программой, выявлено не было.

Более выраженное снижение процентного содержания эозинофилов у пациентов II группы, на наш взгляд, объясняется влиянием образовательной программы, более четким соблюдением рекомендаций врача, применением пикфлоуметрии, достижением контроля над факторами, обостряющими течение БА.

Анализ базисных знаний больных БА о сущности своей патологии подтвердил мнение многих авторов о его недостаточном уровне для осуществления рациональных лечебных и профилактических мероприятий [27, 43, 29, 45]. Применение образовательной программы позволило существенно повысить уровень знаний пациента о своей болезни, причем отмечалась сохраненная «выживаемость» знаний в течение длительного периода времени. Таким образом, ознакомившись с принципами профилактики и лечения, правилами соблюдения противоаллергического режима и поведения при обострении, а также приборами индивидуального пользования, мероприятиями физической реабилитации, больные начинали активно пользоваться полученными знаниями на практике. Следствием этого стало улучшение техники использования дозированного аэрозоля, увеличение использования приборов индивидуального пользования [108–110, 113–115].

Ряд авторов обращает внимание на частоту нервно-психических расстройств у больных БА [10, 39, 41, 58]. Однако

известно, что уровень знаний пациентов о болезни влияет на способность больного управлять заболеванием, обеспечивает больного в какой-то мере средствами психологической самозащиты, способствуя восстановлению социального и трудового статуса [38, 39].

В нашем исследовании мы выявили преобладание патологических типов отношения больных БА к своему заболеванию. В частности, достоверно преобладали паранойяльный и неврастенический ТОВ ( $p < 0,01$ ). По окончании реабилитации методом гипобароадаптации в сочетании с обучающими программами была отмечена гармонизация отношения к своей патологии, устойчиво сохранявшаяся в течение года. Когда как у больных, прошедших только курс ГБТ, достоверных изменений в психологическом отношении к болезни выявлено не было. Что не позволяет объяснить нормализацию психоэмоционального статуса пациентов активацией синтеза опиоидных гормонов под воздействием ГБТ, а, на наш взгляд, объясняется расширением объема знаний о своем заболевании, методах его лечения и профилактики обострений, появлением уверенности и умения себя вести во время приступов удушья, нахождением в коллективе людей, страдающих одинаковой патологией, возможностью неформального контакта с медицинским персоналом [110, 112, 114, 115].

Динамика функциональных и метаболических показателей у больных бронхиальной астмой при их адаптации к гипобарической гипоксии зависит от исходного состояния органов и систем и приводит к восстановлению нормальных величин измененных показателей; параметры, находившиеся в норме, при воздействии гипобарической гипоксии не изменяются.

При адаптации к гипобарической гипоксии у больных бронхиальной астмой с нарушенными показателями бронхиальной проходимости происходит статистически значимое улучшение показателей: ФЖЕЛ ( $87,14 \pm 3,35$  в % от должного по сравнению с исходными  $74,14 \pm 2,10$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $89,36 \pm 1,59$  в % от должного по сравнению с  $72,08 \pm 2,14$ ,  $p < 0,05$ ), ОФВ1(%ФЖЕЛ) ( $89,94 \pm 0,67$  в % от должного по сравнению с  $64,30 \pm 1,66$ ,  $p < 0,05$ ), ПОСвы ( $84,36 \pm 1,23$  в % от должного по сравнению с  $70,13 \pm 1,31$ ,  $p < 0,05$ ), увеличились ЖЕЛ ( $97,39 \pm 0,99$  в % от должного по сравнению с  $87,16 \pm 1,56$ ,  $p < 0,05$ ), индекс Тиффно ( $86,65 \pm 1,53$  в % от должного по сравнению с  $70,21 \pm 1,28$ ,  $p < 0,05$ ), МВЛ ( $92,62 \pm 1,71$  в % от должного по сравнению с  $77,68 \pm 1,36$ ,  $p < 0,05$ ). У больных с неизмененными показателями бронхиальной проходимости подобных изменений не происходит.

Применение обучающей программы способствует уменьшению психоэмоционального напряжения, приводит к гармонизации отношения к собственному здоровью, окружающей среде, медицинскому обслуживанию без применения специальных психотерапевтических методик.

Разработана обучающая программа, адаптированная для применения в амбулаторных условиях и ориентированная на большое число больных с низким уровнем знаний о своем заболевании. Обучение больных бронхиальной астмой является эффективным методом повышения уровня знаний пациента о своей болезни, что позволяет ему осуществлять самоконтроль своего заболевания; и улучшает показатели экономической эффективности (число госпитализаций, число дней нетрудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи, связанных с обострением бронхиальной астмой, количества выписанных льготных рецептов) в первые 6 месяцев после участия в образовательном проекте ( $p < 0,05$ ).

В результате применения реабилитации больных бронхиальной астмой методом гипобарической гипоксии в сочетании с обучающими программами было достигнуто снижение общего числа госпитализаций в 1,9 раза, числа дней нетрудоспособности в связи с обострением бронхиальной астмы – в 2,2 раза, числа вызовов скорой медицинской помощи, связанных с приступами бронхиальной астмы – в 2,3 раза, количества полученных льготных рецептов – в 1,4 раза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абелевич М.М., Рыжаков А.Д., Кончина М.В., Абелевич Д.И. Перспективные формы образовательных программ по астме и аллергии у детей // *Int. J. Immunorehabil.* – 1999. – № 12. – Р. 26–29.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Агаджанян Н.А. Организм и газовая среда обитания. – М., 1972. – 248 с.
4. Агаджанян Н.А., Гневушев В.В., Катков А.Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания. – М., 1987. – 186 с.
5. Агаджанян Н.А., Ефимов А.Н. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. – М., 1986. – 272 с.
6. Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М. Горы и резистентность организма. – М., 1970. – 182 с.
7. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Классификация гипоксических состояний. – М., 1998. – 22 с.
8. Адаптация к высотной гипоксии позволяет ограничить активацию перекисного окисления липидов при воспалении и стрессе / В.В. Малышев, Л.С. Васильева, С.Б. Белогоров, Т.В. Нефедова // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.* – 1995. – Т. 119, № 6. – С. 590–593.
9. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З. Меерсон, В.П. Твердохлиб, В.М. Боев, Б.А. Фролов. – М.: Наука, 1989. – 70 с.
10. Адо А.Д. Социальное и биологическое в проблеме бронхиальной астмы // *Клин. мед.* – 1982. – № 2. – С. 4–10.
11. Айтбаев Н.А. Мейманалиев Т.С. Распространенность атерогенных дислипидпротеидений среди горцев // *Кардиология.* – 1992. – Т. 31, № 1. – С. 9–11.
12. Алеманова Г.Д., Воляник М.Н. Влияние адаптации к гипобарической гипоксической стимуляции на липидный спектр у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрия.* – 1997. – № 5. – С. 8–11.
13. Алешин И.А. Профилактика, лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Урал. гос. мед. ин-т. – Екатеринбург, 1993. – 39 с.
14. Алешин И.А., Волович В.Б., Забиров М.Р. и др. Влияние адаптации к периодической гипоксии на течение идиопати-

- ческих аритмий, микроциркуляцию и свертывание крови // Тер. арх. – 1992. – Т. 32. – № 4. – С. 35–38.
15. Алешин И.А., Тиньков А.Н., Коц Я.И., Твердохлиб В.П. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической гипоксии // Тер. архив. – 1997. – Т. 32. – № 4. – С. 54–58.
  16. Алиев М.А., Кулакова Р.И. Гипертония и атеросклероз в условиях высокогорья. – Фрунзе: Илим, 1971. – 118 с.
  17. Аллергия от А до Я // Н.А. Скепьян, Т.В. Барановская, И.В. Василевский и др.; под ред. Н.А. Скепьяна. – Мн., 2000. – 16 с.
  18. Алматов К.Т., Мирталипов Д.Т., Касимова Г.М. Измерение фосфолипидного состава и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени при гепатите // Вопросы мед. химии. – 1986. – Т. 32, № 3. – С. 27–30.
  19. Аматунян В.Г. О некоторых аспектах использования горного климата в лечении больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Тез. докл. II Северо-Кавказ. Научн. совещания по пробл. Мед. Географии. Нальчик, 1970. – С. 100–102.
  20. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 380 с.
  21. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 105–109.
  22. Арчаков А.И., Карузина И.И., Кузнецова Г.П. Биологические мембраны в норме и патологии. – М.: Наука, 1972. – 223 с.
  23. Арчаков А.И., Карузина И.И. Молекулярные механизмы взаимодействия четыреххлористого углерода с мембранами эндоплазматического ретикулаума печени // Успехи гепатологии. – 1973. – № 4. – С. 39–59.
  24. Ассман Д. Чувствительность человека к погоде. – Л., 1966. – 246 с.
  25. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. – Л.: Изд-во АН СССР, 1960. – 246 с.
  26. Башкиров А.А. Динамика нейрофизиологических и вегетативных процессов адаптации организма к гипоксии в различных экологических условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Рос. ун-т дружбы народов. – М., 1997. – 32 с.
  27. Белевский А.С., Булкина Л.С. Система обучения больных бронхиальной астмой // Mater. med. – 1998. – №2. – С. 16–21.

28. Белоусова В.В., Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Роль гликолиза в поддержании энергосинтезирующей функции гепатоцитов адаптированных и неадаптированных к гипоксии крыс при разных концентрациях кислорода // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – № 1. – С. 28–32.
29. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. – Киев: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ, 2000. – 74 с.
30. Биоэнергетические параметры мозга крыс с разной резистентностью к гипоксии. А.М. Дудченко, Г.Н. Чернобаева, В.Е. Романова и др. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – Т. 115, №3. – С. 251–254.
31. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. – М.: Медицина, 1997. – Т. 1. – С. 400–423.
32. Бит-Аврагим Н.И. Состояние синокаротидной барорецепторной регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью под влиянием адаптации к высотной гипоксии // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 8. – С. 56–59.
33. Блюгер А.Ф., Залцмане В.К., Карташова О.Я. Ультраструктурная патология печени: Электрон.-микроскоп. атлас. – Рига: Зинатне, 1989. – 318 с.
34. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. – Рига: Звайгзне, 1984. – 405 с.
35. Богова А.В. Влияние климатических условий на распространенность и особенности течения бронхиальной астмы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970.
36. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. – М. СПб., СЛП, 1996. – 480 с.
37. Брайтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. – М.: Медицина, 1999. – 287 с.
38. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. – 1996. – Приложение. – 161 с.
39. Бронхиальная астма. Под редакцией академика РАМН А.Г.Чучалина: в 2 томах. Т. 1. – М.: Агар, 1997. – 432 с.
40. Бронхиальная астма. Под редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина: в 2 томах. Т. 2. – М.: Агар, 1997. – 400 с.
41. Булатов П.К. О неврогенных факторах в патогенезе и клинике бронхиальной астмы // Бронхиальная астма. – Л., 1962. – С. 9–27.
42. Булахов А.Н., Николаева А.Г., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Состояние бронхолегочного аппарата человека при гипобарической гипоксии и адаптации к ней // Физиол. журн. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 53–57.

43. Булкина Л.С., Белевский А.С. Образовательные программы для больных бронхиальной астмой: мировой опыт // Пульмонология. – 1994. – № 1. – С. 89–90.
44. Булкина Л.С., Белевский А.С., Княжеская Н.П., Сосина Е.Е. Обучение больных бронхиальной астмой, находящихся под амбулаторным наблюдением // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 25–30.
45. Булкина Л.С., Белевский А.С., Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Влияние обучения на больных бронхиальной астмой на течение заболевания // Тер. архив. – 1996. – № 12. – С. 30–35.
46. Буриан М.Э. Патогенетическое значение полиморфизма цитохрома Р-450 (изоформа 2А6) в развитии токсического поражения печени при лечении кумарином: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 1999. – 24 с.
47. Вальвичев Н.И., Римжа М.И. Статистический метод в медицинской практике с применением микроЭВМ и персональных компьютеров. – Мн.: Беларусь, 1989. – 112 с.
48. Ван-Лир Э., Стикней К. Гипоксия. – М.: Медицина, 1967. – 368 с.
49. Венгеровский А.И., Чучалин В.С., Паульс О.В. Влияние гепаторотекторов на метаболизм липидов при CCl<sub>4</sub>-гепатите // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1987. – №4. – С. 430–432.
50. Венгеровский А.И. Эффективность и механизм действия гепаторотекторов при экспериментальном токсическом поражении печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / АМН СССР. НИИ фармакологии. – М., 1991. – 40 с.
51. Веримеевич Л.И., Андреева Л.И. Организация медицинской помощи детям, страдающим иммунопатологией, в г. Омске // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. – М., 2001. – С. 7.
52. Викулина И.Н. Оценка эффективности педиатрической астма-школы по критерию частоты обострений бронхиальной астмы // Аллергология. – 2001. – № 3. – С. 12–17.
53. Власов В.В. Реакция организма на внешние воздействия. – Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 1994. – 344 с.
54. Влияние адаптации к периодической гипоксии на течение идиопатических аритмий, микроциркуляцию и свертывание крови. И.А. Алешин, В.Б. Волович, М.Р. Забиров и др. // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 32, №4. – С. 35–38.
55. Влияние гипобаротерапии на состояние липидтранспортной системы у больных артериальной гипертензией. Г.И. Юпатов,

- Э.А. Доценко, А.Н. Булахов, Н.Н. Васильева // X съезда терапевтов Беларуси: Тез. докл. науч. конф. // Рецепт. – 2001. – Приложение. – С. 152.
56. Влияние хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды Рычал-Су на некоторые физиологические и биохимические показатели печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом. И.Ш. Эмирбеков, Ю.А. Огурцов, В.А. Макаров, С.А. Реккандт // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2001. – № 5. – С. 24–26.
57. Влияние энтеросорбции на ферментный спектр печени при экспериментальном токсическом гепатите. И.В. Косникова, И.В. Овчинников, А.Р. Гутникова, М.М. Алимов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1997. – № 4. – С. 20–22.
58. Волков В.Т. Деонтологические аспекты реабилитации нервно-психических расстройств у больных бронхиальной астмой // Реабилитация нервно-психических больных. – Томск, 1984. – С. 64–68.
59. Воляник М.Н. Адаптация к прерывистой гипобарической гипоксии детей, больных поллинозом // Педиатрия. – 1994. – № 6. – С. 14–17.
60. Вторичная тканевая гипоксия / А.З. Колчинская, В.П. Дударев, М.Т. Кереев и др. – Киев: Наукова думка, 1983. – 256 с.
61. Галенок В.А., Диккер В.Е. Гипоксия и углеводный обмен. – Новосибирск: Наука, 1985. – 192 с.
62. Гаркалов К.А., Белевский А.С. Медико-социальное значение обучения больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 28–33.
63. Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Прогностические исследования при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 66–72.
64. Гепатозащитные свойства белков сои и возможность их использования в диетотерапии хронического токсического гепатита. Л.К. Хныченко, В.В. Бульон, И.С. Заводская и др. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 3. – С. 283–286.
65. Гипобароксия и энтеросорбция как факторы восстановления функции митохондрий печени при токсическом гепатите. А.Р. Гутникова, Н.Г. Акиншина, Б.А. Саидханов, А.Х. Касымов и др. // Эфферентная терапия. – 2001. – Т. 7, №2. – С. 18–22.
66. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ООО «Элби-СПб», 2000. – 384 с.

67. Глазачев О.С., Бадиков В.И. и др. Влияние гипоксических тренировок на здоровье школьников // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 1. – С. 88–92.
68. Гланц С. Медикобиологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
69. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб.: ООО «Элби-СПб», 2003. – 536 с.
70. Горбенко П.П. Методика этапно-комплексной спелеотерапии больных бронхиальной астмой. – В кн.: Проблемы пульмонологии. – Л., 1985. – С. 365–369.
71. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – Киев: Здоров'я, 1989. – 165 с.
72. Гусейнов Х.Ю. Эффективность применения образовательной программы у больных ХОБЛ – жителей города Гянджи Азербайджанской Республики // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 71–73.
73. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М., 1998. – 252 с.
74. Гущин И.С., Зебрев А.И. Молекулярные основы механизма аллергии // Итоги науки и техники, Иммунология. – 1987. – Т. 16. – С. 5–49.
75. Данилычева И.В., Ерохина С.М., Шульженко А.Е., Лусс Л.В. Опыт работы аллергошколы в ГНЦ РФ Институте иммунологии // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. – М., 2001. – С. 8.
76. Данияров С.Б. Работа сердца в условиях высокогорья. – Л: Медицина, 1979. – 152 с.
77. Данченко Е.О. Обмен нуклеиновых кислот в регенерирующей печени крыс при экспериментально-индуцированных дислипидопроteinемиях и их коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04. – Витебск, 1994. – 257 с.
78. Данченко Е.О. Цитотоксичность гепатотропных препаратов и восстановительные процессы в печени: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04. – Витебск, 2001. – 317 с.
79. Дашинамжилов Ж.Б. Экспериментальная фармакотерапия полифитохолом этанолового, тетрациклинового и комбинированного повреждения печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / РАН. Сиб. отд-ние. Бурят. ин-т биологии. – Улан-Удэ, 1997. – 24 с.
80. Денисов С.Д., Морозкина Т.С. Требования к научному эксперименту с использованием животных // Здоровоохранение. – 2001. – №4. – С. 40–42.

81. Денисова Т.А. Некоторые аспекты новых форм работы с больными бронхиальной астмой во Владимирской области // Хронические обструктивные заболевания легких: (клиника, диагностика, лечение). Сб. рез. докл. науч.-практ. конф., Владимир, 1996. – С. 31–32.
82. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии. М.Г. Пшенникова, Б.В. Смирин, О.Н. Бондаренко и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 174–181.
83. Доценко Э.А., Крестьянинова Т.Ю., Николаева А.Г. Клинико-физиологические эффекты адаптации к гипобарической гипоксии у больных бронхиальной астмой // Иммунопатология аллергология инфектология. – 2004. – № 2. – С. 84–87.
84. Доценко М.Л., Малах О.Н. Адаптация к гипоксии повышает устойчивость печени к токсическому воздействию гепатотропных ядов (экспериментальное исследование) // 5-й международный симпозиум гепатологов Беларуси «Актуальные вопросы гепатологии»: Тез. докл., Гродно, 25–26 сентября 2002 г. / Министерство здравоохранения РБ. Бел. акад. мед. наук. Респуб. гепатол. центр. Гродненский мед. ун-т. – Гродно, 2002. – С. 156–157.
85. Доценко Э.А., Николаева А.Г., Кулахов А.Н. Применение метода гипобарической адаптации в клинике внутренних болезней // Медэлектроника 2002. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Сб. тр. конф. – Минск, 2002. – С. 289–295.
86. Доценко Э.А., Прищепа И.М. Биоклиматология и экология бронхиальной астмы: абиотические факторы. Монография. – Витебск: Изд-во ВГУ им.П.М. Машерова, 2001. – 353 с.
87. Доценко Э.А., Чиркин А.А., Прищепа И.М. Технологии адаптационной медицины: возможности и перспективы применения гипобарической терапии // Ученые записки. Естественные науки. Медицина. – 2002. – Том 1. – С. 218–233.
88. Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Влияние адаптации к гипоксии на содержание цитохромов в мозге и печени крыс // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – № 12. – С. 576–579.
89. Загрядский А.Г., Серохвостов А.П. Физиологические резервы организма и высокогорье. – Фрунзе: Илим, 1989. – 117 с.
90. Здравоохранение в Республике Беларусь / Официальный статистический сборник. – Мн., 2000.

91. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник. – Мн., 1997.
92. Здравоохранение в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник. – Мн., 1999.
93. Ивков Н.Н., Капитанов А.Б. Биохимические механизмы действия низкомолекулярных хлорорганических алифатических соединений на организм человека и животных // Вопросы мед. химии. – 1986. – Т. 32, № 5. – С. 2–6.
94. Илларионова Т.С. Антицитолитическая активность антиоксидантов: витамина Е, селенита натрия и их комбинации при токсическом повреждении печени D-галактозами гидрохлоридом: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Рос. ун-т дружбы народов. – М., 1999. – 17 с.
95. Инсанов А.Б. Бронхиальная астма. – Баку: Азернешр, 1987. – 297 с.
96. Квасенко А.В., Зубарев Ю.Г. Психология больного. – Л., 1980. – 265 с.
97. Кладова Л.А., Бойко Г.Л. и др. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1997. – № 4. – С. 21–25.
98. Клячкин Л.М. Реабилитация в пульмонологии // Пульмонология. – 1994. – № 1. – С. 6–9.
99. Княжеская Н.П. Физическая реабилитация и ее отдаленные результаты у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 23 с.
100. Ковалев В.В. Личность и ее нарушения при соматической болезни // Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней. – М., 1972. – С. 47–50.
101. Коган В.Е., Котельников С.С., Ситковский М.В. Цереб्रोэпидемия мозга // Вопросы мед. химии. – 1972. – № 3. – С. 227–241.
102. Кокосов А.Н. Методика разгрузочно-диетической терапии и ее особенности у больных бронхиальной астмой. – В кн.: Разгрузочно-диетическая терапия бронхиальной астмы / под ред. А.Н. Кокосова. – Л., 1981. – С. 17–26.
103. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии // Физиология дыхания / отв. ред. И.С. Бреслав, Г.Г. Исаев. СПб.: Наука, 1994. – С. 589–624.
104. Колчинская А.З. Кислород. Физическое состояние. Работоспособность. – Киев: Наукова думка, 1991. – 205 с.
105. Корда М.М. Антиоксидантный статус организма при остром токсическом поражении печени и его коррекция энтеросорбцией и антиоксидантами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Львов. гос. мед. ин-т. – Львов, 1991. – 19 с.

106. Корда М.М. Нарушение окислительных процессов и защитных систем организма при остром химическом поражении печени и пути их коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Одес. гос. мед. ун-т. – Одесса, 1998. – 34 с.
107. Коровина О.В., Собченко С.А. Принципы организации индивидуального лечения больных бронхиальной астмой // Тер. арх. – 1991. – № 12. – С. 117–120.
108. Крестьянинова Т.Ю. Оптимизация поведения больных бронхиальной астмой в зависимости от социально-экономических и экологических условий окружающей среды // ИТОГИ НИР – 2000. – Витебск, 2001. – С. 76.
109. Крестьянинова Т.Ю., Доценко Э.А., Прищепа И.М. Обучение больных бронхиальной астмой // Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф. – Мн., 2001. – С. 132.
110. Крестьянинова Т.Ю. Изменение типа отношения к болезни в процессе обучения в «астма-школе» // ИТОГИ НИР – 2001. – Витебск, 2002. – С. 196–197.
111. Крестьянинова Т.Ю. Изменение типа отношения к болезни в процессе обучения в «астма-школе» // ИТОГИ НИР – 2001. – Витебск, 2002. – С. 196–197.
112. Крестьянинова Т.Ю., Доценко Э.А., Прищепа И.М. Влияние обучения на отношение к болезни больных бронхиальной астмой // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. – М., 2002. – С. 668.
113. Крестьянинова Т.Ю., Прищепа И.М. Необходимость обучения спортсменов-астматиков с целью предупреждения астмы при физической нагрузке // Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовки кадров по физической культуре и спорту. – Мн., 2002. – С. 136.
114. Крестьянинова Т.Ю., Прищепа И.М., Доценко Э.А. Роль обучения больных бронхиальной астмой в современной социально-экономической и экологической ситуации // Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы: экологические, медицинские и социальные аспекты. Реабилитация пострадавших. – Мн., 2003. – С. 253–255.
115. Крестьянинова Т.Ю. Оптимизация поведения больных бронхиальной астмой под влиянием образовательной программы // Здоровье: теория и практика. Сб. научных статей, Витебск, 2004. – С. 118–127.
116. Куприянов С.Ю. Поведенческие стереотипы, опосредованное влияние нервно-психических факторов на течение бронхиальной астмы и их коррекция методом семейной

- психотерапии. – В кн.: Современные методы лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. Г.Б. Федосеева. – Л., 1985. – С. 149–154.
117. Куприянов С.Ю. Семейная психотерапия больных бронхиальной астмой. – В кн.: Психогигиена и психопрофилактика / под ред. В.К. Мягер. – Л., 1983. – С. 76–84.
118. Куприянов С.Ю., Никитин И.А. Иглорефлексотерапия больных бронхиальной астмой. – В кн.: Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике преастмы и бронхиальной астмы / под ред. Г.Б. Федосеева. – Л., 1985, С. 92–93.
119. Куприянов С.Ю., Хандожко Д.Н. Роль нервно-психических факторов в развитии бронхообструктивного синдрома. – В кн.: Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / под ред. Г.Б. Федосеева и А.Г. Жиронкина. – Л., 1984. – С. 105–115.
120. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.
121. Лебкова Н.П., Чижов А.Я., Бобков Ю.И. Адаптационные внутриклеточные механизмы регуляции энергетического гомеостаза при прерывистой нормобарической гипоксии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 3. – С. 403–411.
122. Левашов М.У. Респіраторні та гемодінамичні механізми саногенної дії штучного гірського клімату: автореф. дис. ... докт. медичних наук. – Київ, 1994. – 32 с.
123. Лечение бронхиальной астмы. Методические рекомендации. – Витебск, 1996. – 60 с.
124. Лещенко И.В., Кузнецова Е.И., Медведский Е.А. О психологических особенностях больных бронхиальной астмой во время длительной базисной терапии и занятий в «астма-школе» // Тер. арх. – 1999. – № 3. – С. 19–21.
125. Липченко М.Ю. Вирусные и токсические поражения печени и их коррекция препаратами растительного происхождения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15 / РАМН. Ин-т морфологии человека. – М., 1992. – 41 с.
126. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
127. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244–254.
128. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Белоусова В.В. Влияние различных концентраций кислорода на содержание АТФ в

- изолированных гепатоцитах адаптированных и неадаптированных к гипоксии крыс // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т. 118, № 12. – С. 576–581.
129. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н. Особенности окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной чувствительностью к кислородной недостаточности // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – Т. 112, № 7. – С. 49–51.
130. Лукьянова Л.Д., Чернобаева Г.Н., Романова В.Е. Влияние периодической адаптации к гипоксии на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной резистентностью к кислородной недостаточности // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – Т. 120, № 12. – С. 572–575.
131. Лютина Е.И., Курилова Т.Н., Манеров Ф.К. и др. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей Новокузнецка. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С. 353.
132. Макаревич А.Э. Заболевания органов дыхания. – Мн.: Выш. шк., 2000. – 363 с.
133. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Шеянов М.В. Отдаленные исходы бронхиальной астмы: прогностическая значимость качества медицинской помощи и обучения пациентов // Пульмонология. – 1996. – №1. – С. 18–24.
134. Малах О.Н. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на биохимические показатели крови у экспериментальных животных при токсическом воздействии // VII осенняя конференция, посвященная дню пожилых людей «Актуальные проблемы геронтологии»: Материалы конф. / Бел. общественное объединение гериатров и геронтологов. Бел. мед. акад. последипломного образования. ГУ «Респ. клинич. госпиталь инвалидов ВОВ им. П.М. Машерова». – Минск, 2002. – С. 62–63.
135. Малах О.Н. Влияние предварительной адаптации к гипобарической гипоксии на организм с токсическим гепатитом // Медэлектроника-2002. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Сб. тр. конф. – Минск, 2002. – С. 100–102.
136. Малах О.Н. Влияние предварительной гипобароадаптации на клеточный состав крови при токсическом воздействии // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: Сб. науч. тр. / Науч. исслед. ин-т гематологии и переливания крови. – Минск. – 2003. – С. 90–92.

137. Малах О.Н. Влияние предварительной гипобароадаптации на организм при радиоактивном воздействии // международная конференция ведущих специалистов, молодых ученых и студентов «Сахаровские чтения 2003 года: экологические проблемы XXI века»: Материалы конф. / Международный государственный экологический ун-т им. А.Д. Сахарова. – Минск, 2003 г. – Минск, 2003. – С. 92–93.
138. Малах О.Н. Динамика липидных компонентов крови крыс с экспериментальным токсическим гепатитом при повторной гипобароадаптации // II Международная научная конференция «Ксенобиотики и живые системы»: Тез. докл. науч. конф. – Минск, 11–15 ноябр. 2003 г. / Бел. гос. ун-т. – Минск, 2003. – С. 96–99.
139. Малах О.Н., Юпатов Г.И., Доценко М.Л. Нарушения метаболизма при токсических гепатитах и их коррекция методом гипобароадаптации (экспериментальное исследование) // Медицинская панорама. – 2003. – № 6 (31). – С. 17–18.
140. Малах О.Н. Изменение клеточного состава крови крыс, адаптированных к воздействию гипоксии и подвергшихся токсическому воздействию // Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя П.М. Машэрава. – 2002. – № 2 (24). – С. 147–149.
141. Малах О.Н. Изменение лейкоцитарной формулы крови крыс, адаптированных к высокогорью и подвергшихся токсическому воздействию // 5-й Конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии»: Тез. докл. науч. конгр., Москва, 12-14 ноября 2002 / Рос. Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Гос. науч. центр РФ. Ин-т иммунологии Минздрава России. – Москва, 2002. – Т. II. – С. 88.
142. Малах О.Н. Изменение некоторых биохимических показателей крови крыс, адаптированных к высокогорью и подвергшихся токсическому воздействию // VI международная научная сессия БГАФК по итогам научно-исследовательской работы за 2001 год «Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовки кадров по физической культуре и спорту»: Материалы науч. сессии. / Бел. гос. акад. физической культуры. – Минск, 2002. – С. 142–143.
143. Малах О.Н. Структурные изменения в печени крыс в условиях гипобароадаптации // Здоровье человека: экологические, медицинские и педагогические аспекты: Сб. ст. / ред. кол.: И.М. Прищепа, Э.А. Доценко, А.А. Чиркин и др. – Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2003. – С. 194–197.

144. Малкин В.Б. Барометрическое давление, газовый состав // Основы космической биологии и медицины. – М., 1975. – Т. 2, кн. 1. – С. 11–46.
145. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – М: Нурохиа Medical Lxd. – 1993. – 331 с.
146. Меерсон Ф.З. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптационных процессов (Руководство по физиологии). – М., 1986. – С. 222–250.
147. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
148. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. – М.: Медицина, 1973. – 366 с.
149. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации // Физиология адаптационных процессов (Руководство по физиологии). – М., 1986. – С. 635.
150. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.
151. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.
152. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. – М.: МЕДпресс, 1999. – 558 с.
153. Метаболические предикаторы гепатотоксического действия тетрахлорметана у крыс. Г.И. Блажиевская, О.А. Яковлева, З.С. Медвидь и др. // Токсикологический вестник. – 1998. – № 1. – С. 21–25.
154. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 56–61.
155. Микроциркуляция в печени при нормо- и гипоксемии. К.П. Иванов, М.К. Калинина, Ю.И. Левкова и др. // Физиологический журнал СССР. – 1982. – № 8. – С. 1165–1170.
156. Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н. Горная медицина. – Фрунзе, 1878. – 184 с.
157. Миррахимов М.М., Раимжанов А.Р. Динамика изменений красной крови в процессе высокогорной адаптации и опыт горноклиматического лечения некоторых заболеваний системы крови // Молекулярные аспекты адаптации к гипоксии. – Киев, 1979. – С. 181–206.
158. Музапаров Р.Р. Сравнительное изучение репарирующего действия SH-соединений на внутриклеточные структуры

- гепатоцитов при токсическом гепатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / 2-й Ташк. гос. мед. ин-т. – Ташкент, 1993. – 20 с.
159. Николаева В.В. Влияние хронических болезней на психику. – М., 1987. – 189 с.
  160. Нечаев О.Г. Иммуномодулирующие, гепатопротекторные и регенерационные свойства деманола при токсических поражениях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Курский гос. мед. ун-т. – Курск, 2000. – 22 с.
  161. Новиков В.С., Лустин С.И., Долгов Г.В. Гипобарическая гипоксия в лечении хронической анемии // Военно-медицинский журнал. – 1995. – № 11. – С. 36–39.
  162. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. – СПб.: Наука, 1998. – 543 с.
  163. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух») / под ред. Н.А. Агаджаняна. – М.: Изд-во РУДН, 1994. – 154 с.
  164. Обучающие программы для больных бронхиальной астмой: учебное пособие / Т.Ю. Крестьянинова, Э.А. Доценко, И.М. Прищепа. – Витебск: Издательство УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2004. – 85 с.
  165. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы, определяющие отдаленный исход бронхиальной астмы: роль качества медицинской помощи и обучения пациентов // Пульмонология. – 1996. – № 3. – С. 41–43.
  166. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эффективность образовательной программы по ведению бронхиальной астмы у детей // Профилактикт. заболеваний и укрепление здоровья. – 1998. – № 2. – С. 30–35.
  167. Оксид азота и адаптация к гипоксии. Е.Б. Манухина, С.Ю. Машина, Б.В. Смирин и др. // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т. 47, № 1 (ч. 2). – С. 28–35.
  168. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической гипоксии. И.А. Алешин, А.Н. Тиньков, Я.И. Коц, В.П. Твердохлиб // Терапевтический архив. – 1997. – № 1. – С. 54–58.
  169. Орлова Е.В., Балыкин М.В., Габитов В.Х. Структурные изменения в печени собак при адаптации к высокогорью // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 6. – С. 714–717.
  170. Орлова Э.Х. Активация системы опиоидных пептидов при адаптации к физической нагрузке и периодической гипоксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / АМН

- СССР. НИИ общ. патологии и патол. физиологии. – М., 1991. – 24 с.
171. Осипчук Д.М., Малах О.Н., Чешик А.А. Некоторые метаболические эффекты адаптации к гипоксии у экспериментальных животных // Конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации»: Материалы конф. / Витебский государственный медицинский университет. – Витебск, 2002. – С. 57–60.
172. Особенности развития экспериментального атеросклероза у животных, адаптированных к прерывистой барокамерной гипоксии. М.И. Китаев, В.Т. Лямцев, К.А. Айтбаев и др. // Кардиология. – 2000. – № 5. – С. 54–58.
173. Остроносова Н.С. Реабилитация больных бронхиальной астмой // Int. J. Immunorehabil. – 1996. – № 2. – Р. 85.
174. Павлова Л.А. Новые технологии в семейной образовательной программе по аллергологии // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. – М., 2001. – С. 27.
175. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1984. – 479 с.
176. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
177. Палеев Н.Р., Ильченко В.Л. О дефинициях и классификации бронхиальной астмы. Размышления и предложения // Тер. архив. – 1990. – Т. 62, № 3. С. 55–61.
178. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Ильченко В.Л. Противорецидивное лечение бронхиальной астмы и хронического бронхита // Клин. мед. – 1988. – № 12. – С. 15–21.
179. Перевозчикова Н.К., Савкина С.А., Коробка Т.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей г. Кемерово. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С. 352.
180. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии. – М.: Изд-во РАМН, 2000. – 52 с.
181. Полушкина А.Ф., Филимонова Г.П., Телятникова Г.В. и др. Эффективность реабилитации больных астматическим бронхитом в санаториях Ялты и Кисловодска. – В кн.: Эффективность санаторно-курортного лечения и реабилитации больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой / под ред. Н.А. Богданова и А.Ф. Полушкиной. Л., 1984, с. 135–137.
182. Проворотов В.М., Будневский А.В. Психологические аспекты организации и проведения занятий в «астма-школе» // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 63–67.

183. Просекова Е.В., Гельцер Б.И., Шестовская Т.Н. Фармакоэкономические аспекты бронхиальной астмы // Тер. архив. – 2000. – № 3. – С. 55–58.
184. Прошин В.А., Блистинова З.А., Булгакова В.А. Организация помощи детям с заболеваниями органов дыхания в Москве // Рос. вестн. пеританол. и педиатр. – 2000. – № 2. – С. 14–19.
185. Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В., Голубков М.А., Борохов А.И., Козырев О.А. Опыт реализации анти-астматической программы в г. Смоленске // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 68–71.
186. Раимжанов А.Р. Изменения гемопозза у больных гипопластической анемией в условиях высокогорья // Терапевтический архив. – 1987. – № 6. – С. 52–55.
187. Ребров А.П., Кароли Н.А. Опыт работы астма-кабинета в областном стационаре // Пульмонология. – 1998. – № 3. С. 81–84.
188. Ревякина В.А., Балаболкин И.И., Намазова Л.С. и др. Опыт работы «астма-школы» в педиатрической практике // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. – М., 1995. – С. 84–86.
189. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита. Я.И. Гонский, М.М. Корда, И.Н. Клищ, Л.С. Фира // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1996. – № 2. – С. 43–45.
190. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
191. Сазонтова Т.Г. Противоположное влияние адаптации к коротким стрессовым воздействиям и адаптации к периодической гипоксии на активность НА, К-АТФазы плазматической мембраны печени // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 4. – С. 383–386.
192. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.
193. Семенова Н.Д., Малевич М., Периц С. Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой (на материале клуба для больных астмой). Часть I: групповая психотерапия и групповая динамика // Пульмонология. – № 3. – С. 22–27.
194. Семенова Н.Д., Малевич М., Периц С. Психотерапия в системе реабилитации больных бронхиальной астмой (на материале клуба для больных астмой). Часть II: основное содержание психотерапии // Пульмонология. – 1997. – № 3. – С. 28–31.

195. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) // Пульмонология. – 1997. – № 3. – С. 18–22.
196. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии // Тер. арх. – 2000. – № 3. – С. 36–41.
197. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Иванова Н.И. Эффективность выявления бронхиальной астмы при использовании двух международных опросников // Тер. арх. – 2002. – № 3. – С. 12–14.
198. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2001. – 256 с.
199. Сильвестров В.П., Гапонюк П.Я., Бакунин М.П. и др. Игло-рефлексотерапия в лечении бронхиальной астмы в стационаре и на санаторном этапе. – В кн.: Эффективность санаторно-курортного лечения и реабилитации больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой / под ред. Н.А. Богданова и А.Ф. Полушкиной. – Л., 1984. – С. 142–144.
200. Симоненков А.П. Аргументы в пользу уточнения классификации гипоксических состояний // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 146–151.
201. Сирош К.А., Стрелков Р.Б., Краш Ю.М., Чижов А.Я. и др. Повышение неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции // Докл. АН СССР. – 1987. – № 2. – С. 493–96.
202. Сиротин Н.Н. Жизнь на высотах и болезнь высоты. – Киев: Изд-во АН УССР, 1939. – 226 с.
203. Сиротин Н.Н. О влиянии разреженного атмосферного воздуха на течение инфекции // Врачебное дело. – 1951. – № 12. – С. 1107–1112.
204. Смолягин А.И. Иммунологические аспекты воздействия на организм адаптации к периодическому действию гипоксии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.36/ Оренбург. гос. мед. акад. – Челябинск, 1997. – 41 с.
205. Сиротин Н.Н. О влиянии разреженного атмосферного воздуха на течение инфекции // Врачебное дело, 1951. № 12. – С. 1107–1112.
206. Собченко С.А., Коровина О.В. Обучение больных бронхиальной астмой в комплексе их лечения // Международ. мед. обзоры. – 1993. – № 2. – С. 120–123.

207. Собченко С.А., Коровина О.В. Опыт работы «Школы для больных бронхиальной астмой» // Пульмонология. – 1991. – № 3. – С. 14–19.
208. Солдатов Д.Г., Авдеев С.Н., Кусакина И.А. Ретроспективный анализ эпидемий бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 84–88.
209. Сороко С.И., Сидоренко Г.В. ЭЭГ-маркеры нервно-психических нарушений и компьютерная диагностика. Бешкек: Илим, 1993. – 170 с.
210. Стрелков Р.Б., Караш Ю.М., Чижов А.Я. и др. Метод повышения неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции. Метод. реком. 2-го Моск. гос. мед. инст. им. Пирогова. – М., 1985. – 11 с.
211. Стрелков Р.Б. Повышение эффективности лучевой и химиотерапии в онкологии с помощью нормобарической гипоксии гипокситерапии // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т. 47, № 1 (ч. 2). – С. 13–99.
212. Структура скелетных мышц и высокогорная гипоксия. М.Д. Шмерлинг, В.М. Белкин, Е.Е. Филюшина и др. – Новосибирск: Наука, 1985. – 95 с.
213. Стручков П.В., Виницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания. – М., 1996. – 72 с.
214. Суковатых Т.Н. Обучение родителей в системе лечебной помощи детям, страдающим бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 91–93.
215. Суров А.В. Психологический статус у гормонозависимых больных бронхиальной астмой // Паллиатив. мед. и реабил. – 2000. – № 1–2. – С. 133.
216. Толкачев Б.С. Физкультурный заслон ОРЗ. – М.: Физкультура и спорт, 1992. – 176 с.
217. Торохтин М.Д., Кирей Е.Я., Копинец И.И. и др. Лечение и реабилитация больных бронхиальной астмой юношеского возраста в условиях микроклимата соляных шахт. – В кн.: Эффективность санаторно-курортного лечения и реабилитации больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой / под ред. Н.А. Богданова и А.Ф. Полушкиной. – Л., 1984, с. 142–145.
218. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. – Румыния, 1989. – 191 с.
219. Успенская Е.П. Лечение больных бронхиальной астмой и предастмой в условиях барокамеры при пониженном баро-

- метрическом давлении. – В кн.: М.М. Миррахимов, Е.П. Успенская, Г.Б. Федосеев. Бронхиальная астма и ее лечение гипобарической гипоксией. – Л., 1983, с. 121–192.
220. Устранение с помощью адаптации к периодической гипоксии абстинентных повреждений сердца и печени при отмене этанола у хронически алкоголизированных животных. Ф.З. Меерсон, С.И. Красиков, И.И. Чавкин и др. // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 11/2. – С. 78–82.
221. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И. Распространенность бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С. 352–353.
222. Федосеев Г.Б., Куприянов С.Ю. Бронхиальная астма как способ патологической адаптации к микросоциальной среде // Тер. арх. – 1985. – № 5. – С. 31–36.
223. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. – Л.: Медицина, 1988. – 272 с.
224. Фесенко Л.М., Арипов О.А. Коррекция липидного состава плазматических мембран печени при гелиотриновой интоксикации // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 36–38.
225. Формулярная система // Пульмонология. – 1999. – Приложение. – 480 с.
226. Фунин Р.Е. Лечение невротических расстройств методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Оренбург. гос. мед. акад. – Челябинск, 1997. – 19 с.
227. Ходарцев А.А. Реабилитационные мероприятия как составная часть медицинских технологий // Пульмонология. – 1994. – № 1. – С. 10–12.
228. Хаджуз Акиль Назир. Влияние энтеросорбции на течение и исход токсического гепатита и цирроза печени: (Эксперим. исслед.) автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Мин. гос. мед. ин-т. – Минск, 1992. – 18 с.
229. Хехт А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. – М.: Медицина, 1975. – 503 с.
230. Хитров Н.К., Пауков В.С. Адаптация сердца к гипоксии. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
231. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Цагадаева Е.Б. Распространенность бронхиальной астмы среди детей Восточной Сибири по материалам программы ISAAC. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С. 354.

232. Чижов А.Я., Потиевская В.И. Нормализующий эффект нормобарической гипоксической гипоксии // Физиология человека. – 1997. – Т. 3, № 1. – С. 108–112.
233. Чижов А.Я., Филимонов В.Г., Караш Ю.М., Стрелков Р.Б. О биоритме напряжения кислорода в тканях матки и плода // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1981. – № 10. – С. 392–393.
234. Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Карманный справочник врача по липидам. – Витебск: Изд-во Б.И. Чернин, 2001. – 112 с.
235. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с.
236. Шахова С.С. Влияние препарата природного происхождения эпюра на морфофункциональное состояние клеток системы мононуклеарных фагоцитов при остром токсическом гепатите в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.34 / Том. НИИ курортологии и физиотерапии МЗ и МП РФ. – Томск, 1996. – 18 с.
237. Шкурупий В.А. Ультраструктура клеток печени при стрессе. – Новосибирск: Наука, 1989. – 140 с.
238. Экспериментальное обоснование использования гипобарадаптации при токсическом поражении печени. О.Н. Малах, Р.Е. Лис, В.М. Шейбак, М.Л. Доценко // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 122–124.
239. Эмирбеков И.Ш. Влияние минеральной воды Рычал-Су на функциональные, биохимические и морфологические показатели печени при экспериментальном токсическом гепатите: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.00.25 / Пятигор. гос. фарм. акад. – Пятигорск, 2001. – 22 с.
240. Яковлев В.Н., Иванов В.Н., Клячкин Л.М., Щепгольков А.М. Состояние и перспективы медицинской реабилитации при патологии внутренних органов // Воен. мед. ж. – 1995. – № 9, С. 13–21.
241. Яковлева Л.М. Роль токсически поврежденной печени и экзогенной гиперхолестеринемии в этиологии экспериментального холелитиаза: (эксперим. исслед.) автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова. – Казань, 1997. – 22 с.
242. Aberg N., Hesselmar B., Aberg B., Erikson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991 // Clin. Exp. Allergy. – 1995. – Vol. 25. – P. 815–819.

243. Acute hepatitis due to ecstasy. V. Roques, P. Perney, P. Beaufort e.a. // *Presse Med.* – 1998. – Vol. 27, № 10. – P. 468–470.
244. Aloe-Emodin quinine pretreatment reduces acute liver injury induced by carbon tetrachloride. B. Arosio, N. Gagliano, L.M. Fusaro e.a. // *Pharmacol Toxicol.* – 2000. – Vol. 87, № 5. – P. 229–233.
245. Al Shadli A.M., Bener A., Brebner J., Dunn E.V. Asthma diagnosis and management in adults: Is the risk of underdiagnosis and undertreatment related to patients' education levels? // *J. Asthma.* – 2001. – Vol. 38. – № 2. – P. 121–126.
246. Amacher D.E. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 1998. – Vol. 27, № 2. – P. 119–130.
247. Antic Ral, Bauman Adrian, Mitchelll Charles, Comino Elizabeth, Whorlon Kristian, Zimmerman Paul, Brittain Ron, Gutch Richard. Ongoing impact of the mass media campaigns of the national asthma compaiing in 1995 // *Austral. and N.Z.J. Med.* – 1997. – Vol. 27. – № 2. – P. 218.
248. An W., Mei M.H. Protective effect of hepatic stimulator substance against experimental acute liver failure in mice // *Sheng-Li-Hsuch-Pao.* – 1991. – Vol. 43, № 5. – P. 415–427.
249. Antihepatotoxic activity of *Rosmarinus tomentosus* in a model of acute hepatic damage induced by thioacetamide. M. Galisteo, A. Suares, M. del Pilar Montilla e.a. // *Phytother Res.* – 2000. – Vol. 14, № 7. – P. 522–526.
250. Antihepatotoxic potential of *Trianthema portulacastrum* in carbon tetrachloride-induced chronic hepatocellular injury in mice: reflection in hematological, histological and biochemical characteristics. A. Mandal, R. Karmakar, S. Bandyopadhyay, M. Chatterjee // *Arch Pharm Res.* – 1998. – Vol. 21, № 3. – P. 223–230.
251. Antihypoxic and antiedemic activity of new condensed indole derivatives. V.V. Marysheva, P.A. Torkunov, M.B. Varlashova e.a. // *Eksp Klin Farmakol.* – 2002. – Vol. 65, № 4. – P. 51–55.
252. Antioxidant and hepatoprotective activity of punicalagin and punicalin on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. C.C. Lin, Y.F. Hsu, T.C. Lin, F.L. Hsu e.a. // *J Pharm Pharmacol.* – 1998. – Vol. 50, № 7. – P. 789–794.
253. Arshad S.H. et al. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 1493–1497.
254. Atkins Fred M. The asthma action plan: At the fulcrum of inaivdualized asthma care // *J. Asthma.* – 1997. – Vol. 311. – № 1. – P. 1–3.

255. Atrial natriuretic peptide accounts for increased cGMP in hypoxia-induced hypertensive rat lungs. M. Muramatsu, R.C. Tyler, J. Gutkowska e.a. // *Am J Physiol.* – 1997. – Vol. 272, № 6. Pt. 1. – P. 1126–1132.
256. Ausdenmoore R.W., Lierl M.B., Fischer T.J. Inhalant aerobiology and antigens, in Weiss EB, Stein M (eds), *bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. – Boston: Little, Brown, 1993. – ch 42.
257. Azri Shana, Mata Heriberto P., Gandolfi A. Jay CCL4-induced cytochrome P-450 loss and lipid peroxidation in rat liver slices // *Biol. React. Intermed IV: Mol. and Cell Eff. and Hum. Health: 4th Int. Symp.*, Londjn. – 1991. – P. 669–674.
258. Beasley R. et al. Trial of an asthma action plan in the Maori community of the Wairarapa // *N. Z. Med. J.* – 1993. – Vol. 106. – P. 336–338.
259. Beasley R., Roche W., Holgate S.T. Inflammatory processes in bronchial asthma // *Drugs.* – 1989. – Vol. 37. – Suppl. 1. – P. 117–122, 127–135.
260. Becker A.B., Mc Colm J.E., Thomas N.I., Piwniuk M.P., Gillspie C.A., Filuk-Enns S.E., Simons F.E.R., Watson W.T.A. Impact of a prospective, randomized asthma education program on liner growth velocity and lang growth in children with asthma // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – № 1. – Pt. 2. – P.S285.
261. Belloch Amparo, Perpina Miguel, Pascual Luis M., de Diego Alfredo, Creer Thomas L. The revised asthma problem behavior checklist: Adaptation for use in Spaish asthmatic patients // *J. asthma.* – 1997. – Vol. 34. – № 1. – P. 31–41.
262. Bert P. *La pression barometrique; recherches de physiologie experimentale.* – Paris: Masson. 1878. – 747 p.
263. Beta-carotene (provitamin A) decreases the severity of CCL4-induced hepatic inflammation and fibrosis in rats. W.F. Seifert, A. Bosma, H.F Hendriks e.a. // *Liver.* – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 1–8.
264. Billings John, Sandra E. Kretz, Robin Rose, Sara Rosenbaum, Myrtis Sullivan, Jinnet Fowles, Kevin B. Weiss. National Asthma Education and Prevention Program Working group Report on Financing of Asthma Care // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P.S119–S130.
265. Bleeding gastric ulcers and acute hepatitis: 2 simultaneous adverse reactions due to nimesulide in a case. S. Tejos, N. Torreon, H. Reyes, M. Meneses // *Rev Med Chil.* – 2000. – Vol.

- 128, № 12. – P. 1349–1353.
266. Blixen Carol E., Hammel Jeffrey P., Murphy D' Iene, Ault Vajihen. Feasibility of a nurse-run asthma education program for urban African-Americans. A pilot study // J. Astma. – 2001. – Vol. 38. – № 1. – P. 23–32.
267. Bobokhoshdaev O.I., Shirinskii V.S. – The efficacy of treating bronchial-asthma patients at Khodzhaobigarm health resort // Vopr.Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz.Kult. – 1990. – № 6. – P. 21–26.
268. Bolton M.B., Tilley B.C., Kuder J., Reeves T., Schultz L.R. The cost and effectiveness of an education program for adults who have asthma // J. Gen. Med. – 1991. – Vol. 6. – P.401–407.
269. Boss Leslie P., Kreutzer Richard A., Luttinger Daniel, Leighton Jessica, Wilcox Kenneth, Redd Stephen C. The public health surveillance of asthma // J. Asthma. – 2001. – Vol. 38. – №1. – P. 83–89.
270. Boulet L.P. et al. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma // J Allergy Clin. Immunol. – 1993. – Vol. 91. – P. 883–893.
271. Boutry L., Matheron J., Bidat E. Quand les prescriptions ne sont pas suivies... Penser aux croyances et représentations de sante. L' exemple du patient asthmatique // Rev. fr. allergol. et immunol. clin. – 2001. – Vol. 41. – № 5. – P. 470–476.
272. Brimkulov N.N., Bakirova A.N., Chaltabaev K.S. Effect of high-altitude climate therapy on the adrenal cortex function in patient with bronchial asthma // Klin. Med. – 1990. – Vol. 68. – № 6. – P. 82–85.
273. Brown Randall. Behavioral issues in asthma management // Allergy and Asthma Proc. – 2001. – Vol. 22. – № 2. – P. 67–69.
274. Caplin Deirdre L., Greer Thomas L. A self-management program for adult asthma // J. Asthma. – 2001. – Vol. 38. – № 4. – P. 343–356.
275. Carbon tetrachloride-induced acute liver injury in Mini and Wistar rats. H. Shimizu, K. Uetsuka, H. Nakayama, K. Doi // Exp Toxicol Pathol. – 2001. – Vol. 53, № 1. – P. 11–17.
276. Carbon-tetrachloride-induced urinary excretion of formaldehyde, malondialdehyde, acetaldehyde and acetone in rats. D. Bagchi, M. Bagchi, E. Hassoun, S.J. Stohs // Pharmacology. – 1993. – Vol. 47. – № 3. – P. 209–216.
277. Cardiac morphology and function following long-term exposure to carbon monoxide at high altitude in rats. A. Melin, P. Obert, M. Rebocho, P. Bonnet // J Toxicol Environ Health A. – 2002. –

Vol. 65, № 23. – P. 1981–1998.

278. Cardiovascular responsiveness to beta-adrenergic stimulation and blockade in chronic hypoxia. J.T. Maher, S.C. Manchanda, A. Cymerman e.a. // *Am J Physiol.* – 1975. – Vol. 228, № 2. – P. 477–481.
279. Cellular analysis of c-Ha-ras gene expression in rat liver after CCl<sub>4</sub> administration. J. Sasaki, N. Hayashi, Y. Morita, T. Ito // *Hepatology.* – 1989. – Vol. 10, № 4. – P. 494–500.
280. Chan-Yeung M., Malo J.L. Table of the major inducers of occupational asthma, in Bernstein IL, et al (eds), *Asthma in the Workplace.* – New York: Marcel Dekker: 1993. – P. 595–623.
281. Chilmonczyk B.A. et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1665–1669.
282. Cicutto Lisa C., Llewellyn-Thomas Hilory A., Geerts William H. Physicians' approaches to providing asthma education to patients and the level of patient involvement in management decisions // *J. Asthma.* – 1999. – Vol. 36. – № 5. – P. 427–439.
283. Cholbi M.R., Paya M., Alearaz M.J. Inhibitory effect of phenolic compounds on CCl<sub>4</sub>-induced microsomal lipid peroxidation // *Experientia.* – 1991. – Vol. 47, № 2. – P. 195–199.
284. Chronic hypoxia alters fatty acid composition of phospholipids in right and left ventricular myocardium. J. Jezkova, O. Novakova, F. Kolar e.a. // *Mol Cell Biochem.* – 2002. – Vol. 232, № 1–2. – P. 49–56.
285. Chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats and increased elastolytic activity. K. Maruyama, C.L. Ye, M. Woo e.a. // *Am J Physiol.* – 1991. – Vol. 261, № 6. Pt2. – P. 1716–1726.
286. Comparison of the effect of acute hypoxia on the rat liver lysosomal apparatus against a background of adaptation to hypoxia and the administration of glutamine. A.B. Pupyshev, A.E. Malygin, O.R. Grek e.a. // *Farmacol Toksikol.* – 1979. – Vol. 42, № 3. – P. 294–298.
287. Coutts J.A., Gibson N.A., Paton J.Y. Measuring compliance with inhaled medication in asthma // *Arch. Dis. Child.* – 1992. – Vol. 67. – P. 332–333.
288. Developmental differences in pulmonary eNOS expression in response to chronic hypoxia in the rat. L.G. Chicoine, J.W. Avitia, C. Deen e.a. // *J Appl Physiol.* – 2002. – Vol. 93, № 1. – P. 311–318.
289. Distinct roles of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. L.A. Morio, H. Chiu, K.A. Sprowles, e.a. // *Toxicol Appl Pharmacol.* –

2001. – Vol. 172, № 1. – P. 44–51.
290. Effect of chronic hypoxia on calcium signaling in airway smooth muscle cells. N.E. Belouchi, E. Roux, J.P. Savineau, R. Marthan // *Eur Respir J.* – 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 74–79.
291. Effect of interval CCl<sub>4</sub> administration of levels of hydroperoxide and antioxidant in rat. T. Naoki, K. Masako, O. Yuji, N. Et-suo // *Free Radic. Biol. Med.* – 1990. – Suppl. № 1. – P. 122.
292. Effect of ursodeoxycholic acid on biochemical parameters, hepatocyte proliferation and liver histology in galactosamine hepatitis in the rat. J. Rudi, T. Schlenker, R. Raedsch, e.a. // *Res Exp Med.* – 1995. – Vol. 195, № 5. – P. 309–315.
293. Enhanced stimulatory effect of high density lipoproteins (HDL) and other agonists on vascular prostacyclin production in rats fed alcohol-containing diets. M. Guivernau, E. Baraona, J. Soong e.a. // *Biochem. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 38, № 3. – P. 503–508.
294. Emmi L., Bertonni M., Jorno M.L., Rossi O. Recenti acquisizioni sulla patogenesi dell'asma bronchiale // *Minerva med.* – 1990. Vol. 81. – № 4. – P. 241–248.
295. Fishman A.P. Summary. Pulmonary Rehabilitation Research // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 519–540.
296. Fitz Gerald J.M., Swan D., Turner M.O. The role of asthma education (editorial) // *Can.Med.Assoc.J.* – 1992. – Vol. 147(6). – P. 855–856.
297. Fomina T.I., Vetoshkina T.V., Dubskaia T.Iu. The pharmacological correction of the hepatotoxic action of platidiam // *Eksp Klin Farmakol.* – 1999. – Vol.62, №1. – P. 62–64.
298. Ford A.W., Alterman L., Kemeny D.M. The allergens of dog. I. Identification using crossed radioimmuno-electrophoresis // *Clin. Exp. Allergy.* – 1989. – Vol. 19. – P. 183–190.
299. Fujii T. Toxicological correlation between changes in blood biochemical parameters and liver histopathological findings // *J Toxicol Sci.* – 1997. – Vol. 22, № 3. – P. 161–183.
300. Gangur V., Oppenheim J.J. Are chemokines essential or secondary participants in allergic responses? // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2000. – Vol. 84. – P. 569–581.
301. Gary S. Rachelefski. Review of asthma self-management programs // *J. Allergy Clin. Immunol.* – Vol. 80. – № 3. – Pt2. – P. 506–514.
302. Gliclazide-induced acute hepatitis. S.P. Dourakis, E. Tzemanakis, C. Sinani, e.a. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2000. – Vol. 12, № 1. – P. 119–121.
303. Gordienko A.D. Hepatoprotective effect of lipophen – a novel natural combined phospholipid preparation // *Eksp Klin Farma-*

- kol. – 2001. – Vol. 64, № 3. – P. 45–47.
304. Graham D.M., Bayliss M.S., Blass M.S., Espindle D.M. Impact of patient adherence to medication regimen, environmental control measures and education on clinical and quality of life outcome measures in adult asthma patients. Results from the asthma outcomes monitoring system // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – № 1. – Pt.2. – P.S263.
305. Gregg I, Nunn A.J. Peak expiratory flow in normal subjects // *Br. Med. J.* – 1973. – Vol. 3. – P. 282–284.
306. Hargreave F.E., Dolovich J., Newhouse M.T. the assessment and treatment of asthma a conference report // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1990. – Vol. 85. – P. 1098–1111.
307. Hausen Th. Schulung von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen in der Praxis des Hausarztes // *Atemwegs und Lungenkrankn.* – 1999. – Vol. 25. – № 12. – P. 685–692.
308. Hausen Thomas. Compliance kortison-behandelter Asthmatiker // *Allgemeinarzt.* – 1997. – Vol. 19. – № 18. – P. 1702–1709.
309. Headrik Linda, Crain Ellen, Evans David, Morgan N., Jacson, Barbara H. Layman, Robert M. Bogin, Mark Young, Kevin b. Weiss. National Asthma Education and Prevention Programm Working Group Report on the Quality of Asthma Care // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P.S96–S118.
310. Hepatic ultrasonographic findings in experimental carbon tetrachloride intoxication of the dog. K. Voros, M. Albert, F. Vettesi, e.a. // *Acta Vet Hung.* – 1997. – Vol. 45, № 2. – P. 137–150.
311. Hepatoprotective activity of Ficus racemosa leaf extract on liver damage caused by carbon tetrachloride in rats. S.C. Mandal, T.K. Maity, J. Das, e.a. // *Phytother Res.* – 1999. – Vol. 13, № 5. – P. 430–432.
312. Hepatoprotective effects of bergenin, a major constituent of Mallotus japonicus, on carbon tetrachloride-intoxicated rats. H.K. Lim, H.S. Kim, H.S. Choi, e.a. // *J Ethnopharmacol.* – 2000. – Vol. 72, № 3. – P. 469–474.
313. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. D. Pessayre, A. Mansouri, D. Haouzi, B. Fromenty // *Cell Biol Toxicol.* – 1999. – Vol. 15, № 6. – P. 367–373.
314. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. G. Hartmann, M. Tschop, R. Fischer e.a. // *Cytokine.* – 2000. – Vol. 12, № 3. – P. 246–252.
315. Hiller J. Coping with Asthma (A Guide for Parents) – Nottingham, 1991. – 68 p.
316. Hindi-Alexander M.C., Cropp G.J.A. Evalution of a family

- asthma program // J. Allergy Clin. Immunol. – 1984. – Vol. 74. – 143–145.
317. Hsu C.T. Ultrastructural changes in liver damage induced by carbon tetrachloride in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats // J Auton Nerv Syst. – 1998. – Vol. 70, № 1–2. – P. 79–83.
318. How is Asthma treated? - London: National Asthma Campaign, 1992. – 41 p.
319. Howell J. H., Flaim T., Lung C.L. Patient education // Pediatr.Clin. North. Am. – 1992. – Vol. 39(6). – P. 1343–1361.
320. Hunt L.W. Jr., Rosenow E.C. Drug-induced asthma, in Weiss EB, Stein M (eds), Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. – Boston: Little, Brown, 1993. – Ch. 48.
321. Hypersensitivity syndrome caused by allopurinol. A case of massive hepatic necrosis. U. Gonzales, E. Reyes, J. Kershenovich, R.L. Orozco-Topete // Rev Invest Clin. – 1995. – Vol. 47, № 5. – P. 409–413.
322. Identification of mitochondria in liver biopsies. A study by immunohistochemistry, immunogold and Western blot analysis. M.P. Foschini, S. Macchia, L. Losi, e.a. // Virchows Arch. – 1998. – Vol. 433, № 3. – P. 267–273.
323. Imai Kimie, Kanemoto Kashie, Inoue Naoto Effect of protoporphyrin IX on the induction of respiratory impairment of hepatic mitochondria by carbon tetrachloride in rats // J. Pharm. Soc. Jap. – 1991. – Vol. 111, № 7. – P. 393–396.
324. Inhibition of hypoxia-induced cardiac hypertrophy by verapamil in rats. A. Genovese, M. Chiariello, A.A. Cacciapuoti e.a. // Basic Res Cardiol. – 1980. – Vol. 75, № 6. – P. 757–763.
325. Johnson R.D., O'Connor M.L., Kerr R.M. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase // Am J Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, № 8. – P. 1244–1245.
326. Kalaidzhieva V., Nikolov V., Logofetov A. Effect on erythropoietin production after inhibition of RNA synthesis by D-actinomycin and hyperglycemia // Eksp Med Morfol. – 1989. – Vol. 28, № 3. – P. 42–47.
327. Kanta J., Bartos F. Relationship of liver damage and liver regeneration after carbon tetrachloride treatment in rat // Sb. Ved. Pr. Lek. Fak. Karlovy. Univerzity. – 1991. – Vol. 3, № 3. – P. 237–242.
328. Kanta J., Kvasnickova E., Bartos F. Prolonged reduction of hepatocyte proliferation ability in rats after a single treatment with carbon tetrachloride // Int. J. Exp. Pathol. – 1992. – Vol. 73, № 1. – P. 21–26.

329. Karr R.M. et al. Occupational asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 1978. – Vol. 61. – P. 54–65.
330. Kay A.B. Leucocytes in asthma // Immunol. Invest. – 1988. – Vol. 17. – № 8–9. – P. 679–705.
331. Kelly Cynthia S. Zelc, Shield Stephen W., Gowen Marilyn A., Strobe Gerald L. Outcomes analysis of a summer asthma camp // J. Asthma. – 1998. – Vol. 35. – № 2. – P. 165–171.
332. Kendrick A.H. et al. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 307. – P. 422–424.
333. Knoell Daren L., Pierson Jerome F., Marsh Clay B., Allen James N., Pathak Dev S. Measurement of outcomes in adults resiving pharmaceutical care in a comprehensive asthma outpatient clinic // Pharmacolotherapy. – 1998. – Vol. 18. – № 6. – P. 1365–1374.
334. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. Damage of microsomal mixed function oxidase bymetabolic cleavage radical products of carbon tetrachloride in rat liver // 7th Int. Conf. «Biochem. and Biophys. Cytochrome P-450; Struct. and Funct., Biotechnol. and Ecol. Aspects». Abstr. – M., 1991. – P. 50.
335. Kourounakis P.N., Recca E. Effect of pregnenolone-16 carbonitrile and spironolactone on the impairment of hepatic drug metabolic activity caused by hepatotoxic agents // Eur. J. Drug Metabol. and Pharmacokinet. – 1990. – Vol. 15, № 2, Suppl. – P.18d57.
336. Kwong G., Ng Man, Powell C.V.E., Dos C., Billings C.G et al. Is childhood asthma prevalence still increasing? // Primhale R.A. Clin. Sci. – 2000. Vol. 99. – № 2. – P. 17.
337. Kwong G., Ng. Man, Powell C.V.E., Dos C., Billings C.G., Duggan R., Proctor A., Whyte M.K.B., Primhak R.A. Does asthma morbidity is sheffield schoolchildren vary mith level of socio-economic deprivation? // Clin.Sci. – 2000. – Vol. 99. – № 2. – P. 17.
338. Lai Y.L., Wu H.D., Chen C.F. Antioxidants attenuate chronic hypoxic pulmonary hypertension // J Cardiovasc Pharmacol. – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 714–720.
339. Lecheler J. Vverhaltensmedizinische Asthmaschulung Besonderheiten bei Kindern und Yugeduchen // J. Atemwegs und Lungenkrankh. – 1997. – Vol. 23. – № 10. – P. 612–616.
340. Ledwozyw A. The effect of various PGI2 analogues on free and phospholipids-bound fatty acids in rat brain, following complete ischaemia, normobaric and hypobaric hypoxia // Acta Physiol Hung. – 1991. – Vol. 78, № 2. – P. 163–172.
341. Lehrer P.M., Isenberg S., Hochron S.M. Asthma and emotion: A review // J. Asthma. – 1993. – Vol. 30 (1). – P. 5–21.

342. Leickly Fred, Michel Marti, Yohnson Ann, Cumaing Sandra, Cauldwell Lisa, Brizendine Ed. Asthma intervention in midl schools // J. Allergy and Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – № 1. – Pt.2. – P.S263.
343. Lind R.C., Gandolfi A.J. Hepatoprotection by dimethyl sulfoxide. I. Protection when given twenty-four hours after chloroform or bromobenzene // Toxicol Pathol. – 1999. – Vol. 27, № 3. – P. 342–347.
344. Liu Z., Cheng X., Cai R. Effect of 764-3 on ventricular collagen deposition in pulmonary hypertension induced by chronic hypoxia and monocrotaline in rats // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 1998. – Vol.18, № 2. – P. 97–100.
345. Li-Xing Z. Role of training in asthma management // J. Tuberc.and Lung disease. – 1998. – Vol. 2. – № 11. – Suppl. 2. – P. 187.
346. Liver cell necrosis and regeneration following injections of carbon tetrachloride. Effects of the thyrotropin-releasing hormone and somatostatin. J. Myren, S. Bang, P. Linnestad e.a. // APMIS. – 1989. – Vol. 97, № 4. – P. 334–342.
347. Liver fibrosis attributed to lipid lowering medications: two cases. Z. Punthakee, L.J. Scully, M.M. Guindi, T.C. Ooi // J Intern Med. – 2000. – Vol. 250, № 3. – P. 249–254.
348. Lois A. Maiman, Lawrence W. Green, Geoffrey Gibson, Ellen J. MacKenzie. Education for Self-treatment by Adult Asthmatics // JAMA - 1979. – Vol. 241. – № 18. – P. 1919–1922.
349. Lloyd S.A., Franklin M.R. Modulation of carbon tetrachloride hepatotoxicity and xenobioticmetabolizing enzymes by corticosterone pretreatment, adrenalectomy and sham surgery // Toxicol. Lett. – 1991. – Vol. 55, № 1. – P. 65–75.
350. Losser M.R., Payen D. Mechanisms of liver damage // Semin Liver Dis. – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 357–367.
351. Lung angiotensin converting enzyme activity in rats with pulmonary hypertension. P.M. Keane, J.M. Kay, K.L. Suyama e.a. // Thorax. – 1982. – Vol. 37, № 3. – P. 198–204.
352. Lucas Deborah O., Zimmer Louis O., Paul Yohn E., Yones Donna, Slatko Gary, Liao Winston, Lashley Yustin. Two-year results from the asthma self-management program: Long-term impact on health care services, costs, functional status and productivity // J. Asthma. – 2001. – Vol. 38. – № 4. – P. 321–330.
353. Masukawa T., Sai M., Tochino Y. Anti-hypoxic effect of glutathione depletors // Life Sci. – 1989. – Vol. 44, № 5. – P. 311–318.
354. Mechanism of protective action of *Phyllanthus urinaria* L.

- against injuries of liver cells. S. Zhou, C. Xu, N. Zhou, e.a. // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 1997. – Vol. 22, № 2. – P. 109–111.
355. Nakagawa K. Carbon tetrachloride-induced alteration in hepatic glutathione and ascorbic acid contents in mice fed a diet containing ascorbate esters // *Arch. Toxicol.* – 1993. – Vol. 67. – P. 686–690.
  356. Neubauer K., Saile B., Ramadori G. Liver fibrosis and altered matrix synthesis // *Can J Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 187–193.
  357. Nikolov V., Logofetov A., Kalaidzhieva V. Erythropoietin activity in plasma after amantinine poisoning and hypoxia // *Eksp Med Morfol.* – 1989. – Vol. 28, № 3. – P. 38–42.
  358. Nitrendipine attenuates the pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia in rats. J.R. Michael, T.P. Kennedy, P. Buescher e.a. // *Am Rev Respir Dis.* – 1986. – Vol. 133, № 3. – P. 375–379.
  359. Ohba Y., Higurashi M., Hayashi Y. Phosphorilation of H1 subtypes in regenerating rat liver // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259, № 5. – P. 2942–2948.
  360. Ono S., Westcott J.Y., Voelkel N.F. PAF antagonists inhibit pulmonary vascular remodeling induced by hypobaric hypoxia in rats // *J Appl Physiol.* – 1992. – Vol. 73, № 3. – P. 1084–1092.
  361. Operation Everest III: energy and water balance. K.R. Westerterp, E.P. Meijer, M. Rubbens e.a. // *Pflugers Arch.* – 2000. – Vol. 439, № 4. – P. 483–488.
  362. Panakkezhum T., Poznansky M.J. Lipid peroxidation inactivates rat liver microsomal glycerol-3-phosphate acyl transferase. Effect of iron and copper salts and carbon tetrachloride // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, № 5. – P. 2684–2691.
  363. Pathomorphology of acute and chronic stages of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis: immunohistochemical and in situ hybridization studies H. Herbst, S. Milani, O. Heinrichs e.a. // *Z. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 30. Suppl. 1. – P. 21–28.
  364. Plasma kallikrein clearance by the liver of chronic carbon tetrachloride-treated rats. C.F. Toledo, M. Kouyoumdjian, V.P. Lanzoni, D.R. Borges // *J Gastroenterol Hepatol.* – 1995. – Vol. 10, № 2. – P.165–168.
  365. Platelet activating factor (PAF-acether) is released into rat pulmonary alveolar fluid as a consequence of hypoxia. M.C. Prevost, C. Cariven, M.F. Simon e.a. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1984. – Vol. 119, № 1. – P. 58–63.
  366. Poli Giuseppe, Cheeseman Kevin H., Biasi Fiorella Promethazine inhibits the formation of aldehydic products of lipid perox-

- idation but not covalent binding resulting from the exposure of rat liver fraction to  $\text{CCl}_4$  // *Biochem. J.* – 1989. – Vol. 264, № 21. – P. 527–532.
367. Probucol prevents oxidative injury to endothelial cells M. Kuzuya, M. Naito, C. Funaki e.a. // *J. Lipid. Res.* – 1991. – Vol. 32, № 2. – P. 197–204.
  368. Prolonged exposure to hypobaric hypoxia transiently reduces GABA(A) receptor number in mice cerebral cortex. M.S. Vianpiano, A.M. Mitridate de Novara, S. Fiszer de Plazas, C.E. Bozzini // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 894, № 1. – P. 31–36.
  369. Pulmonary vascular pressure effect by endothelin-1 in normoxia and chronic hypoxia: a longitudinal study. S. Tjen-A-Looi, R. Ekman, J. Osborn, I. Keith // *Am J Physiol.* – 1996. – Vol. 271, № 6. Pt2. – P. 2246–2253.
  370. Rand C.S., Wise R.A., Nide S. et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial // *Am.Rev.respir.Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 1559–1564.
  371. Reversal of chronic hypoxia-induced alteration in pulmonary artery smooth muscle electromechanical coupling upon air breathing. S. Bonnet, E. Dubuis, C. Vandier e.a. // *Cardiovasc Res.* – 2002. – Vol. 53, № 4. – P. 1019–1028.
  372. Revyakina V.A., Balblikin I.I., Namazova L.S., Voznesenskaya N.I. Education of mothers of asthmatic children // *Pediat. Pulmonol.* – 1997. – № 1. – Suppl. 16. – P. 308.
  373. Rieger C.H.L. Infektionen als Wegbereiter des Asthma bronchiale // *Allergologie.* – 1988. – Vol. 11. – № 8. – P. 316–318.
  374. Risperidone-induced cholestatic hepatitis. S. Krebs, H. Dormann, U. Muth-Selbach e.a. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2001. – Vol. 13, № 1. – P. 67–69.
  375. Rouleau Rachel, Boulet Louis-Philippe, Cartier Andre, Praud Yean-Paul. The Quebec asthma education network (QAEN) action plan // *Pediat. Pulmonol.* – 1997. – Vol. 16. – P. 323.
  376. Roux E., Duvert M., Marthan R. Combined effect of chronic hypoxia and in vitro exposure to gas pollutants on airway reactivity // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 628–635.
  377. Sahebji H., Wirman J.A. Emphysema-like changes in the lungs of starved rats // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 619–624.
  378. Salvaggio J., Aukrust L. Mold-induced asthma // *J Allergy Clin. Immunol.* – 1981. – Vol. 68. – P. 327–346.
  379. Sato K., Rodman D.M., McMurtry I.F. Hypoxia inhibits increased ETB receptor-mediated NO synthesis in hypertensive rat lungs //

- Am J Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 4. Pt1. – P. 571–581.
380. Schmier Jordona K., Leidy Nancy Kline. The complexity of treatment adherence in adults with asthma: Challenges and oppartunitiens // J. Asthma. – 1998. – Vol. 35. – № 6. – P. 455–472.
381. Schols L., Mecke D., Gebhardt R. Reestablishment of the heterogeneous distribution of hepatic glutamine synthetase during regeneration after CCl<sub>4</sub>-intoxication // Histochemistry. – 1990. – Vol. 94, № 1. – P. 49–54.
382. Schultz K., Stark H.J., Roider E., Hacker A., Jager B., Benteller J., Petro W. Nuw konzepte des verhaltenstrainings bei Asthmatischer // Atemwegs-und Lungenkrankh. – 1997. – Vol. 23. – № 10. – P. 600–611.
383. Seifert W.F., Bosma A., Brouwer A. Vitamin A deficiency potentiated carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 193–201.
384. Severe hepatitis from therapeutic doses of paracetamol in an alcoholic patient. V. Andreu, E. Gomes-Angelats, M. Bruguera, J. Rodes // Gastroenterol Hepatol. – 1999. – Vol. 22, № 5. – P. 235–237.
385. Singh A., Thakur R. Scintigraphic study of propylthiouracil induced submassive hepatic necrosis // Clin Nucl Med. – 1995. – Vol. 20, № 2. – P. 132–135.
386. Singh J., Kaur A.H., Mathur S.K. Protection of CCL<sub>4</sub>-induced liver damage in rats by some calcium channel blockers // Indian J Physiol Pharmacol. – 1995. – Vol. 39, № 3. – P. 275–278.
387. Soni M.G., Mehendale H.M. Protection from chlordecone-amplified carbon tetrachloride toxicity by cyanidanol: Biochemical and histological studies // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1991. – Vol. 108, № 1. – P. 46–57.
388. Sporik R., Chapman M.D., Platts-Mills T.A. House-dust mite exposure as a cause of asthma // clin. Exp. Allergy. – 1992. – Vol. 22. – P. 1046–1060.
389. Strohmeyer G., Weik C. Liver damage caused by drugs // Z Gastroenterol. – 1999. – Vol. 37, № 5. – P. 367–378.
390. Studies on protective effect of DA-9601, Artemisia asiatica extract, on acetaminophen and CCL<sub>4</sub>-induced liver damage in rats. B.K. Ryu, B.O. Ahn, T.Y. Oh e.a. // Arch Pharm Res. – 1998. – Vol. 21, № 5. – P. 508–513.
391. Sullivan Sean, Anne Elixhauser, A. Sonia Busit, Bryan R. Luce, John Eisenberg, Kevin B. Weiss. National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report on the Cost effectiveness of Asthma Care // Am. J. Respir. Care Med. – 1996. –

- Vol. 154. – P. S84–S95.
392. Sublett J.L., Basile F., Wighton T., Wald J.A. The impact of expert allergy care and a nurse telephonic asthma disease management program on outcomes in asthmatics // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – № 1. – Pt2. – P. 324.
393. Szczeklik A. The cyclooxygenas theory of aspirin-induced asthma // *Eur. Respir. J.* – 1990. – Vol. 3. – P. 588–593.
394. Taggart V.S. et al. You Can Control Asthma: evaluation of an asthma education program for hospitalized innercity children // *Patient Educ Couns.* – 1991. – Vol. 17. – P. 35–47.
395. Taytard A. L' education de l'asthmatique // *Rw.fr.allergol.et immunol.clin.* – 1997. – Vol. 37. – № 8. – P. 1135–1148.
396. The anti-inflammatory and hepatoprotective effects of fractions from *Cudrania cochinchinensis* var. *gerontogea*. C.C. Lin, H.Y. Lee, C.H. Chang, J.J. Yang // *Am J Chin Med.* – 1999. – Vol. 27, № 2. – P. 227–239.
397. The effect of acute hypoxia on the fatty acid composition and lipid peroxidation of the liver microsomal membranes and blood plasma in rats with different resistances to oxygen deficiency. V.I. Sharapov, Iu. V. Nacharov, O.R. Grek, G.S. Iakobson // *Biull Eksp Biol Med.* – 1993. – Vol. 115, № 6. – P. 592–594.
398. The effect of nicotinamide, methionine and alpha-tocopherol on the liver conjugating and mono-oxygenase systems and on lipid peroxidation in hepatosis-hepatitis in rats. L.F. Legon'kova, M.I. Bushma, I.V. Zverinskij e.a. // *Eksp Klin Farmakol.* – 1997. – Vol. 60, № 2. – P. 68–71.
399. The efficacy of hepatoprotective agents in experimental chronic hepatitis. A.S. Saratikov, A. Vengerovskij, N.O. Baturina, V.S. Chuchalin // *Eksp Klin Farmakol.* – 1996. – Vol. 59, № 1. – P. 24–26.
400. The effectiveness of Tsu-San-Li (St-36) and Tai-Chung (Li-3) acupoints for treatment of acute liver damage in rats. H.J. Liu, S.F. Hsu, C.C. Hsieh e.a. // *Am J Chin Med.* – 2001. – Vol. 29, № 2. – P. 221–226.
401. The influence of carbon tetrachloride-induced liver damage on the inflammatory reaction elicited by carrageenan and its treatment with diclofenac. A.M. Agha, A.S. El-Khatib, S.A. Kenawy, M.T. Khayyal // *Pharmacol Res.* – 1995. – Vol. 32, № 1–2. – P. 75–84.
402. Theocharis S.E., Margeli A.P., Kittas C.N. Effect of granulocyte colony-stimulating-factor administration on tissue regeneration due to thioacetamide-induced liver injury in rats // *Dig Dis Sci.* – 1999. – Vol. 44, № 10. – P. 1990–1996.

403. Therapeutic effect of melatonin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. Y. Ohta, M. Kongo, E. Sasaki e.a. // *J Pineal Res.* – 2000. – Vol. 28, № 2. – P. 119–126.
404. Thwaites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов // *Пульмонология.* – 1998. – № 3. – С. 19–23.
405. Ticlopidine-induced acute cholestatic hepatitis. C. Wegmann, R. Munzenmaier, A.J. Dormann, H. Huchzermeyer // *Dtsch Med Wochenschr.* – 1998. – Vol. 123, № 6. – P. 146–150.
406. TIMP expression in toxic and cholestatic liver injury in rat. E. Roeb, E. Purucker, B. Breuer e.a. // *J Hepatol.* – 1997. – Vol. 27, № 3. – P. 535–544.
407. Transferrin glycosylation in hypoxia. E. Regoeczi, J.M. Kay, P.A. Chindemi e.a. // *Biochem Cell Biol.* – 1991. – Vol. 69, № 4. – P. 239–244.
408. Varskeviciene Z.Z., Cerniauskiene R.C., Grybauskas P.S. Effect of alpha-tocopherol on the production of malondialdehyde in rat tissue homogenates after hypobaric exposure // *Gen Physiol Biophys.* – 1984. – Vol. 3, № 1. – P. 47–53.
409. Vaz Fragoso C.A., Clark T., Kotch A. The tidal volume response to incremental exercise in COPD // *Chest.* – 1993. – Vol. 103 (5). – P. 1438–1441.
410. Vetoshkina T.V., Dubaskaia T.Iu., Gol'dberg V.E. The early and late sequelae of the toxic action on the liver of a platinum anti-tumor preparation // *Eksp Klin Farmakol.* – 1997. – Vol. 60, № 4. – P. 57–59.
411. Vitamin E therapy of acute CCL<sub>4</sub>-induced hepatic injury in mice is associated with inhibition of nuclear factor kappa B binding. S.L. Liu, S. Degli Esposti, T. Yao e.a. // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22, № 5. – P. 1474–1481.
412. Vujic T., Petrovic V., Milenkovic B., Radovanovic S. Asthmatic patients who need more then one hospital treatement per year // *Int. J. Tuberc. und Lung Disease.* – 1998. – Vol. 2. – № 11. – Suppl. 2. – P. 305.
413. Wallerstedt Dawn B., Bellanti Yosaph A. The emotional needs of allergic and asthmatic patients and their families // *Allergy and Asthma Proc.* – 1998. – Vol. 19 (4). – P. 189–191.
414. Wang X., Yang B. Protective effects of liu tea on CCL<sub>4</sub> injured liver and its working mechanism // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* – 1995. – Vol. 20, № 12. – P. 746–748, 764.
415. Wong C.K., Ooi V.E., Ang P.O. Protective effects of seaweeds against liver injury caused by carbon tetrachloride in rats //

- Chemosphere. – 2000. – Vol. 41, № 1–2. – P. 173–176.
416. Walter H. Verhaltenstherapie bei Asthma bronchiale und Neurodermitis // J. Allergologie. – 2000. – Vol. 23. – № 8. – P. 400.
417. Warman Karen L. Management of asthma exacerbations: Home treatment // J. Asthma. – 2000. – Vol. 37. – № 6. – P. 461–468.
418. Weitzman M. et al. Maternal smoking and childhood asthma // Pediatrics. – 1990. – Vol. 45. – P. 505–511.
419. Wheatley J.R., West S., Cala S.J., Engel L.A. The effect of hyperinflation on respiratory muscle work in acute induced asthma // Eur. Respir. J. – 1990. – Vol. 3. – P. 625–632.
420. Wilson S.R., German D.F., Lulla S et al. A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma // Am.J.Med. – 1993. – Vol. 94. – P. 564–576.
421. Winsel K. Beziehungen zwischen zellulärer und bronchialer Reaktivität // - ZKM:Z. klin. Med. – 1990. – Vol. 45. – № 29. P. 1789–1792.
422. Worth H. Educational programs in asthmatics // Eur. Respir. J. – 1992. – Vol. 5. – № 1. – P. 138–140.
423. Wu Frank, Hill Jeannine. An allergy and asthma educational outreach programs for school nurses and staff // Allergy and Asthma Proc. – 1998. – Vol. 19 (5). – P. 307–310.
424. Xing T., Chen J., Zhang G. Clinical and pathological analysis of liver injury resulting from rifampin and isoniazid // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 1997. – Vol. 20, № 1. – P. 33–35.
425. Yoon S., Kazusaka A., Fujita S. FTIR spectroscopic and HPLC chromatographic studies of carbon tetrachloride induced acute hepatitis in rats: damage in liver phospholipids membrane // Biopolymers. – 2000. – Vol. 57, № 5. – P. 267–271.
426. Yoon R., McKenzie D.K., Bauman A., Miles D.A. Controlled trial evaluation of an asthma education programme for adults // Thorax. – 1993. – Vol. 48. – P. 1110–1116.
427. Zimin Iu.V., Siatkin S.P., Berezov T.T. Molecular mechanisms of metabolic adaptation in pathological changed liver during toxic hepatitis // Vopr Med Khim. – 2001. – Vol. 47, № 3. – P. 346–352.

Репозиторий ВГУ