

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

БАРАНОВ

Андрей Викторович

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ
РЕРЕСПИРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

14.01.04 –внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
ЕЛИСЕЕВ Дмитрий Николаевич

Москва - 2014

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (обзор литературы)	13
1.1. Этиология, патогенез, клиника БА	15
1.2. Основные направления лечения больных БА	28
1.3. Использование физических факторов в комплексном лечении больных БА	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Организация исследования	44
2.2. Общая характеристика обследованных лиц	47
2.3. Методы исследований	50
2.3.1. Программа исследований 1-го этапа (клинико-физиологические исследования)	51
2.3.2. Программа исследований 2-го этапа	55
2.3.3. Программа исследований 3-го этапа	61
2.4. Статистическая обработка полученных данных	63
ГЛАВА 3. МЕХАНИЗМЫ САНОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ МЕТОДА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ РЕРЕСПИРАЦИИ (результаты собственных исследований и их обсуждение)	64
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ РЕРЕСПИРАЦИИ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (результаты исследований и их обсуждение)	80
4.1. Динамика функционального состояния и клиническая оценка эффективности лечения в процессе курса гипербарической ререспирации у больных БА	82

4.2. Клиническая оценка эффективности лечения с использованием курса гипербарической ререспирации у больных БА -----	93
4.3. Оценка отдаленных эффектов использованных вариантов комплексной терапии у больных БА -----	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ-----	120
ВЫВОДЫ-----	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ-----	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ -----	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АНЧ (АСЧ, АВЧ) – амплитуда низкочастотной (среднечастотной, высокочастотной) составляющей

АПК – аппаратно-программный комплекс

БА – бронхиальная астма

ВЧ – высокие частоты

ВЭ – вентиляционный эквивалент

ГГС – гипероксически-гиперкапническая смесь

ГРР – гипербарическая ререспирация

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДКИ – дикротический индекс

ДМП – дополнительное «мертвое» пространство

ДО – дыхательный объем

ДСИ – диастолический индекс

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИВИ – индекс выраженности ипохондрии

ИПМ – интегральный показатель микроциркуляции

ИПЭР – интегральный показатель эмоциональной регуляции

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

КГ – контрольная группа

КЖ – качество жизни

КТН – коэффициент тонического напряжения сосудов

КЭ – коэффициент эффективности лечения

ЛАКК-М – лазерный анализатор капиллярного кровотока

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

МОД – минутный объем дыхания

МОК – минутный объем крови

МОС – максимальная объемная скорость

МП – минутный приток крови

НЧ – низкие частоты

ОГ – основная группа

ОФВ – объем форсированного выдоха

ПД – пульсовое давление

ПОС – пиковая объемная скорость

ПП – средний пульсовой приток

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РВГ – реовазография

РЭГ – реоэнцефалография

САД – систолическое артериальное давление

САН – самочувствие, активность, настроение (опросник)

СДД – среднединамическое давление

СМР – сенсомоторная реакция

СЧ – сердечные частоты

СОС – средняя объемная скорость

УО – ударный объем

ФВД – функция внешнего дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭР – эмоциональная регуляция

Ig E – иммуноглобулин класса E

Me - медиана

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В настоящее время в мире число пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА), достигает 100 млн., в странах Центральной и Восточной Европы распространенность заболевания колеблется от 4 до 6%, в России - 5,4% [121, 173, 196, 214]. Наиболее подвержены риску заболеваемости БА жители современных мегаполисов и, главным образом, - дети, находящиеся под воздействием многочисленных неблагоприятных экологических факторов [73, 77, 140, 168, 173]. В связи с этим проблема профилактики развития данного заболевания, совершенствования оказания медицинской помощи больным БА, медицинской и социальной реабилитации таких больных является одной из ключевых в экологической медицине, аллергологии, пульмонологии, педиатрии.

Большинством специалистов признается необходимость включения в комплексное лечение и реабилитацию больных БА немедикаментозных методов, не обладающих неблагоприятными побочными эффектами на организм, которые характерны для всех фармакологических средств [59, 95, 107, 131, 137, 152]. В ряду таких методов особое место принадлежит факторам физической природы так называемого «общего» действия, поскольку эти методы индуцируют позитивные сдвиги на организменном уровне, способствуя улучшению функционального состояния больного за счет мобилизации собственных защитных ресурсов организма. Это приводит к оптимизации состояния центральной нервной и эндокринной систем, активации механизмов резистентности, улучшения функционирования физиологических систем и, главным образом – систем кровообращения и внешнего дыхания [35, 39, 44, 46, 56, 58]. Кроме этого, при применении этих методов практически полностью исключены нежелательные побочные явления.

Среди физических факторов «общего» механизма действия наибольшее применение в лечении и реабилитации больных БА нашли

физиотерапевтические мероприятия (бальнеотерапия, грязелечение, озокеритолечение, озонотерапия, аэроионотерапия, рефлексотерапия, коротковолновая инфракрасная терапия, оксигенобаротерапия и ряд других) [46, 97, 103, 107]. Основные эффекты перечисленных методов базируются на оптимизации текущего функционального состояния пациента за счет «отвлекающих» нейрорефлекторных влияний на физиологические системы, пассивного насыщения тканей организма кислородом.

К принципиально иным направлениям в системе мероприятий немедикаментозной терапии относится использование физических факторов так называемого «тренирующего» («адаптирующего») механизма действия. Основным отличием таких средств является развитие в организме долгосрочных адаптивных перестроек, направленных на стойкое улучшение нейрогуморальной регуляции функций, метаболических и пластических процессов, повышение общей резистентности [28, 34, 37, 44, 45]. Механизмы саногенных эффектов подобных методов основываются на мобилизации функциональных возможностей организма самого пациента, совершенствовании механизмов неспецифической его защиты, направляя их на «борьбу» с патологическим процессом.

Сравнительно недавно появились работы, касающиеся высокой эффективности сочетанного и комбинированного применения нескольких физических факторов, обладающих разнонаправленным или синергичным общим воздействием на организм, что также существенно повышает эффективность патогенетической терапии различных хронических патологических состояний [33, 36, 37, 39, 44, 68, 69, 135]. К подобным вариантам терапии относят: комбинированное использование контрастных термовоздействий; комбинирование оксигенобаротерапии и гипоксической терапии; сочетанные воздействия полимодальных физических факторов, моделируемых в специальных физиотерапевтических устройствах

(капсулах); сочетанное действие гипоксии и гиперкапнии и ряд других.

Учитывая сложность, полиэтиологичность и многовариантность течения БА, именно такой подход использования физиотерапевтических средств представляется наиболее перспективным и нуждается в дальнейшей разработке. К одному из патогенетически обоснованных для больных БА вариантов сочетанного применения физических факторов, на наш взгляд, можно отнести методику гипербарической ререспирации (ГРР), сравнительно недавно разработанную отечественными специалистами в области баромедицины, физиологии труда, экстремальной медицины [57, 58]. Суть данного метода состоит в формировании уникальных условий одновременного воздействия на организм умеренной гипероксии (за счет повышенного барометрического давления в барокамере) и гиперкапнии (за счет дыхания пациентом через дополнительное «мертвое» пространство непосредственно во время нахождения в условиях гипербарии). Авторами показано, что при таком сочетании физиотерапевтических факторов достигались существенно большие эффекты в расширении функциональных возможностей организма здорового и больного человека, чем это наблюдалось и при изолированном применении этих средств, и при комбинированном использовании гипербарической оксигенации и гипоксической терапии, и при сочетанном воздействии гипоксии-гиперкапнии. Учитывая очевидную перспективность методики гипербарической ререспирации при лечении больных БА, нами было запланировано проведение данного исследования.

Цель исследования: обосновать использование гипербарической ререспирации в комплексной терапии больных бронхиальной астмой атопического и инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения.

Задачи работы:

1. Охарактеризовать основные гомеостатические приспособительные механизмы, лежащие в основе саногенных эффектов гипербарической ререспирации у больных БА.

2. На основании полученных данных разработать дифференциальные режимы назначения гипербарической респирации в составе комплексной терапии больных БА atopического и инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения.

3. Оценить клиническую эффективность использования гипербарической респирации в лечении больных БА.

4. Определить влияние разработанного метода на степень контроля БА и качество жизни больных в отдаленном периоде наблюдения.

Научная новизна. Проведены комплексные клинико-физиологические и психофизиологические исследования, посвященные углубленной оценке гомеостатических приспособительных сдвигов в организме здоровых лиц и больных БА, развивающихся при применении метода гипербарической респирации. Впервые определены физиологические механизмы саногенных эффектов данного немедикаментозного метода, базирующиеся на сочетанном воздействии гипероксии-гиперкапнии и направленные на оптимизацию функции внешнего дыхания больных БА, расширение функциональных физиологических и психофизиологических возможностей организма, повышение общей резистентности.

На основании полученных данных обосновано использование дифференцированных режимов назначений гипербарической респирации в комплексную терапию больных БА atopического и инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения.

Впервые доказано наличие повышения эффективности патогенетического лечения больных БА при применении метода гипербарической респирации в разработанном режиме. Проведены исследования, направленные на сравнительную оценку влияния апробируемого варианта лечения на состояние функциональных возможностей организма, психоэмоциональный статус и качество жизни

данной категории больных. Выявлено, что, благодаря особенностям саногенного влияния гипербарической ререспирации на организм, ее включение в комплексную терапию больных БА сопровождается удлинением периода ремиссии заболевания, повышением степени его контролируемости в отдаленном периоде после окончания лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в подробном анализе приспособительных гомеостатических реакций, развивающихся в организме здоровых лиц и больных БА при проведении гипербарической ререспирации. На основе полученных данных в систему лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых у больных БА, предложено включение нового немедикаментозного метода «общего» механизма действия – гипербарической ререспирации, базирующегося на уникальном сочетании разномодальных физико-химических респираторных факторов – умеренной гипероксии и выраженной гиперкапнии.

В ходе исследований разработаны дифференцированные режимы назначения данного метода больным БА, приводящие к повышению успешности комплексной терапии, расширению физиологических и психофизиологических функциональных возможностей организма, пролонгированию периода ремиссии заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение гипербарической ререспирации в разработанном режиме сопровождается специфическими приспособительными изменениями в организме человека (расширением функциональных возможностей системы внешнего дыхания, улучшением переносимости тканевой гипоксии-гиперкапнии, регуляции системной и регионарной гемодинамики, оптимизацией состояния нейроэндокринной системы, интенсификацией микроциркуляции, снижением иммунной гиперреактивности), что дает основания включить данный метод в систему терапевтических мероприятий для больных БА атопического и

инфекционно-зависимого генеза при нетяжелом течении заболевания.

2. Проведение гипербарической ререспирации у больных БА, находящихся в стадии нестойкой ремиссии заболевания, способствует повышению эффективности комплексной терапии путем рефлекторной стимуляции внешнего дыхания, мобилизации собственных функциональных резервов организма пациента, повышения резистентности к условиям транзиторной гиперкапнии, активации газотранспортных и защитных механизмов.

3. Благодаря разнонаправленным саногенным воздействиям на целостный организм, процедуры гипербарической ререспирации индуцируют развитие в организме долговременных адаптивных сдвигов, заключающихся в перестройках регуляторных, метаболических, пластических процессов, активации механизмов общей резистентности, что лежит в основе пролонгирования позитивных эффектов проведенного лечения, повышения степени контролируемости заболевания.

Реализация результатов работы. Полученные результаты реализованы в лечебном и реабилитационном процессе в филиале №3 ФГКУ «1586 ВКГ», г. Воронеж; ГБУЗ «Диагностический центр №3 ДЗ г. Москвы»; используются в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы проводилась на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Физическая культура и спорт в системе образования России: инновации и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2013); XIII Российской научно-практической конференции с международным участием (Ростов-на-Дону 2014); II интернет-конференции с международным участием (Республика Беларусь, Гомель, 2014); межкафедральных совещаниях ИУВ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» (2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, двух глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы (источников – 230, в том числе отечественных авторов – 147 и иностранных – 83). Работа иллюстрирована 17 рисунками и 11 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (обзор литературы)

Международное определение бронхиальной астмы («Global initiative for asthma», 2011): «Астма - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или рано утром. Эти симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая, по крайней мере, частично, обратима - спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление также вызывает содружественное увеличение ответа дыхательных путей на различные стимулы».

Отечественное определение БА было разработано и одобрено рабочей группой 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 1994 г.): «Бронхиальная астма - заболевание, в основе которого лежит воспаление дыхательных путей, сопровождающееся изменением чувствительности и реактивности бронхов и проявляющееся приступом удушья, астматическим статусом или, при отсутствии таковых, дыхательным дискомфортом (приступообразный кашель, дистантные хрипы и одышка), сопровождающимся обратимой бронхиальной обструкцией на фоне наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям, внелегочных признаков аллергии, эозинофилии крови и/или эозинофилов в мокроте».

Эти определения БА утверждают следующее:

1. В основе БА лежит воспаление бронхов, которое может быть аллергическим (воздействие различных групп аллергенов), инфекционным и нейрогенным;

2. Возникновение БА связано с наследственной

предрасположенностью к БА и другим аллергическим заболеваниям;

3. Течение БА может проявляться приступами удушья и быть бесприступным;

4. Для больных БА характерна полная или частичная обратимость обструкции, наступающая в процессе лечения;

5. Основными клетками, участвующими в патогенезе БА, являются тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты.

Возможность бесприступного течения БА подтверждается исследованиями последних десятилетий [93, 160, 190], основные проявления при этом - приступообразный кашель с небольшим количеством трудно отделяемой, вязкой слизистой мокроты, одышка экспираторного характера при умеренной физической нагрузке и обратимая обструкция бронхов.

Эпидемиологические исследования последних лет указывают на прогрессирующий рост заболеваемости БА как в России, так и в мире [154, 169]. Так, например, в Москве распространенность БА составляет около 6%, в Санкт-Петербурге и Иркутске - около 7%, при этом доля больных с тяжелым течением заболевания постоянно нарастает, уже сейчас составляя 28-33% [48, 121, 173, 174].

Неблагоприятная динамика заболеваемости, тяжести течения и летальности сопровождается увеличением потребления лекарств больными БА [131, 140, 185, 196]. Это происходит несмотря на то, что в последнем десятилетии появилось много новых и весьма эффективных лекарственных препаратов (новые формы ингаляционных глюкокортикоидов, эффективные мембраностабилизирующие, антилейкотриеновые и др. средства).

Все перечисленное побуждает к интенсивному изучению различных аспектов заболевания в клинике и в эксперименте, поиску новых средств и методов лечения и профилактики БА, среди которых существенное значение принадлежит методам немедикаментозной коррекции.

1.1.Этиология, патогенез, клиника БА.

В качестве факторов, влияющих на развитие БА, рассматривают внутренние и внешние причины [128, 129, 131, 158, 223]. Врожденная предрасположенность формирует внутренние факторы болезни – биологические дефекты, которые могут быть обусловлены генетически, а также формироваться во время беременности и родов. Основными биологическими дефектами, которые определяют развитие в последующем БА, является предрасположенность к атопии, а также повышенная реакция бронхов на бронхоконстрикторные воздействия. Риск развития аллергического заболевания в семьях, где аллергическая предрасположенность отсутствует, составляет около 20%. Он увеличивается до 50% в семьях, где аллергическим заболеванием страдает один из родителей, и превышает 66%, если аллергическими заболеваниями страдают оба родителя [179,213]. Кроме этого, генетические особенности во многом определяют ответ организма на проводимую терапию [160].

К другим «внутренним факторам» некоторые авторы относят алиментарно-конституциональное ожирение, половые и возрастные различия (в детстве БА преобладает у мальчиков, в зрелом возрасте – у женщин) [2, 188, 202, 223].

Клиническая манифестация внутренних биологических дефектов осуществляется под воздействием факторов внешней среды, которые могут быть распределены на следующие 2 большие группы [120, 130, 202]:

- факторы, способствующие развитию БА;
- факторы, которые провоцируют обострения и/или поддерживают симптомы БА.

К первой группе внешних этиологических факторов относят: домашние аллергены (клещей домашней пыли, домашних животных, тараканов, грибов); внешние аллергены (пыльца, грибы); профессиональные сенсibilизаторы (насекомые, пыль, специфические органические и неорганические вещества и др.); респираторные инфекции;

курение (активное и пассивное); воздушные поллютанты (внешние и внутренние); паразитарные инвазии, дисбиоз кишечника; неблагоприятные метеорологические условия; психические стрессы [131]. Наибольшее значение как внешние экологические факторы имеют аллергены, которые распределяются на следующие группы: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, лекарственные, пищевые, инсектные, профессиональные [110]. Среди больных БА сенсibilизация к тараканам или клещам составляет 19-67% [124]. Грибковая сенсibilизация по результатам кожного тестирования и определения Ig E, по данным разных авторов, может иметь место у 5 – 60% больных [150, 151, 177]. Важное значение имеют поллинологические календари. В нашей местности на первом месте стоят травы луговые – тимофеевка луговая [11]. При этом современные исследования показали, что моновалентная аллергия встречается всего примерно в 25% случаев [48]. Чаще всего имеет место поливалентная аллергия, что затрудняет диагностику и лечение больных БА, создает различные клинические фенотипы. В настоящее время БА – экологически зависимое заболевание; у городских жителей частота развития заболевания в 1,6-1,8 раз выше, чем в сельской местности [48, 177, 228].

Кроме этого, в исследованиях последних лет показано, что к особой подгруппе внешних этиологических агентов можно отнести «социально-экономические причины»: высокий уровень гигиены в детстве, очень высокий социально-экономический статус; небольшое число членов семьи [188, 194, 196].

Факторы, провоцирующие обострение БА, распределяют на следующие подгруппы: домашние и внешние аллергены; поллютанты; респираторные инфекции; физические нагрузки и гипервентиляция; изменение погодных условий; некоторые пищевые продукты, пищевые добавки; чрезмерные эмоциональные нагрузки; курение; ирританты (бытовые аэрозоли, резкие запахи).

Патогенез БА связан с развитием воспаления бронхов, которое может быть аллергическим, инфекционным, и, возможно, нейрогенным с последующим формированием гиперреактивности и обструкции бронхов [137, 223]. В формировании иммунного воспаления бронхов при БА чаще других ведущую роль играют механизмы гиперчувствительности так называемого I (анафилактического) типа, когда образуются антитела особого типа (IgE-антитела), имеющие высокое сродство к тучным клеткам, базофилам, эозинофилам, макрофагам и некоторым другим клеткам. Синтез IgE осуществляется в результате обработки аллергена антигенпрезентирующими клетками с последующей активацией Т-лимфоцитов-хелперов, синтезом и секрецией плазматическими клетками IgE-антител к вызвавшему данную иммунную реакцию антигену. При повторном поступлении аллергена он взаимодействует с IgE-антителами на мембранах тучных клеток, активирует последних, приводя к секреции биологически активных веществ (лейкотриены, простагландины, тромбоксан и др.). Эти медиаторы, воздействуя на ткани легких, вызывают повышение проницаемости сосудов, отек ткани бронхов, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизи слизистыми железами и бокаловидными клетками, изменение реологических свойств секрета, раздражение периферических рецепторов, что в целом формирует клиническую симптоматику БА [63, 110, 149].

Ассоциированные с IgE-антителами тучные клетки и базофилы первично вовлекаются в аллергическую реакцию. Поэтому эти клетки рассматриваются как клетки-мишени первого порядка. Вторично вовлекаемые в аллергическую реакцию клетки за счет действия на них продуктов активации тучных клеток и базофилов рассматриваются как клетки-мишени второго порядка. К ним относятся эозинофилы, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, тромбоциты. Привлеченные в зону аллергической реакции клетки-мишени второго порядка могут быть здесь стимулированы к секреции

биологически активных веществ причинно значимым аллергеном по IgE-опосредованному механизму [199]. К наиболее значимым из «вторично» вовлеченных в аллергическую реакцию клеток относят [181, 204, 215]: эозинофилы (высвобождают протеины, повреждающие эпителий, секретируют факторы роста, участвующие в ремоделировании бронхиальной стенки); Т-лимфоциты (продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, способствующих развитию эозинофильного воспаления); дендритные клетки (захватывают аллергены с поверхности бронхов и переносят их в регионарные лимфоузлы; стимулируют продукцию Th-2-лимфоцитов).

Острая обструкция бронхов у больных БА связана, в основном с бронхоспазмом, при подострой обструкции к бронхоспазму присоединяется воспаление, отек слизистой оболочки бронхов, гипердискриния, obturация дыхательных путей слизистыми пробками. При хронической обструкции к перечисленным механизмам присоединяется ремоделирование дыхательных путей: утолщение стенки бронхов, гипертрофия мышечной стенки, достигающие 200 % от нормального уровня [167, 185, 224].

В развитии указанных процессов в дыхательных путях при БА принимают участие клетки бронхиального дерева, сосудистого русла и иннервирующие их нейроны [183, 184, 185]. Доказано, что эпителиальные клетки бронхов высвобождают цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО), липидные медиаторы. Гладкомышечные клетки бронхов синтезируют множество воспалительных протеинов (цитокинов и хемокинов). Эндотелиальные клетки, также продуцируя цитокины (ИЛ-5, ИЛ-8), «переходят» из кровотока в просвет бронхов. Фибробласты и миофибробласты синтезируют соединительнотканые компоненты (коллагены и протеогликаны), участвующие в ремоделировании дыхательных путей. Нервные волокна высвобождают воспалительные нейропептиды (субстанция Р, нейрокинины А и В, пептид, связанный с

геном кальцитонина, вазоинтестинальный пептид). Морфологической основой утолщения стенки бронхиального дерева при remodelировании лежат гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, гиперплазия миоцитов бронхов, гиперплазия подслизистых желез [167, 224].

В качестве основных механизмов развития бронхиальной гиперреактивности как ключевого звена патогенеза БА рассматриваются следующие процессы [207, 218, 220]. Чрезмерное сокращение гладких мышц дыхательных путей может быть следствием увеличения объема и сократимости гладкомышечных клеток бронхов. Десинхронизация сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей вследствие воспалительных изменений может приводить к избыточному сужению просвета бронхов и исчезновению плато максимального бронхоспазма, характерного для дыхательных путей у здоровых лиц при вдыхании бронхоконстрикторных веществ. Утолщение бронхиальной стенки, обусловленное отеком и remodelированием, увеличивает степень сужения дыхательных путей при спазме гладких мышц бронхов за счет измененной геометрии бронхов. Воспалительный процесс может способствовать сенсibilизации чувствительных нервов, которая приводит к избыточной бронхоконстрикции в ответ на стимуляцию нервов.

Как и при других воспалительных заболеваниях, при БА имеет место повышенная продукция активных форм кислорода (оксидативный стресс) клетками воспаления (макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами). Оксидативный стресс способствует активации воспаления, увеличению тяжести течения БА, снижению ответа на лечение глюкокортикоидами, особенно при обострении заболевания [187, 197, 217].

В последнее время активно изучается возможное участие в патогенезе БА такого биологически активного метаболита, как оксид азота (NO), выработка которого зависит от многих факторов, в том числе – от состава и давления вдыхаемого воздуха [156, 204]. Доказано, что при БА

количество NO в выдыхаемом воздухе увеличивается, причем пропорционально тяжести заболевания [205, 211]. Целенаправленные биохимические исследования показали, что оксид азота, взаимодействуя с супероксидрадикалами, образует высоко реактивный пероксинитрит (ONOO^-), который вызывает нитрацию и гидроксилирование ароматических соединений, таких как тирозин, триптофан, гуанозин [187]. Эти «агрессивные» молекулы могут участвовать в клеточном повреждении. NO синтезируется различными типами клеток, включая активированные макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Синтез NO катализируется каждой из трех различных форм NO-синтаз (NOS): нейрональной NOS (nNOS); эндотелиальной NOS (eNOS) и индуцируемой NOS (iNOS). В то время как iNOS в обычных условиях либо отсутствует, либо присутствует в очень малых количествах в большинстве типов клеток и тканей, широкий спектр повреждающих факторов, включающих воздействие антигенов, быстро повышает ее синтез [178, 197]. В ряде исследований показано, что полиморфизм гена iNOS может иметь значение для развития БА [219].

Учитывая представленные и другие данные, рядом исследователей в качестве терапевтических средств у больных БА было предложено использование специфических ингибиторов iNOS, в частности GW274150 [219]. Однако проведенные пилотные исследования по оценке эффективности предложенных антиметаболических средств показали, что несмотря на ингибирование iNOS, редукции продукции NO и, соответственно, снижению содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе обследованных больных БА, терапевтический эффект апробированной стратегии в отношении снижения активности воспалительного процесса в бронхах, бронхиальной обструкции практически отсутствовал [155, 175]. Такие неоднозначные данные побудили к проведению дополнительных исследований по наиболее полному выяснению роли NO его метаболитов в воспалении бронхиального дерева, поскольку такой подход мог бы

позволить выработать альтернативные стратегии в патогенетической терапии больных БА.

Так, в работе A. S. Naura et al. (2009) представлены данные о механизмах действия оксида азота на воспалительный процесс в бронхах. Авторы выявили наличие реципрокных взаимоотношений между iNOS and полимеразой АДФ-рибозы-1, поддерживающей экспрессию гена и продукцию эозинофилами ИЛ-5. Таким образом, как указывалось выше, с одной стороны, iNOS может вызывать оксидативное повреждение клеток, проявляющееся, в частности, в гиперпродукции слизистого отделяемого бронхиального дерева. С другой стороны, экспрессия гена iNOS, приводя к избыточной продукции NO, блокирует синтез крайне агрессивных провоспалительных агентов, в частности, полимеразы АДФ-рибозы-1. Полученные данные, в целом, согласуются с мнением ряда исследователей [156, 201] относительно того, что NO играет важную роль как в функциях дыхательных путей, так и в нейроэндокринной регуляции тонуса сосудов и бронхов, являясь бронхолитическим и противовоспалительным медиатором. Понятным становится отсутствие эффекта при назначении препаратов, ингибирующих синтез iNOS, в нивелировании и предотвращении развития аллерген-индуцированного воспаления в бронхиальном дереве, как это было установлено в ряде исследований [211, 219].

Таким образом, в формировании хронического воспалительного процесса в дыхательных путях у больных БА, участвуют различные клетки, выделяющие большое количество биологически активных веществ, вызывающих развитие и персистенцию воспаления.

В патогенезе БА принимают участие эндокринные нарушения. Недостаточность глюкокортикоидных гормонов играет существенную роль в развитии воспаления и гиперреактивности бронхов. Возможно развитие надпочечниковой и венадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности [62, 126].

Надпочечниковая глюкокортикоидная недостаточность чаще всего имеет ятрогенное происхождение и возникает из-за перорального приема системных глюкокортикоидов. Кроме того, нарушение функционирования оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники может приводить к недостаточности секреции глюкокортикоидных гормонов [110, 145, 206].

Вненадпочечниковая глюкокортикоидная недостаточность связана с резистентностью клеток и тканей организма к их действию из-за наличия дефектов на уровне мембранно-рецепторных взаимоотношений гормона и клетки. Кроме того, отмечается снижение активности кортизона транскортином и повышенный клиренс кортизола [161].

Одно из центральных мест в патогенезе БА [128, 131, 137, 192] занимают нарушения мембранно-рецепторных комплексов клеток бронхов и легких, формируя адренергический дисбаланс, к которому могут приводить следующие факторы: 1) генетическая детерминированность дефектов адренореактивности; 2) аллергическая альтерация; 3) чрезмерное употребление адреномиметиков; 4) респираторная вирусная и бактериальная инфекция; 5) снижение функций надпочечников; 6) гипоксия, изменения кислотно-основного равновесия.

В последнее время повысился интерес к изучению роли вегетативной нервной регуляции в патогенезе БА. Автономный неврологический контроль респираторного тракта осуществляется классическими холинергическими и адренергическими механизмами, а также неадренергическими нехолинергическими нервами и различными нейропептидами, идентифицированными в дыхательных путях. Учитывая многокомпонентность вегетативной регуляции функций бронхиального дерева рядом авторов [184, 185] даже предложен особый термин, четко описывающий данный феномен, - «конвергирующий регуляторный путь» (“convergent signalling pathway”). Данным термином подчеркивается, что неспецифическая природа гиперреактивности воздухоносных путей является ключевым звеном патогенеза БА. Что еще более важно, согласно

современным представлениям, в основе патогенетического лечения и контроля БА может лежать пошаговая коррекция звеньев «конвергентного сигнального пути», что, в конечном итоге, приведет к ликвидации бронхоспазма и протекции бронхов от воздействия бронхоспастических агентов [185].

Многими авторами обнаружены различные нарушения вегетативной регуляции тонуса гладкомышечных клеток бронхов, характеризующиеся повышением М2-М3-холинергических и альфа-адренергических ответов или снижением β -адренергического ответа, но подчеркивается, что скорее всего эти нарушения носят вторичный характер и связаны с хроническим воспалительным процессом [195, 227].

Имеет место тесное взаимодействие между нервами и клетками воспаления, так как воспалительные медиаторы активируют и модулируют нейротрансмиссию, тогда как нейротрансмиттеры могут модулировать воспалительный ответ. Показано, что воспалительные медиаторы могут возбуждать афферентные чувствительные нервные окончания, что приводит к рефлекторной холинергической бронхоконстрикции и высвобождению воспалительных нейропептидов [184, 185].

Неадренергическая бронходилатация осуществляется с участием вазоактивного интестинального пептида (VIP), который является нейротрансмиттером этих бронходилатирующих нервов. Однако обнаружено снижение числа VIP-иммунореактивных нервов, особенно, у больных с тяжелой БА [176]. Поэтому в роли единственного бронходилатирующего нейротрансмиттера в дыхательных путях людей выступает оксид азота, как это указывалось выше [156, 201].

Изменения функционирования центральной нервной системы у больных БА, как правило, являются вторичными и нозогенно обусловленными. Предрасполагающими и причинными факторами развития изменений психоэмоционального фона у больных бронхиальной астмой являются истощающая учебная и трудовая деятельность, семейные

проблемы, расстройства в сексуальной сфере, ятрогения, особенности личности больного. Определенное значение могут иметь травмы головного мозга, диэнцефальные и стволовые расстройства. При формировании нервно-психического варианта патогенеза бронхиальной астмы намечается тенденция к использованию бронхообструктивного синдрома как средства неадекватной адаптации к микросоциальной среде и временного абстрагирования от решения эмоциональных задач [5, 131, 134].

Наибольшие возможности для индивидуальной диагностики, терапии и профилактики представляет классификация БА, предложенная А.Д. Адо и П.К. Булатовым (1969) и расширенная Г.Б. Федосеевым (1982, 2006) представлением о клинико-патогенетических вариантах:

1. Этапы развития БА: биологические дефекты у практически здоровых людей; состояние преастмы; клинически выраженная бронхиальная астма.

2. Тяжесть течения БА: легкое течение, течение средней тяжести, тяжелое течение.

3. Фазы течения БА: обострение, нестабильная ремиссия, ремиссия, стойкая ремиссия (более 2 лет).

4. Клинико-патогенетические варианты БА: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный (гормонозависимый), дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, астма физического усилия.

5. Осложнения: легочные: пневмоторакс, ателектаз, легочная недостаточность и др.; внелегочные: легочное сердце, сердечная недостаточность и др.

В России в 1999 г. было принято руководство для врачей по лечению больных бронхиальной астмой (формулярная система), созданное с учетом международных согласительных документов по диагностике и лечению

БА, где предусмотрено выделение четырех степеней тяжести течения БА (астма вне обострения):

1. БА интермиттирующего (эпизодического) течения.
2. БА легкого персистирующего течения.
3. БА средней тяжести.
4. БА тяжелого течения.

При этом легкое течение БА характеризуется обострениями не чаще 2 раз в год, купирование симптомов обострения не требует парентерального введения препаратов, в том числе глюкокортикоидных гормонов. При течении средней тяжести обострения возникают 3-5 раз в год, возможны астматические состояния, купирование симптомов обострения требует парентерального введения препаратов, в том числе глюкокортикоидных гормонов. Тяжелое течение БА характеризуется непрерывно рецидивирующим течением, для купирования симптомов обострения требуется парентеральное введение лекарств, в том числе глюкокортикоидных гормонов.

В течении БА, как правило, принято выделять несколько последовательных фаз [128, 131]. Фаза обострения – возобновление, учащение и усиление приступов, кашля, одышки, дистантных хрипов, снижение эффективности бронхолитических препаратов. Нарастание признаков дыхательного дискомфорта может сопровождаться клиническими (повышение температуры тела, ознобы, потливость) и лабораторными (лейкоцитоз, эозинофилия и др.) признаками воспаления. Фаза нестабильной ремиссии (или затихающего обострения) – состояние, при котором признаки дыхательного дискомфорта стали менее выраженными, но еще не достигнута стабильная ремиссия.

Ремиссия БА диагностируется в тех случаях, когда купированы признаки дыхательного дискомфорта, возможно возникновение единичных приступов удушья или других признаков дыхательного дискомфорта в соответствии с тяжестью течения бронхиальной астмы. Стойкая ремиссия

может быть диагностирована у тех больных, у которых признаков обострения болезни не было более 2 лет.

Для диагностики тяжести течения и фазы бронхиальной астмы необходима оценка состояния органов дыхания и, прежде всего, проходимости бронхов. С этой целью определяют ПОС выдоха и ОФВ₁ до и после ингаляции беротека [27, 140, 208]. По динамике этих показателей до и после ингаляции беротека судят о наличии и выраженности бронхоспазма.

Подробная характеристика патогенетических вариантов БА приведена в монографии Г.Б. Федосеева и соавт. (1988), где, в частности, указано, что атопический клинико-патогенетический вариант БА, имеющий место примерно у 35% больных БА, возникает в результате сенсibilизации больных к неинфекционным (бытовым, пыльцевым, эпидермальным, лекарственным и др.) аллергенам. Аутоиммунная астма – это форма заболевания, возникающая в результате сенсibilизации больных к антигенам легочной ткани. Предположительно развитие этого клинико-патогенетического варианта обусловлено аллергическими реакциями III и IV типа [47, 180]. Аутоиммунная БА встречается у 0,5 – 1% больных. Как правило, она возникает на определенном этапе течения заболевания, т.е. является вторичной [131].

Инфекционная зависимость у больных БА представляет собой такое состояние, при котором возникновение и/или течение заболевания зависит от воздействия различных инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов); первые клинические проявления или обострения течения бронхиальной астмы связаны с воздействием инфекционных факторов, улучшение состояния возникает после снижения патогенного влияния инфекции. Такой вариант БА регистрируется примерно у 40% пациентов (табл. 1) [128].

Распределение клинико-патогенетических вариантов и их сочетаний у больных бронхиальной астмой.

Клинико-патогенетические варианты (КПВ) и их сочетания	% от общего числа
Атопический	17,7
Атопический в сочетании с другими КПВ	18,5
Инфекционная зависимость	24,2
Инфекционная зависимость в сочетании с другими КПВ	17,7
Нервно-психический в сочетании с другими КПВ	18,8
Аспириновая астма в сочетании с другими КПВ	16,9
Стероидозависимый в сочетании с другими КПВ	11,1
Выраженный адренергический дисбаланс в сочетании с другими КПВ	3,8
Аутоиммунный вариант в сочетании с другими КПВ	0,4

В основных положениях отчета группы экспертов [26, 226] приведены основные цели фармакологической терапии БА:

- профилактика хронических и беспокоящих симптомов (например, кашля или одышки ночью, ранним утром или после нагрузки);
- поддержание функции легких нормальной или близкой к нормальной;
- поддержание нормального уровня активности (включая физические нагрузки и другие виды физической деятельности);
- профилактика рецидивов обострений и сведение к минимуму необходимости в посещении пунктов скорой помощи и госпитализациях;
- обеспечение оптимальной фармакотерапии с минимальными нежелательными эффектами или их отсутствием;
- удовлетворение ожиданий пациента и его семьи от лечения.

1.2. Основные направления лечения больных БА.

Основные принципы лечения больных БА преследуют следующие цели [131]. Главная цель лечения – достижение и поддержание контроля над заболеванием, для чего необходимо: предотвращение прогрессирования БА; сохранение функции легких как можно ближе к норме; предупреждение обострений БА; предотвращение нежелательных эффектов противоастматических препаратов; предупреждение смертей от БА.

Эти положения должны быть дополнены рекомендациями, содержащими основные принципы терапии [131], что, проводя лечение больных БА, необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, особенности профессии, быта, проводившегося ранее лечения, тяжесть течения БА, фазу течения БА, если имеется фаза обострения, то тяжесть обострения, клинико-патогенетический вариант течения БА.

Лечение включает этап тактической терапии – в фазе обострения БА, направленной на купирование данного обострения, и этап стратегической терапии, которая осуществляется в фазе ремиссии, и ее основная цель – профилактика обострения.

Основные направления медикаментозной терапии, используемые для купирования симптомов БА [159]:

- ингаляционные β 2-агонисты короткого действия – САВА, КДБА;
- холинолитики короткого действия;
- комбинации ингаляционных β 2-агонистов и холинолитиков;
- теофиллины (эуфиллин для инъекций);
- пероральные β 2-агонисты;
- в тяжелых случаях – системные глюкокортикостероиды.

Лечебные воздействия на этапе стратегической терапии включают следующие методы базисного лечения [5, 27, 131, 137, 159]:

1. Воздействие на внешний причиннозначимый фактор (этиотропная терапия):

- 1.1. Элиминационные мероприятия.
- 1.2. Противобактериальное, противовирусное и противогрибковое лечение при наличии доказанного инфекционного воспаления.
2. Воздействие на механизмы воспаления (патогенетическая терапия):
 - 2.1. Глюкокортикостероиды (ГКС).
 - 2.2. Стабилизаторы мембран тучных клеток (кромогликат натрия, недокромил натрия, кетотифен, задитен).
 - 2.3. Теофиллины.
 - 2.4. Антимедиаторные средства (антигистаминные, антилейкотриеновые препараты).
3. Бронхолитические средства.
 - 3.1. Адреномиметики.
 - 3.2. Холинолитики.
 - 3.3. Теофиллины.
 - 3.4. Муколитики.
 - 3.5. Антагонисты кальция.
4. Общеукрепляющая терапия (витамины, микроэлементы).
5. Немедикаментозная терапия (баротерапия, лечебная физкультура, специфическая иммунная терапия, иглорефлексотерапия, психотерапия, физиотерапия и др.).
6. Обучение больных, партнерство с врачом при лечении БА.

Оценка эффективности лечения больных БА должна основываться на следующих клинических критериях [131]: минимальная выраженность (в идеале отсутствие) хронических симптомов, включая ночные; минимальные (нечастые) обострения; отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи; минимальная потребность (отсутствие) в применении β 2-агонистов (по мере необходимости); отсутствие ограничений активности, в том числе физической; суточные колебания ПСВ $< 20\%$; нормальные (близкие к нормальным) показатели ПСВ;

минимальная выраженность (или отсутствие) нежелательных эффектов от лекарственных препаратов.

При лечении БА в настоящее время применяют ступенчатый подход [100, 138], при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести БА (наименьшая тяжесть соответствует ступени I, а наибольшая – ступени V). Такой подход к лечению БА дает возможность контролировать БА минимальным количеством препаратов. Количество и частота приема лекарств увеличивается (ступени вверх), если течение БА ухудшается, и уменьшается (ступень вниз), если течение хорошо контролируется. На каждой ступени необходимо избегать воздействия триггеров. Начинать лечение нужно в соответствии со степенью тяжести астмы (рис. 1).

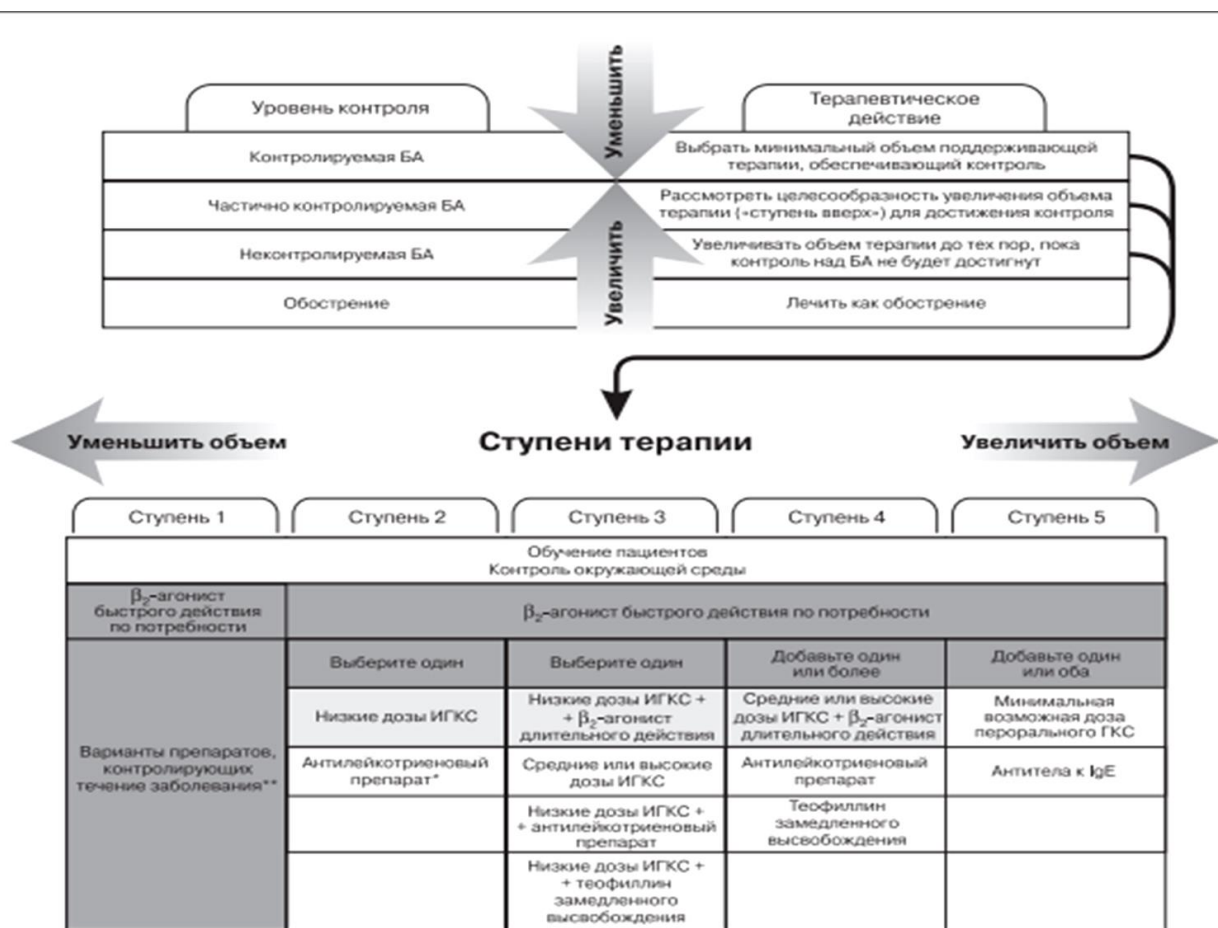


Рис. 1. Принципы ступенчатой терапии БА.

Основным показателем, на котором должна базироваться оценка успешности лечения больных БА, является уровень контроля астмы [101, 136, 186]. Контроль БА определяется как степень уменьшения (или

полного исчезновения) симптомов БА на фоне лечения. Уровень контроля БА оценивает частоту применения быстро действующих препаратов в дополнении к текущей терапии с целью купирования обострения заболевания. Контроль следует оценивать не только на основе имеющихся клинических признаков (симптомам, использованию бронходилататоров, функции легких), но и по определению риска неблагоприятного исхода для пациента (например, обострения или развития побочных эффектов лекарств) в будущем [26]. Частично контролируемая БА подразумевает возможность увеличения терапии; неконтролируемая БА рассматривается как необходимость увеличение объема и тактики терапии вплоть до достижения должного уровня контроля.

Таким образом, основную стратегию ведения больных БА можно определить, как:

- оценка уровня контроля;
- достижение уровня контроля;
- поддержание уровня контроля;
- мониторинг БА.

Согласно данным, представленным международными группами ученых [26, 166, 169], использование разработанного подхода к лечению БА привело к тому, что в настоящее время примерно у 70% пациентов, страдающих БА, течение заболевания удастся контролировать. При этом согласно представленным сведениям, успешность в достижении контроля БА, кроме стратегии лечения, детерминируется следующими медико-социальными и личностными факторами: точно установленный диагноз, система здравоохранения в стране, стоимость и доступность медикаментов, социально-экономические и профессиональные условия, наличие аллергенов и экологические факторы, сопутствующие заболевания, психологические качества пациента.

В последнее время в рамках программы «Астма как образ жизни» создаются «Астма-школы» для данной категории больных, где принципам

лечения и комплайенсу уделяется особое внимание [72]. В таких школах проводится совместное с врачом определение целей лечения; пациентам предлагают осуществлять мониторинг своего состояния, обучают увязывать оценку уровня контроля над БА с интерпретацией основных симптомов заболевания; разрабатывают письменный план действий и письменные подробные инструкции.

Как указывалось выше, одним из направлений базисной терапии в фазе затихающего обострения и ремиссии заболевания является применение немедикаментозных методов лечения, выбор которых осуществляется сугубо индивидуально с учетом клинико-патогенетического варианта БА. Это осуществляется на этапе стратегической терапии, направленной на профилактику обострения БА [51, 76, 135].

Немедикаментозное лечение, то есть лечение больных без лекарств, объединяет большое число разных методов, совокупность которых в различных публикациях имеет много различных названий (традиционное лечение, альтернативная медицина, саногенетическая терапия, тренирующая терапия).

По характеру воздействия на больного методы немедикаментозной терапии условно могут быть разделены на две группы [131]:

Элиминационная терапия: эфферентная терапия, постуральный дренаж, разгрузочно-диетическая терапия и др.

Тренирующая терапия: лечебная физкультура, волевая ликвидация глубокого дыхания, гипо – и гипербаротерапия, классическая китайская терапия, гомеопатия, специфическая иммунная терапия, лечение лизатом аутомокроты, вакцинотерапия, психотерапия.

Основное лечебное действие методов немедикаментозного лечения [44, 45, 46, 56, 58] состоит в том, чтобы путем максимально достижимого устранения причинно значимых факторов внешней среды и применения методов тренирующей немедикаментозной терапии восстановить

собственные саногенетические возможности организма, что, применительно к БА [131, 135], означает добиться компенсации биологических дефектов и ремиссии БА при максимальном сокращении объема лекарственной терапии или полной отмены лекарств.

Следует подчеркнуть, что недопустимо противопоставление методов немедикаментозной терапии лечению лекарствами [34, 107]. В фазе обострения БА лечению лекарствами принадлежит основная роль. При затихающем обострении и в фазе ремиссии сохраняется оптимальное базисное лекарственное воздействие в соответствии с «Формуляром по лечению БА» [137]. При наступлении стабильной ремиссии возможна отмена лекарственных препаратов при продолжении воздействия немедикаментозными средствами.

Серьезные преимущества немедикаментозных методов перед лечением лекарствами состоит в том, что при этом сохранение ремиссии происходит благодаря восстановлению собственных компенсаторных возможностей организма больного [33, 34, 44, 46]. Эти методы лечения наиболее экологически чисты и при правильном их применении не имеют осложнений [39, 152].

Нужно отметить также определенные трудности при лечении больных немедикаментозными методами и их недостатки [111, 131].

Эффективность лечения во многом зависит от желания больного лечиться и от его активного участия в лечении. Больной должен повторно приходить на процедуры и строго выполнять порой весьма обременительные рекомендации.

Терапевтический эффект наступает не сразу, а требуется иногда 1-2 месяца и больше для того, чтобы убедиться в ощутимости положительного эффекта лечения.

Эти методы характеризуются значительной трудоемкостью для врача и среднего медицинского персонала.

Методы немедикаментозного лечения требуют от врача большого объема дополнительных знаний и специальных навыков, которые врач должен приобретать в процессе специального обучения.

Создавая стратегический план лечения, лечащий врач должен определить, на фоне каких лекарств, в какой последовательности больному будут применяться методы немедикаментозного лечения, с врачами каких специальностей (лечебная физкультура, гомеопатия, аллергология и др.) он должен согласовать план лечения больного и кто будет его проводить.

Поиск новых средств и методов немедикаментозной терапии БА является важной проблемой современной пульмонологии [109, 131]. При этом к одному из наиболее перспективных направлений лечения и реабилитации больных БА в настоящее время относят различные баротерапевтические средства [33, 34, 42, 56, 58, 80].

1.3. Использование физических факторов в комплексном лечении больных БА

Одним из важнейших патологических звеньев БА и других хронических заболеваний кислородтранспортных систем организма является кислородная недостаточность тканей (гипоксия) и повышение содержания в крови диоксида углерода (гиперкапния), связанные с нарушением транспорта дыхательных газов.

Одним из наиболее широко применяемых способов экстренной коррекции гипоксических состояний является кислородотерапия. Данный метод широко применяется в клинической медицине, он незаменим в реанимационной практике, в лечении хирургической инфекции, отравлений, в неврологии, педиатрии и других областях [29, 39, 44, 78, 79]. В основе метода лежит повышение парциального давления кислорода (PO_2) в жидких средах организма (плазме, лимфе, межтканевой жидкости и др.). Это приводит к соответствующему увеличению их кислородной емкости и сопровождается увеличением диффузии кислорода в гипоксические участки тканей [75, 89, 90, 95, 113, 225].

При воздействии терапевтических режимов кислородотерапии наблюдается закономерное изменение ряда жизненно важных функций организма: дыхание урежается и углубляется, отмечается брадикардия, уменьшаются сердечный выброс и органный кровоток и т.д. В основе большинства этих явлений лежит возникающее при гипероксии раздражение парасимпатических центров [105]. Физиологическая реакция организма на повышение парциального давления кислорода обычно протекает в определенной последовательности. Увеличение PO_2 ведет к устранению аномальной гипоксической активности периферических хеморецепторов, снижению возбудимости дыхательного центра и уменьшению гипервентиляции [6, 92, 95, 104].

Лечебный эффект кислородотерапии обусловлен ликвидацией гипоксии органов и тканей, нормализацией метаболических процессов в организме больного, улучшением микроциркуляции, коррекцией иммунного статуса, подавлением жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и потенцированием действия лечебных препаратов [40, 44, 75].

У большинства больных в патогенезе заболеваний, где ведущее место занимает гипоксия тканей, имеют место и различные нарушения метаболизма. При этом их устранение при помощи включения метода кислородотерапии в лечение большинства больных может сделать ее более эффективной [25, 36, 44]. Однако в случае неоправданного применения повышенное PO_2 может повлечь за собой многосторонние нарушения метаболизма и функциональные расстройства жизнедеятельности организма больного [75, 95, 225].

Воздействие гипероксии проявляется неспецифическими стереотипными реакциями нейроэндокринной системы, метаболизма, кровообращения и дыхания по типу стресс-синдрома. Это, в свою очередь, сопровождается изменением свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), являющегося частью общего адаптационного

механизма, поддерживающего клеточный гомеостаз [44, 68, 75, 111]. К настоящему времени установлены принципиальные различия в действии кислорода на здоровый и пребывающий в состоянии гипоксии организм [56, 216]. При этом острая и хроническая гипоксия тканей является главным показанием для проведения кислородотерапии. Однако проявление эффектов реоксигенационной активации свободно-радикальных процессов может существенно усилить и токсическое действие избыточного кислорода, что резко ограничивает применение метода кислородотерапии и, в особенности, гипербарической оксигенации [38, 75, 95]. Поэтому исследование различных сторон кислородозависимых свободно-радикальных процессов вкупе с анализом газового состава крови (определение содержания O_2 , CO_2 , уровня PCO_2 , PO_2) является основой для создания адекватных способов контроля кислородотерапии различных патологических состояний, в патогенезе которых одним из ведущих симптомов является гипоксия [23, 44, 70, 75].

Принципиально иными являются саногенные механизмы влияния на организм повышенного содержания в воздухе CO_2 – гиперкапнии.

Общеизвестно, что гиперкапнический стимул вызывает повышение центральной инспираторной активности и соответствующее увеличение легочной вентиляции [133, 144, 170]. Непременным условием эффективности легочного газообмена служит поддержание оптимальных вентиляционно-перфузионных отношений, которое обеспечивается сопряженной регуляцией систем дыхания, гемодинамики и крови.

Гиперкапнический стимул - важнейший механизм поддержания гомеостаза. Чувствительность человека к абсолютным изменениям концентрации CO_2 во вдыхаемом воздухе почти в 20 раз выше, чем к изменению концентрации кислорода [20, 170, 229]. В норме PCO_2 в артериальной крови (нормокапния) составляет 41 мм рт.ст. (41,4 кПа) При длительном пребывании в среде с повышенным содержанием углекислого газа парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе и в артериальной

крови повышается, развивается гиперкапния, а при избыточном выделении CO_2 через легкие вследствие гипервентиляции - гипокапния [20, 229]. Пределом регуляторного диапазона градуального стимула дыхательного центра считают концентрацию CO_2 8-12% (8,1 – 12,1 кПа) во вдыхаемом воздухе. Стабилизации PCO_2 в альвеолярном воздухе и в крови способствует механизм саморегуляции легочной вентиляции, так как увеличение CO_2 во вдыхаемом воздухе прежде всего влияет на систему дыхания.

Многие авторы [20, 170, 209] в опытах на животных отмечают значительное увеличение частоты дыхания при повышении PCO_2 в газовой смеси и обратный эффект при гипокапнии. Постепенное нарастание гиперкапнического стимула увеличивает легочную вентиляцию за счет увеличения глубины дыхания. При этом длительность выдоха становится меньше, чем длительность вдоха, и выдохи становятся активными.

В настоящее время общепризнано, что для создания стимулирующего влияния существуют оптимальные напряжения CO_2 . При чрезмерном накоплении CO_2 в организме свыше 63 мм рт.ст. [171] оно утрачивает свое регулирующее значение, превращаясь во вредоносный агент. Другие авторы [33, 49, 57, 94] считают опасными для жизни концентрации свыше 8% (8,1 кПа). Дыхание газовой смесью с 3-6% (3,0-6,1 кПа) CO_2 в течение 60-90 мин практически здоровыми людьми легко переносится [82]. При увеличении до 7-9% (7,1 – 9,1 кПа), по мнению ряда авторов [82], происходит чрезмерное напряжение всех физиологических функций человека, тогда как крысы могут длительно (до 7,5 ч) находиться в атмосфере с концентрацией CO_2 до 50% [30]. Важная роль при этом отводится скорости нарастания гиперкапнии и индивидуальным особенностям организма; считается, что медленное нарастание более благоприятно, чем вредоносно [1].

В условиях повышенного PCO_2 в альвеолярном воздухе возрастает число открытых капилляров в легких и возрастает общий кровоток.

Увеличенное сосудистое легочное сопротивление в этих условиях, несколько сдерживая повышение линейной скорости кровотока в легочных капиллярах, создает условия для более длительного контакта эритроцитов с альвеолярным газом [59].

Гиперкапния подавляет обмен веществ и тем самым предотвращает дальнейшее накопление угольной кислоты. Гипокапния усиливает газообмен, увеличивает выделение CO_2 и тем самым способствует выравниванию ее содержания в тканях. М.Е.Маршак (1969), как и многие другие авторы, считает, что CO_2 воздействует на обменные процессы через нервную систему. Однако он совсем не исключает возможности непосредственного действия гипер- и гипокапнии на тканевой обмен. Известно [148], что количество молочной, пировиноградной и других кислот гликолитического и лимонного циклов увеличивается в тканях во время гипокапнии и уменьшается при гиперкапнии.

По данным ряда авторов [119], периодическая ингаляция воздуха с 5% (5,0 кПа) CO_2 не влияет на фибринолиз животных, а у людей, находящихся в замкнутом пространстве с содержанием CO_2 до 5%, отмечаются гиперкоагуляция и колебание фибринолитической активности [112]. Другие показали [8, 9, 33], что пребывание людей в гермообъеме вызывает снижение свертывающей активности крови.

По мнению ряда авторов [148, 157] многочисленные физиологические проявления, возникающие при адаптации к гиперкапнии, обусловлены угнетающим действием углекислоты на различные звенья нервной регуляции.

Изучение сдвигов функционального состояния центральной нервной системы по ее реактивности к фармакологическим веществам с различными точками приложения позволило выявить различные механизмы функциональных изменений в организме в зависимости от концентрации и продолжительности действия углекислых газовых смесей. Адаптация к длительному пребыванию в гиперкапнической газовой среде,

как и к гипоксической, сопровождается фазовыми колебаниями физиологических показателей и реактивности организма животных и человека [3, 116]. Таким образом, несмотря на распространенное представление об углекислоте как основном регуляторе дыхания, приобретающем особенно важное значение в условиях кислородной недостаточности, приведенные сведения показывают, что гиперкапнический фактор влияет и на все другие функции, обеспечивающие массоперенос кислорода.

При циклических воздействиях гиперкапнического стимула раскрывается большое число нефункционирующих ранее капилляров, тогда как гипоксические тренировки в том же режиме приводят, прежде всего, к увеличению диаметра микрососудов. Показатели общей плотности капилляров по сравнению с контрольными цифрами при этом практически не изменяются. Зато плотность функционирующих капилляров резко увеличивается [9, 33, 36, 37].

Известно, что от плотности капилляров зависят условия скорости диффузии кислорода в клетки, которая рассматривается как величина, обратная длине проходящего кислородом пути [64, 65].

Радиус диффузии кислорода при тренировках к гиперкапнии укорачивается больше, чем при гипоксических, и способствует лучшему снабжению тканей кислородом [116]. Теоретически увеличение кислородного дефицита после добавления CO_2 должно было бы усугубить действие гипоксии и ухудшить и без того тяжелое состояние организма. В действительности же отмечается обратный процесс, что выражается в субъективных показателях и в объективных данных. Этот парадоксальный, на первый взгляд, факт имеет следующее объяснение: динамическое наблюдение за потреблением кислорода во время и после гипоксии, без добавления и с добавлением CO_2 показало, что O_2 в восстановительном периоде после прибавления CO_2 поглощается меньше, чем при гипоксии без добавления CO_2 . Следовательно, больший дефицит кислорода во время

гипоксии обуславливается не столько понижением способности поглощать кислород, сколько вызванным CO_2 уменьшением потребности в кислороде [116]. Правда, в жизненно важных органах, таких, как мозг, сердце, чувствительных к гипоксии, потребление кислорода при этом не только не уменьшается, а даже увеличивается.

Достаточно давно известен факт расслабляющего влияния хронической гипоксии и гиперкапнии на тонус гладких мышц сосудов и бронхов [91, 99, 122, 123, 141]. Следовательно, в процессе адаптации к гипоксии происходит ряд изменений в организме, направленных на снижение тонуса гладкой мускулатуры. Данные изменения, с одной стороны, могут быть связаны с повышением резистентности к гипоксии и меньшей выраженностью компенсаторных реакций, а с другой – являться результатом продукции и накопления биологически активных веществ, обладающих гипотоническим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов и бронхов [7, 64, 221].

Одним из таких веществ, возможно, является оксид азота, изменение концентрации которого в легких, печени, мозге, сердечно-сосудистой и иммунной системах при адаптации к гиперкапнии сравнительно недавно было убедительно доказано [189, 193].

Важнейшим компонентом специфических изменений, происходящих в организме при адаптации к гиперкапнии, является перестройка тканевого и клеточного метаболизма. Результатом адаптации являются сдвиги, направленные на поддержание синтеза макроэргов на максимально высоком уровне для уменьшения явлений тканевой гипоксии. В первую очередь, это достигается за счет увеличения числа митохондрий, митохондриальных крист и ферментов в клетках многих тканей [200], а также повышением активности ферментов анаэробного метаболизма [162]. Результатом этого является повышение производительности анаэробного пути синтеза макроэргов.

В дополнение к этому представлены данные [84], касающиеся значительного повышения активности мембранных Na^+ -, K^+ -АТФ-аз в печени и мышцах, а также Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азы в мышцах к 14-15-му дням адаптации к прерывистой гиперкапнии у крыс, что способствует улучшению трансмембранного транспорта катионов и оптимизации специфических функций клеток.

Неспецифический компонент адаптации к любому стрессорному фактору, в том числе и к гиперкапнии, заключается в активации механизмов клеточного иммунитета, детоксикационной системы цитохрома P-450, антиоксидантных систем [86, 87, 113].

Согласно концепции [86], развивающиеся в процессе адаптации к какому-либо стрессорному фактору структурно-функциональные сдвиги в организме («структурно-функциональный след адаптации») по механизму «перекрестного» эффекта повышают толерантность к другим стрессорным агентам, обладают общим оздоравливающим воздействием на организм.

Анализ популяционного состава клеток иммунной системы показал, что адаптация к гипоксии-гиперкапнии сопровождается сдвигами субпопуляционного соотношения лимфоцитов [33, 99, 132], происходит достоверное уменьшение абсолютного содержания как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, что, вероятнее всего, связано с миграцией лимфоцитов в костный мозг. При этом функциональная активность Т-лимфоцитов достигала максимума в период наиболее выраженного снижения в периферической крови абсолютного числа Т-хелперов и Т-супрессоров. Авторы полагают, что уменьшение абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов при одновременном увеличении их функциональной активности отражают те активационные изменения в иммунной системе, которые обеспечивают не только интенсификацию эритропоэза, но и процессы сохранения антигенно-структурного гомеостаза организма.

Содержание В-лимфоцитов при адаптации к гиперкапнии не изменяется [28], однако установлено постепенное повышение количества В-IgM⁺ и снижение – В-IgG⁺ и В-IgE⁺ клеток. Возможно, что повышение абсолютного и относительного содержания В-IgM⁺ лимфоцитов отражает развитие иммунного ответа на эритроидные и лимфоидные аутоантигены, возникающие при гиперкапнии. Отсутствие выраженного увеличения В-лимфоцитов и уменьшение их активности при адаптации гиперкапнии обуславливает снижение содержания в плазме крови соответствующих иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов [9, 116], что определяет десенсибилизирующий эффект хронической гиперкапнии. Одним из механизмов десенсибилизирующего влияния адаптации к гиперкапнии является также повышение активности кислородзависимой макрофагальной системы печени [9, 49].

Установлена также индуцированная хронической гиперкапнией активация анаэробных механизмов фагоцитоза [37], которая проявляется в существенном повышении показателя лизосомно-катионного теста.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что адаптация к гиперкапнии обуславливает структурно-функциональную перестройку иммунной системы, направленную на сохранение антигенно-структурного гомеостаза организма, снижение иммунной гиперреактивности.

Рядом авторов показано, что в процессе адаптирующих гиперкапнических тренировок происходит «переход» физиологических систем организма на более экономичный уровень функционирования. Это сопровождается уменьшением кислородного запроса тканей; повышением способности дыхательного центра длительно поддерживать возбуждение на предельном уровне, увеличением мощности адренергического звена симпатoadреналовой системы, осуществлением перестройки гуморальных механизмов регуляции функций [36, 37, 56, 57, 70].

Таким образом, представленные выше данные дают возможность считать искусственную адаптацию к гиперкапнии перспективным

немедикаментозным средством стимуляции функциональных резервов целостного организма здорового и больного человека. Саногенные эффекты таких тренировок базируются на комплексе приспособительных изменений в организме, направленных не только на компенсацию воздействующего фактора, но и на совершенствование функционирования энергообеспечивающих систем, регуляторных и защитных процессов. Особое значение подобные тренировки должны иметь для лиц с хронической патологией физиологических газотранспортных систем, в частности, - больных БА в качестве немедикаментозного метода поддерживающей терапии.

При этом сочетание в одной процедуре гипероксического и гиперкапнического стимулов, как это было смоделировано в нашей работе, нивелируя перечисленные выше негативные влияния и потенцируя саногенные эффекты каждого из факторов, должно было повысить эффективность лечения больных БА. Этот постулат явился основной гипотезой нашего исследования.

Однако, несмотря на наличие обоснованных перспектив применения сочетанных гипероксически-гиперкапнических воздействий в лечении, профилактике и реабилитации, исследований, касающихся эффективности данного метода, отдаленных последствий его применения у больных с хронической соматической патологией, в том числе бронхиальной астмой практически нет. Вышеизложенное послужило поводом к проведению настоящего исследования, основными направлениями которого явились характеристика физиологических изменений, происходящих при проведении циклических процедур гипербарической гипероксии-гиперкапнии на системном уровне, оценка их эффективности в лечении больных БА атопического и инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Исследования по теме диссертации проводились в 2008-2013 г.г. на базах ФГУ «427 Военный госпиталь МВО», г. Воронеж; ГКБ №40 ДЗ г. Москвы и «Клинико-диагностический центр №3 ДЗ г. Москвы».

За данный период было проведено изучение литературных источников; разработан план диссертации; определены основные направления исследований. Осуществлены предварительные пилотные исследования, направленные на поиск оптимального режима применения апробированного метода гипербарической респирации для достижения максимального эффекта у больных БА атопического и инфекционно-зависимого генеза.

На 1-м этапе основного исследования были осуществлены исследования приспособительных реакций организма группы здоровых добровольцев-испытуемых при действии циклических гипероксически-гиперкапнических воздействий для обоснования их применения в стратегической терапии больных БА, после чего был разработан универсальный режим ГРР.

На 2-м этапе основной части работы была проведена сравнительная оценка эффективности проводимой комплексной терапии больных БА (атопического и инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения) при включении в ее состав ГРР в разработанном режиме.

Исследования 3-го этапа были направлены на сравнительную оценку отдаленных последствий проведенного лечения (в течение года наблюдения) в группах обследованных больных.

На предварительном этапе исследования были подобраны такие характеристики гипероксически-гиперкапнических воздействий, которые бы позволяли формировать развитие в организме больных с нетяжелым течением БА существенных сдвигов внутренней среды и

приспособительных изменений и, вместе с тем, не сопровождались декомпенсацией их функционального состояния.

Отбор здоровых испытуемых для участия в исследованиях по оценке приспособительных механизмов, развивающихся в организме человека непосредственно в условиях гипероксии-гиперкапнии, осуществлялся по следующим принципам:

- обязательное добровольное информированное согласие;
- возраст 20-25 лет;
- отсутствие в анамнезе и по данным предварительного углубленного медицинского обследования хронических внутренних заболеваний;
- отсутствие вредных привычек (злоупотребление алкоголем, курение и т.д.);
- нормальная барофункция среднего уха и придаточных пазух носа.

У испытуемых в процессе проведения курса ГРР проводились углубленные физиологические, психофизиологические, лабораторные и инструментальные исследования для подробной характеристики механизмов саногенных эффектов апробированного метода.

Основное исследование проведено с привлечением 88 больных БА atopического или инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения, трудоспособного возраста, находившихся на стационарном лечении по поводу обострения основного заболевания (см. ниже). Срок от начала обострения БА до момента обращения к терапевту составил от 1 до 7 суток, в среднем - 3 ± 1 суток.

Отбор больных БА для участия исследованиях проводили по следующим критериям (критерии включения):

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы atopического или инфекционно-зависимого генеза и четкие клинические и лабораторные признаки ее обострения;
- фаза нестойкой ремиссии заболевания на момент начала процедур ГРР;

- возраст больных 20-40 лет;
- длительность заболевания не более 10 лет;
- нетяжелое течение заболевания.

Не привлекались к исследованию (критерии невключения):

- больные БА с другими клиническими формами БА;
- больные с тяжелым течением БА;
- больные БА в фазе обострения заболевания;
- больные с признаками острых инфекций дыхательных путей;
- больные с тяжелой сопутствующей хронической патологией;
- пациенты старше 40 лет и моложе 20 лет;
- беременные женщины;
- пациенты с нарушенной барофункцией среднего уха и придаточных пазух носа.

В случае соблюдения указанных условий после приглашения пациента для участия в исследовании (обязательно после подписания добровольного информированного согласия) с использованием принципа стратифицированной рандомизации больного определяли в одну из групп наблюдения. Группы формировались таким образом, чтобы статистически значимых различий по возрасту больных, гендерному признаку, нозологической форме и длительности заболевания, тяжести течения, клиническим проявлениям до начала лечения в группах сравнения не отмечалось.

Все больные, принявшие участие в исследованиях, получали традиционную комплексную терапию обострения заболевания с включением в нее стандартных физиотерапевтических факторов местного и рефлекторного действия. Лечебные мероприятия у пациентов основной группы были дополнены использованием курса ГРР. Больные группы сравнения после купирования обострения БА получали базисную терапию заболевания. После выписки из стационаров в течение года наблюдения

пациенты получали контролируемую поддерживающую медикаментозную терапию.

У всех пациентов основных и контрольных групп перед началом комплексного лечения, сразу после его окончания, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев проведены контрольные клиничко-лабораторно-инструментальные исследования, направленные на оценку эффективности и отдаленных последствий проведенного лечения.

На основании анализа полученных результатов разрабатывались показания и противопоказания к применению ГРР и уточнялась организация их использования у больных БА.

2.2. Общая характеристика обследованных лиц

Для проведения основных исследований первого этапа работы было обследовано 25 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 30-40 лет (средний возраст 33 ± 1 год) со среднестатистическими антропометрическими данными. Следует отметить, что в эту группу мы не включали лиц, принявших участие в предварительных исследованиях, оставив для анализа результатов лишь данные испытуемых, прошедших курс ГРР в разработанном оптимальном режиме. Все добровольцы перед началом исследований и после их окончания прошли углубленное медицинское обследование.

В клинических исследованиях приняли участие 88 больных с диагнозом бронхиальной астмы, из них 52 женщины и 36 мужчин. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение в специализированных стационарах по поводу обострения основного заболевания. Возраст обследованных больных находился в диапазоне от 20 до 40 лет (средний возраст – 31 ± 4 года). Пациенты были разделены на основную (ОГ) - 56 человек (32 женщины и 24 мужчины) и контрольную (КГ) - 32 человека (20 женщин и 12 мужчин) группы. У больных ОГ в дополнение к проводимому лечению были проведены курсы ГРР,

назначаемые через 1-2 дня после купирования основных симптомов обострения заболевания.

У больных, принявших участие в обследовании, были диагностированы различные клинические варианты бронхиальной астмы (у большинства больных их сочетание): астма атопического или инфекционно-зависимого генеза, первично-измененная реактивность бронхов (в том числе «неполная аспириновая триада» и «астма физического усилия»). У 75% больных основной группы (42 человек) преобладал атопический вариант заболевания, у 25% (14 человек) – инфекционно-зависимый.

По тяжести течения бронхиальной астмы пациенты основной группы были разделены следующим образом: с относительно легким течением (интермиттирующее и легкое персистирующее течение) – 36 человек (64%), персистирующее течение средней тяжести – 20 человек (36%).

У больных контрольной группы распределение пациентов по клиническому варианту течения и степени тяжести было примерно идентичным (легкое течение – 19 (60%) пациентов, среднетяжелое течение – 13 (40%) больных).

Всем больным назначалось комплексное лечение обострения БА. Негормональную бронхолитическую монотерапию в индивидуальных дозах (дитек, вентолин, беротек, сальбутамол, и др.) получали 20 больных основной группы (35%), остальные 38 пациентов (65%) пользовались бронхолитиками в сочетании с ингаляциями глюкокортикоидов. Примерно идентичным было соотношение по проводимому лечению и в контрольной группе пациентов.

После купирования симптомов обострения БА пациентам подбирались индивидуальные дозы поддерживающей фармакокоррекции по принципу «ступенчатой» терапии (см. главу 1). Поддерживающая терапия в период отдаленного наблюдения корректировалась в зависимости от степени контролируемости БА.

У 30 (34%) обследованных больных преимущественно более старшего возраста выявлены следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 1-2-й стадии - 8 человек (9%), остеохондроз позвоночника - 18 человек (20%), язвенная болезнь желудка или 12-типерстной кишки - 4 человека (5%). Наличие очагов хронической инфекции выявлено у 30 (34% от всей выборки) больных. Наиболее часто встречались хронический периодонтит, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит. Реже отмечались хронический бронхит, хронический гастрит. У некоторых пациентов отмечалось 2 или более очага хронической инфекции. Признаки хронической венозной недостаточности (хронический геморрой, варикозное расширение вен нижних конечностей) имели место у 20 пациентов более старшего возраста (22%). Все пациенты получали терапию по поводу сопутствующих заболеваний и осложнений БА в соответствии с рекомендациями специалистов.

У больных ОГ дополнительно к базисной терапии БА были проведены курсы гипербарической ререспирации с использованием одноместных сертифицированных барокамер «БЛКС» или «Волга-101» (отечественного производства). При проведении сеансов ГРР в барокамере поддерживали «рабочее» (абсолютное) давление на уровне 1,5 атм. (152 кПа). Условия ререспирации создавали путем дыхания пациентов через дополнительное «мертвое» пространство (ДМП), что формировало условия умеренной гипероксии (pO_2 около 200 мм рт. ст. (26,6 кПа)) и выраженной гиперкапнии (pCO_2 около 35 мм рт. ст. (4,7 кПа)) во вдыхаемой смеси.

В качестве устройства для формирования ДМП был использован модифицированный нами тренажер «Самоздрав» (РФ). Модификация тренажера заключалась в замене загубника, создающего крайне выраженный дискомфорт при дыхании, на удобную дыхательную маску.

Необходимый для достижения заданных параметров газовой дыхательной среды объем ДМП подбирали эмпирически.

Процедуры проводили ежедневно (или через день), длительность каждой процедуры составляла около 45-50 мин с учетом времени компрессии-декомпрессии, общее число процедур 12-14.

2.3. Методы исследования

Для решения поставленных в работе задач были проведены углубленные клинико-физиологические исследования, содержание которых соответствовало задачам конкретного этапа:

1-й этап (исследование физиологических механизмов)

- исследования субъективного состояния;
- исследование параметров внешнего дыхания;
- оценка показателей системного кровообращения и микроциркуляции;
- определение параметров газотранспортной функции крови.

2-й этап (оценка эффективности лечения)

- расширенное изучение анамнеза жизни и болезни, жалоб пациентов, оценка выраженности клинических проявлений заболевания;
- исследование функции внешнего дыхания;
- лабораторные, биохимические и иммунологические исследования;
- определение показателей, характеризующих активность про- и антиоксидантных механизмов;
- функциональные пробы с респираторными и физическими нагрузками;
- клинико-психофизиологические исследования.

3-й этап (исследование отдаленных последствий проведенного лечения)

- оценка субъективного статуса;
- исследование функции внешнего дыхания;
- лабораторные, биохимические и иммунологические исследования;

-определение уровня контроля астмы.

Физиологические исследования 1-го этапа, направленные на оценку приспособительных реакций организма здоровых лиц при проведении ГРР, проводились перед началом и непосредственно по окончании 1-2-й, 6-7-й и 12-14-й процедур.

Клинические исследования 2-го этапа, посвященные оценке ранних эффектов курса ГРР, проводились в обычных условиях пребывания пациентов в исходном состоянии (начало курса ГРР) и на момент окончания лечения.

Исследования в отдаленном периоде наблюдения (3-й этап) проводились через 3, 6, 9 и 12 месяцев с момента окончания лечения (за исключением тех случаев, когда организация отдаленных обследований была невозможной по техническим причинам).

У всех пациентов, приглашенных к участию в настоящем исследовании, при обращении к терапевту по поводу обострения основного заболевания проводился опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, а также физикальное обследование согласно схеме, принятой в клинике внутренних болезней.

2.3.1. Программа исследований 1-го этапа (клинико-физиологические исследования)

Самооценку состояния обследованных лиц, принявших участие в первой серии исследования, проводили с использованием методики САН [41]. Вопросник представляет собой 30 пар антонимов, причем каждую из упомянутых категорий (самочувствие, активность, настроение) характеризует 10 пар слов. Метод оценки заключается в том, что обследуемому предлагается соотнести свое состояние с рядом признаков. Степень выраженности каждого признака устанавливается по семиступенчатой шкале (от -3 до +3), и таким образом результаты квантифицируются. При расшифровке заполненной карты оценки признака перекодируются в ряд от единицы до семи. Бланки САН

заполнялись до начала и сразу после окончания контрольных процедур ГРР.

Для выявления и оценки жалоб на самочувствие был использован специализированный вопросник [28], где по пятибалльной шкале (от 0 до 4 баллов) испытуемые оценивали свое самочувствие перед помещением в барокамеру и непосредственно после воздействия. Определяли количество и выраженность жалоб, а также среднее число всех жалоб.

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) измеряли аускультативно по методу Короткова с использованием автоматизированного тонометра (Япония), позволяющего регистрировать АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Рассчитывали пульсовое давление (ПД) [52].

Частоту сердечных сокращений определяли с использованием тонометра, методом электрокардиографии или реографии (см. ниже).

Для оценки ряда физиологических параметров был использован аппаратно-программный комплекс (АПК) «ВНС Спектр» (РФ), представляющий собой компьютеризированный вариант полиграфа.

Прибор включал электрокардиографический и реографический модули, объединенные единой программной оболочкой.

Регистрация физиологических параметров осуществлялась строго в соответствии с методическими требованиями АПК и, по мере возможности, одновременно на всех выбранных «точках». При этом имелась возможность как непосредственного наблюдения в реальном режиме времени за динамикой всех регистрируемых параметров, так и последующей компьютерной обработки полученных данных.

При помощи тетраполярной интегральной реографии регистрировали ударный объем (УО) сердца [191]. Анализировали 10 последовательных реографических волн, УО рассчитывали по специальным формулам. С использованием полученных параметров определяли расчетные показатели, интегрально описывающие работу сердца и состояние

сосудистой системы большого круга: минутный объем крови (МОК), среднединамическое давление (СДД).

Для оценки кровообращения в сосудах головного мозга использовали метод реоэнцефалографии (РЭГ), периферическую гемодинамику исследовали методом реовазографии (РВГ). Реализация данных методик осуществлялась с использованием реографического модуля АПК. Реоэнцефалограмму регистрировали в правом фронто-мастоидальном отведении, реовазограмму на правом бедре. Анализировали общепринятые показатели РЭГ и РВГ [108]: ПП – средний пульсовой приток (реографический индекс, Ом^{-1}); КТН - коэффициент тонического напряжения сосудов (%); ДКИ - дикротический индекс (%); ДСИ - диастолический индекс (%), МП - минутный приток крови в сосуды исследуемой области ($\text{МП} = \text{ПП} \cdot \text{ЧСС} / 10$, у.е.). Во всех случаях регистрировали 10 последовательных реографических волн и рассчитывали среднюю величину каждого из этих показателей и их индивидуальную вариабельность по этим 10 замерам.

Основным методом исследования состояния микроциркуляции являлась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), осуществляемого с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-М) отечественного производства. Первичные данные (интегральный показатель микроциркуляции, ИПМ) представляют собой кривую или ЛДФ-грамму, являющуюся функцией количества эритроцитов, проходящих в единицу времени через исследуемую область, и их скорости. Исследование проводилось с использованием лазерного датчика, размещенного на тыльной поверхности первого межпальцевого промежутка левой кисти.

В последующем имеющуюся 10-минутную запись ЛДФ трансформировали (с помощью специальной функции программной оболочки АПК) в кривую колебаний ИПМ, которую затем с помощью преобразования Фурье «раскладывали» на ряд гармонических

составляющих. Диапазон низких (4-12 в мин.) частот (НЧ) отражал колебательную активность гладкомышечных элементов системы микроциркуляции на уровне прекапилляров и артериол [153]. Диапазон высоких (13-30 в мин.) частот (ВЧ) характеризовал «вклад» пассивного компонента микроциркуляторного кровообращения (за счет перепада центрального венозного давления при акте дыхания). Диапазон наиболее высоких (50-90 в мин.) или сердечных частот (СЧ) отражал вклад центрального, сердечного механизма в гемодинамику в микрососудах. Ритмические составляющие данных диапазонов характеризуются максимальной частотой и амплитудой (А). Определяли общую «мощность» спектра (в у.е.) и амплитуды составляющих спектра (АНЧ, АВЧ, АСЧ), как часть общей «мощности» спектра (в у.е.). Затем рассчитывали «индекс эффективности микроциркуляции» (ИЭМ), по формуле [153]:

$$\text{ИЭМ (у.е.)} = \text{АНЧ} / (\text{АВЧ} + \text{АСЧ}).$$

По ИЭМ судили о качестве регуляции микроциркуляторного кровотока.

Параметры функционирования системы внешнего дыхания у здоровых испытуемых также с использованием спирографических модулей эргоспирометрических комплексов «Pneumoscreen» (Германия), «Oxuson Mobile» (Германия). Регистрировали:

- показатели вентиляции легких: минутный объем дыхания (МОД, л/мин), дыхательный объем (ДО, л), частоту дыхания (ЧД, ед./мин.);
- показатели газообмена: потребление кислорода (VO_2 , мл/мин.) и выделение диоксида углерода (VCO_2 , мл/мин.).

Приборы позволяли регистрировать величину этих показателей каждые 10 с дыхания. Кроме этого, вычисляли производный показатель, свидетельствующий об эффективности внешнего дыхания, – вентиляционный эквивалент (ВЭ) по формуле [52]:

$$\text{ВЭ (л/мл)} = \text{МОД} / \text{VO}_2.$$

2.3.2. Программа исследований 2-го этапа

Общий осмотр и исследование соматического состояния больных БА проводилось по общепринятой методике, используемой в клинике внутренних болезней. При опросе больного подробно выясняли жалобы и анамнез заболевания. Обращали внимание на наличие профессиональных вредностей и хронических токсических воздействий.

Кроме этого, у больных БА применялись специальные анкеты жалоб [222], где были учтены 6 специфических для данной нозологической формы субъективных симптомов (кашель, одышка, затрудненное дыхание, стеснение в грудной клетке, продукция мокроты, ночные пробуждения). Выраженность специфических жалоб у обследованных больных оценивалась по 5-бальной шкале (от 1 до 5): 1 балл – отсутствие признака; 2 балла - непостоянные и крайне незначительные изменения; 3 балла - постоянные изменения легкой выраженности; 4 балла - значительная выраженность; и 5 баллов - крайне значительная выраженность. В результате обработки заполненных анкет рассчитывали интегральный показатель выраженности субъективных проявлений дыхательных расстройств как общая сумма баллов по 6 рассмотренным признакам (от 6 до 30 баллов). Оценка субъективных симптомов расстройств внешнего дыхания проводилась, в том числе, непосредственно в процессе лечения, что позволяло определить сроки купирования обострения БА в сравниваемых группах пациентов. Кроме этого, динамика клинико-функциональных показателей в результате проведенного лечения характеризовалась величиной коэффициента эффективности лечения (КЭ, отн. ед.). Частное от деления первого балла (до лечения) на второй (после лечения) составляло КЭ по данному признаку. Исходя из рекомендаций экспертов [126, 155], градации значений КЭ распределялись следующим образом: 2,0 и более - значительное улучшение; 1,2-1,99 -улучшение; 1,06-1,19 - незначительное улучшение; 0,95-1,05 - без изменения; меньше 0,95 - ухудшение.

Инструментальные и лабораторные исследования проводились соответствующими специалистами. Мы посчитали целесообразным при приведении результатов этих исследований ограничиваться анализом лишь наиболее информативных показателей, интегрально описывающих течение основного заболевания.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) обследованных больных оценивали на основании изучения состояния объемов легких и скоростных показателей форсированного выдоха (петли «поток-объем») на установках «Pneumoscreen» фирмы (Германия), «Oxycan Pro» (Германия), «SCHILLER CARDIOVIT CS-200» (Швейцария). Исследования проводились в нормальных условиях в утренние часы на выбранных этапах наблюдения (см. выше).

Оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду дыхательного маневра (ОФВ1), отношение ОФВ1 к ЖЕЛ (индекс Тиффно), пиковую объемную скорость (ПОС) выдоха, среднюю объемную скорость выдоха, определяемую в процессе выдоха от 25 до 75% ЖЕЛ (СОС25-75), мгновенные максимальные объемные скорости (МОС), рассчитываемые при определенном объеме выдоха (25, 50 и 75% от ЖЕЛ). Для стандартизации полученных данных (в связи с различием пола и возраста обследованных больных) все показатели приводили в процентах от нормативных значений [15, 140], рассчитанных для каждого больного.

Для выявления наличия лабильной бронхиальной обструкции, характерной для БА, проводили стандартную пробу с бронхолитиком. Использовали небулизированный раствор сальбутамола в дозировке 2,5-5 мг. Пробу проводили согласно рекомендациям [140]. Выполняли фоновую спирометрию, затем применяли препарат, после 30-ти минутной паузы проводили повторное обследование. Обратимость обструкции рассчитывали по следующей формуле:

Прирост ОФВ1 (%) = $[\text{ОФВ1}_{\text{дилат. (мл)}} - \text{ОФВ1}_{\text{исх (мл)}}] * 100\% / \text{ОФВ1}_{\text{исх. (мл)}}$.

Обструкция считалась лабильной, если имелась величина прироста ОФВ1 $\geq 12\%$ от исходного уровня. Критерий необратимости обструкции – отсутствие увеличения ОФВ1 после 3 месяцев адекватной терапии.

Степени выраженности теста с бронхолитиками по уровню прироста ОФВ1: значительная - более 25%, умеренная - 15-24%, незначительная - 10-14%. Отрицательная реакция – прирост ОФВ1 менее 10%

Клинические исследования крови выполняли по общепринятым методикам.

Концентрацию кортизола в сыворотке крови исследовали радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биоорганической химии АН Беларуси. Подсчет радиоактивности проб производили на счетчике «Tracor Analytic 1285» (США-Голландия).

Состояние гуморального иммунитета оценивали посредством определения в сыворотке крови концентрации общего иммуноглобулина класса E (IgE) с использованием метода радиальной иммунодиффузии [32, 198].

Особенностью данной работы был акцент на проведении у больных БА углубленных клинико-психофизиологических исследований, направленных на оценку выраженности нозогенных психических расстройств, являющихся частым осложнением данной нозологии [53,131]. Для оценки влияния проведенных вариантов лечения на психическое состояние больных были использованы методики, которые, на наш взгляд, являлись удобными и достаточно информативными.

Примененные нами тесты отличаются от традиционных психодиагностических методик высокой степенью объективности получаемой информации, независимостью от степени искренности обследуемого, простотой и быстротой выполнения и интерпретации.

По мнению известных медицинских психологов и психофизиологов [19, 67, 81], одной из интегральных личностных характеристик индивидуума, во многом определяющих его нервно-психическую устойчивость или способность противостоять действию стрессогенных факторов среды различной модальности, является способность здорового и больного человека к психоэмоциональной регуляции. Наличие адекватной саморегуляции у больного человека можно рассматривать как признак сохранности его защитных антистрессорных механизмов, и наоборот. Естественно, что с их нарушением существенно возрастает риск девиантного поведения больного, снижается его вера в успешность лечения, желание использовать все возможности для выздоровления.

С целью объективной экспресс-оценки уровня психоэмоциональной регуляции обследованных больных мы использовали методику «Эмоциональная регуляция» (ЭР) [54, 55].

Суть данной методики, которая реализована в компьютерном варианте, состоит в следующем. В инструкции пациенту сообщается, что предлагаемый тест «направлен на исследование скорости реакций и способности работать в условиях помех». Через стереонаушники, подключенные к компьютеру, одновременно предъявляются 3 различных сообщения. На правое и на левое ухо предъявляются «помехи» (слова и словосочетания), которые пациент должен игнорировать. Одновременно на оба уха предъявляется «центральное сообщение» – текст нейтрального содержания, которое в подобных условиях субъективно воспринимается как «исходящее сверху». Задача пациента состоит в том, чтобы внимательно слушать и сразу же, как можно быстрее, повторять данное сообщение. В использованном нами варианте теста «ЭР» пациенты повторяли информацию, представляющую собой несложный текст технического содержания. При этом текст был записан таким образом, чтобы пациент не имел пауз при его прослушивании и воспроизведении и в то же время успевал его полностью проговаривать.

Одновременно с основным, пациент выполнял дополнительное задание, которое заключалось в реагировании на появление на экране компьютера зрительного стимула - красного сигнала, на который следовало как можно быстрее нажать соответствующую клавишу. Общее время выполнения теста составляло 4 минуты. В течение первых двух минут на правое и левое ухо предъявлялись «шумовые» стимулы нейтрального содержания (например, «развитие экономики», «художественное творчество», «организация труда»), в течение третьей-четвертой минуты – раздражители стрессового для больных характера (например, «тяжелая болезнь», «нарушенное здоровье», «у тебя ничего не получится», «трудно дышать» и т.д.).

В процессе обследования фиксировали латентное время сенсомоторной реакции (СМР) на зрительный стимул. Оценивали изменения показателей СМР, речевой деятельности в период воздействия стрессовых раздражителей по сравнению с периодом действия нейтральных «помех». После чего вычисляли интегральный показатель эмоциональной регуляции (ИПЭР) по формуле:

$$\text{ИПЭР} = T1^* / T2, \text{ где}$$

$T1$, мс – среднее латентное время сенсомоторной реакции в период переработки индифферентной информации (первые 2 мин тестирования); $T2$, мс – среднее латентное время в период предъявления информации стрессогенного содержания (3-4-я мин тестирования). Значения ИПЭР в пределах 1,0 свидетельствуют об отсутствии снижения резервов внимания и выраженных физиологических реакций в период воздействия стрессовых стимулов и, соответственно, об относительной стабильности психоэмоционального состояния. Значения ИПЭР, существенно меньшие 1 (менее 0,7) свидетельствуют о снижении резервов внимания и выраженных физиологических реакциях в период воздействия стрессовых стимулов, и, следовательно, о высокой степени психоэмоционального напряжения.

Для оценки выраженности ипохондрических тенденций был использован психофизиологический «Тест детекции изменений» (Петрова Н.А. и др., 2004), основанный на выявлении предвзятости непроизвольного внимания к невербальным мотивационно значимым стимулам, что позволяет выявить скрытые доминирующие тенденции в поведении и мотивациях пациента. В последовательности, показанной на рис. 2, пациенту предъявляется исходное изображение А, затем, после короткой демонстрации маскировочного стимула, изображение А', где изменен какой-то отдельный элемент (например, исчезает или меняется какой-либо предмет).

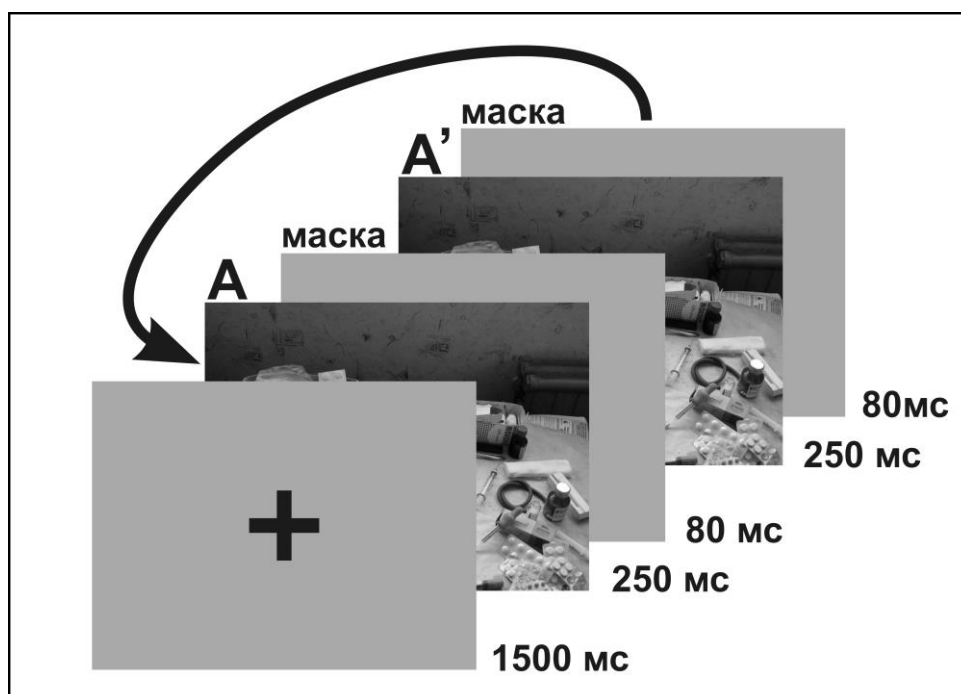


Рис. 2. Порядок предъявления стимульного материала в «Тесте детекции изменений» (по Н.А. Петровой и соавт., 2004)

В качестве стимульного материала использовались фотографии реалистичных жизненных сцен, включающих элементы предметного окружения, связанные с медицинской тематикой (например, небулайзер, шприц, скальпель, тонометр и др.) и нейтральные предметы (книги, ножницы, мобильные телефоны и др.). Изменения происходили как в нейтральных элементах, так и элементах, отражающих медицинскую тематику. Оценивали среднее время обнаружения исчезновения

нейтральных предметов и предметов, связанных с медицинской тематикой. После этого рассчитывали «индекс выраженности ипохондрии» (ИВИ, отн. ед.) по формуле:

$$\text{ИВИ} = T1_{\text{ср.}} / T2_{\text{ср.}}, \text{ где:}$$

$T1_{\text{ср.}}$ - среднее время обнаружения «нейтральных» стимулов; $T2_{\text{ср.}}$ - среднее время обнаружения «значимых» стимулов.

Значения ИВИ в пределах $1,0 \pm 0,1$ отн. ед. расцениваются как отсутствие ипохондрических тенденций в психическом состоянии обследуемого. Значения ИВИ меньше 0,9 отн. ед. свидетельствуют о «предвзятости» внимания к стимулам, связанным с медицинской тематикой, и, следовательно, - о повышенном уровне ипохондрии и снижении нервно-психической устойчивости пациента.

2.3.3. Программа исследований 3-го этапа

На 3-м этапе работы, посвященном, как указывалось ранее, оценке отдаленных последствий проведенных вариантов лечения, стойкости достигнутых позитивных его эффектов, кроме методик, использованных на 2-м этапе, основное внимание уделялось диагностическим средствам контроля БА.

Среди таких средств был использован формализованный тест по контролю над астмой (АСТ™) (Nathan R. et al., 2004). Результат оценивался в баллах от 1 до 25: 25 баллов - полный контроль над БА, отсутствие симптомов БА, отсутствие ограничений, связанных с БА; 20-24 балла - неполный контроль над БА; 19 баллов и менее - плохой контроль над БА.

Динамическую пикфлоуметрию по показателю пиковой скорости выдоха (ПСВ) больные проводили самостоятельно с помощью аппарата «Виталограф» (Германия) и аналогичных пикфлоуметров. Для стандартизации условий проведения функциональных проб все исследования проводили в первой половине дня. За 12 часов до проведения

проб больные прекращали прием бронхолитических препаратов, стабилизаторов мембран тучных клеток.

Для оценки объема поддерживающей терапии пациенты по нашей просьбе вели учет приема β_2 -агонистов короткого действия в виде числа ингаляций в сутки.

Для проведения субъективного контроля БА пациентам предлагалось ведение дневников, где фиксировались результаты представленных выше специфических исследований.

Кроме этого, как интегральные критерии функционального состояния пациентов [142, 143] в динамике наблюдения рассматривали параметры качества жизни (КЖ) пациентов. Был использован адаптированный вопросник оценки КЖ «EORTC QLQ-C30 v.3» (1993), который включал 30 вопросов, сгруппированных в 3 домена. Каждый из вопросов раздела посвящен возможным изменениям КЖ, связанным как с самим заболеванием, так и с различными методами лечения. В 1-м домене содержатся 5 вопросов, посвященных общему физическому состоянию и характеризующих КЖ в повседневных условиях. Во 2-м домене (вопросы 6 - 28) оценивается состояние пациента в течение последней недели. Вопросы второй части анкеты посвящены физическому, эмоциональному, психологическому, социальному и финансовому состоянию пациента в течение последней недели перед опросом. Для удобства интерпретации была использована шкала, обратная таковой в оригинальном варианте вопросника, то есть отсутствие негативного признака мы обозначали как 4 балла, максимальная выраженность - 1 балл. Третий домен вопросника состоит из 2 интегральных шкал: 29-й вопрос посвящен общему состоянию здоровья в течение последней недели. В 30-м вопросе оценивается качество жизни в целом в течение последней недели. Шкала 3-го домена: 1 балл - очень плохо, 7 баллов - отлично.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Анализ данных проводился в соответствии с имеющимися требованиями и рекомендациями [31, 50, 146]. Определению различий показателей во всех случаях предшествовала проверка соответствия распределения в сравниваемых выборках нормальному (по критерию Shapiro-Wilk).

При распределении показателя, приближенном к нормальному, в таблицах и на рисунках результаты представлялись в виде средних значений (M) и среднеквадратического отклонения (σ). В случае распределения показателя, отличающегося от нормального, результаты представлялись в виде медиан (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} , Q_{75}).

Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, сравнивались с использованием t-критериев Стьюдента для связанных или несвязанных выборок.

Сравнение несвязанных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилось с использованием непараметрического парного U - критерия Mann-Whitney или H –критерия Kruskal – Wallis для множественных сравнений. Связанные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, анализировались с использованием T-критерия Wilcoxon или chi-square Friedman.

Анализ номинальных данных проводился с расчетом точного критерия ϕ -Fisher для парных связанных или несвязанных выборок (Fishers exact test one tailed or two tailed).

Как статистически значимые принимались различия при уровне значимости $p < 0,05$, статистически высоко значимыми - при $p < 0,01$. Анализ и обработку материала производили с использованием пакетов прикладных программ “STATISTICA”, версия 10.0 для “WINDOWS-8”, “Microsoft Excel”.

ГЛАВА 3. МЕХАНИЗМЫ САНОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ МЕТОДА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ РЕРЕСПИРАЦИИ (результаты собственных исследований и их обсуждение)

В данном разделе исследования будут представлены данные, характеризующие адаптивные изменения в организме испытуемых-добровольцев в процессе циклических гипероксически-гиперкапнических воздействий, лежащих в основе возможных саногенных эффектов метода гипербарической ререспирации. В ходе работы комплексно анализировались реакции организма, развивающиеся в ответ на циклические воздействия выбранной интенсивности. Определяли динамику субъективного статуса испытуемых, а также параметры функционирования систем транспорта кислорода. Таким образом, оценивались основные специфические компоненты процесса адаптации к респираторным нагрузкам.

При организации тренировки учитывалось, что для запуска адаптивных (долговременных) механизмов в ответ на гиперкапнию или другие факторы среды необходимо, чтобы «сила» и длительность воздействия приводили к существенным сдвигам внутренней среды организма, сопровождались так называемой «реакцией тревоги» [86, 113, 117]. Согласно данным ряда авторов [36, 56, 98], а также учитывая результаты наших предварительных исследований, таким условиям удовлетворяют достаточно «жесткие» параметры гипероксически-гиперкапнических смесей (ГГС).

Для оценки субъективного статуса была использована анкета жалоб, заполняемая испытуемыми непосредственно до и сразу после сеансов.

Основными жалобами, предъявляемыми до начала процедур, были указания на наличие усталости после повседневной работы. Характерным также оказалось развитие состояния монотонии, связанное с относительной сенсорной депривацией во время пребывания в барокамере,

вынужденным горизонтальным положением тела при проведении процедур.

Соматических жалоб перед началом процедур у большинства испытуемых практически не было. Однако уже во время первого воздействия число составляло в среднем $2,2 \pm 0,2$ ед./чел. Ведущая роль в структуре жалоб в этот период принадлежала ощущениям одышки, затруднения дыхания и сухости во рту, заложенности ушей, кратковременным эпизодам головокружения, сердцебиения или чувства тяжести в голове.

Большинство испытуемых отмечали увеличение или появление сонливости с 7-10-й минут проведения процедур. Однако по мере продолжения курса воздействий число жалоб прогрессивно уменьшалось, так что после 7-й процедуры большинство испытуемых не отмечали ухудшения состояния при дыхании ГГС.

Сопротивление дыханию при проведении процедур ГРР создавалось наличием маски, трубок и клапанов. Наиболее значительным при используемой нами системе формирования ГГС было сопротивление выдоху, так как для открытия клапана выдоха маски, «проталкивания» воздуха через ДМП необходимы усилия дыхательных мышц. Оценка сопротивления дыханию осуществлялась по 5-балльной шкале: от 0 («отсутствие ощущения сопротивления дыханию») до 4 баллов («значительная выраженность ощущения сопротивления дыханию»).

Во время первой процедуры средняя величина оценки сопротивления дыханию составила в среднем $2,3 \pm 0,5$ баллов, то есть оценивалась как умеренная. В дальнейшем на протяжении цикла эта оценка постепенно снижалась, что, по всей видимости, свидетельствует о достаточно быстром развитии у здоровых лиц адаптации к новым условиям дыхания, однако эти факты следует обязательно учитывать у больных с нарушением ФВД и другой соматической патологией.

У всех испытуемых проводили также оценку самочувствия, активности и настроения по методике САН (табл. 2), заполняемой до и непосредственно после процедур. По результатам анализа этих самооценок был сделан вывод о тенденции к ухудшению самочувствия, снижению активности и настроения, максимально выраженными во время начальных процедур. В результате на данном этапе наблюдения достоверно снижалась общая самооценка состояния в процессе воздействий. Следует также подчеркнуть, что начальный период тренировки в большинстве случаев сопровождался некоторым ухудшением субъективного состояния и в отдаленное время после процедур, что свидетельствует, на наш взгляд, о существенной «нагрузке» на организм даже здоровых лиц при проведении курса ГРР. Однако, как указывалось выше, большинство исследователей считает такие реакции необходимым условием перехода организма на новый уровень функционирования – конечную цель адаптации и акклиматизации к новым условиям.

К 7-8-й процедурам показатели субъективного статуса испытуемых превышали исходный уровень, что служит свидетельством постепенного «привыкания» организма к особым условиям дыхания.

Таблица 2

Динамика показателей самооценки состояния (методика САН) в процессе проведения процедур ГРР у испытуемых (баллы, $M \pm \sigma$, $n=25$)

Показатель	Процедура					
	Период исследования					
	1		7		15	
	Фон	ГГС	Фон	ГГС	Фон	ГГС
Самочувствие	4,9±0,2	4,4±0,2 ^x	5,2±0,2	4,9±0,2 ^x	5,5±0,3 ⁺	5,4±0,2 ^{++*}
Активность	4,9±0,3	4,4±0,3 ^x	5,2±0,2	4,9±0,2	5,8±0,2 ^{*++}	5,5±0,2 ^{++*}
Настроение	4,7±0,3	4,4±0,3	5,0±0,2	4,7±0,2	5,3±0,3 ⁺	5,3±0,2 ^{++*}

Примечание: достоверность различий с результатами исследования в начале курса (1-й день): (*)- $p < 0,1$, * - $p < 0,05$; с результатами исследований на 7-й день: (+)- $p < 0,1$, + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$; до и после сеанса: x – $p < 0,05$.

Благоприятные тенденции в динамике самооценок состояния у большинства испытуемых сохранялись к концу курса. При этом особо следует подчеркнуть, что в конце тренировки в ответ на дыхание ГГС у большинства испытуемых отмечались лишь минимальные изменения самочувствия, что, по нашему мнению, является надежным свидетельством улучшения переносимости респираторного воздействия в результате развития первичных адаптивных сдвигов в организме.

Таким образом, динамика субъективного статуса испытуемых на протяжении курса ГРР в выбранном режиме характеризовалась отсутствием выраженных признаков ухудшения самочувствия. Дыхание ГГС приводило к некоторому увеличению числа жалоб в начале курса, затем количество жалоб постепенно сокращалось вплоть до их полного исчезновения. К середине курса ГРР испытуемые полностью привыкли к масочному дыханию и практически не ощущали неудобств и сопротивления при дыхании. Некоторое снижение оценок самочувствия, активности и настроения в начале курса ГРР, по нашему мнению, связано не только с неадаптированностью к условиям дыхания ГГС, но и с условиями сенсорной депривации и монотонии, в которых находились испытуемые.

Параметры внешнего дыхания у всех испытуемых, зарегистрированные перед началом исследования, не выходили за границы физиологической нормы, что дало нам возможность ограничиться описанием лишь сдвигов изучаемых параметров непосредственно во время процедур. Для облегчения представления и интерпретации полученных данных мы сочли целесообразным привести результаты, зарегистрированные в те же периоды тренировки, как и данные субъективного статуса.

На рис. 3 показан относительный прирост МОД (Δ МОД) в ответ на предъявляемые респираторные нагрузки в процессе курса ГРР. Отмечено, что на начальном этапе Δ МОД увеличивался в максимальной степени,

величина МОД возрастала в среднем на 80% по сравнению с дыханием атмосферным воздухом. В дальнейшем относительный прирост МОД имел выраженную тенденцию к снижению, а во время последних 2-3 сеансов почти не изменялся, составляя в среднем 30% от обычного уровня.

Характерной была также динамика относительного прироста VO_2 (ΔVO_2) во время сеансов. Во-первых, следует отметить значительно меньший прирост VO_2 по сравнению с МОД во время дыхания ГГС, что связано со снижением эффективности внешнего дыхания в результате гипервентиляции [20, 141].

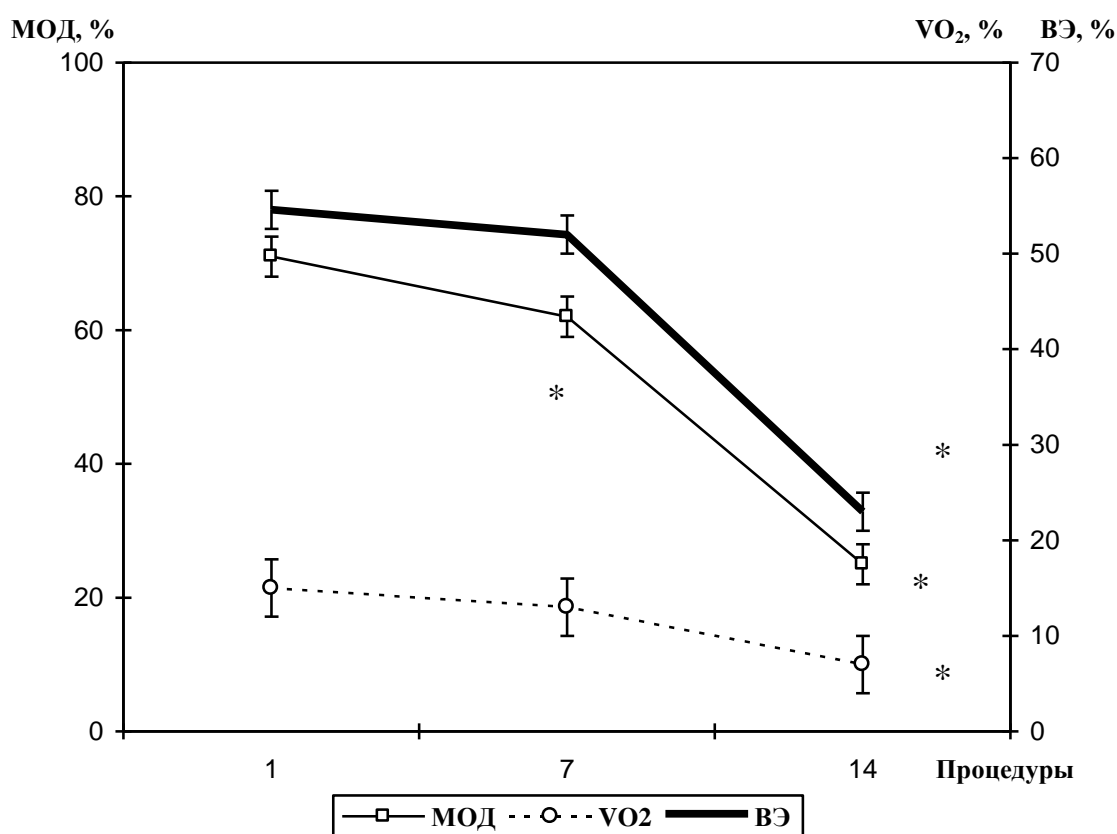


Рис. 3. Динамика реактивности респираторных показателей при дыхании ГГС (в % по сравнению с нормальными условиями)

Примечание: достоверность различий показателей по сравнению с 1-м сеансом *- $p < 0,05$.

Отражением этого явления служит увеличение во время дыхания ГГС вентиляционного эквивалента, который представляет собой

отношение вентиляции легких к потреблению организмом кислорода. Отмечено, что если во время первой процедуры динамика прироста $\dot{V}O_2$ напоминала таковую МОД, то начиная примерно с 7-го дня, когда отмечалось прогрессивное снижение прироста МОД в ответ на гипероксию-гиперкапнию, $\Delta\dot{V}O_2$ снижался значительно медленнее, что привело к постепенному уменьшению $\Delta V\dot{E}$, свидетельствуя об оптимизации функции внешнего дыхания при ГГС. Во время заключительных процедур был зарегистрирован наименьший прирост ВЭ, который составлял около 20% по сравнению с дыханием атмосферным воздухом, что даже достоверно меньше величины этого показателя во время начальных воздействий.

Приведенные сведения свидетельствуют о выраженных сдвигах в системе внешнего дыхания, происходящих в процессе курса ГРР. Направленность этих сдвигов носит ярко выраженный приспособительный характер. Во время первых процедур сдвиги показателей вентиляции и газообмена являются наибольшими.

В последующем, по мере развития адаптивных реакций, наблюдается постепенное улучшение эффективности внешнего дыхания, заключающееся в прогрессирующем уменьшении $\Delta\text{МОД}$ и $\Delta V\dot{E}$ при меньших изменениях $\Delta\dot{V}O_2$.

Причиной этого феномена при гипоксически-гиперкапнических воздействиях [64] является повышение доли альвеолярной вентиляции, увеличение диффузионной способности легких. Рядом исследователей [12, 22, 86] показано, что постепенное повышение эффективности легочной вентиляции при респираторной тренировке обусловлено уменьшением шунтирования крови в легких, оптимизацией перфузионно-вентиляционного соотношения за счет увеличения числа вентилируемых альвеол. На наш взгляд, существенное значение в данном процессе имеют

также адаптивные сдвиги регионарного кровообращения и микроциркуляции, описание которых будет приведено ниже.

Как показал анализ реактивности показателей системной гемодинамики в ответ на гипероксически-гиперкапнический стимул, она была значительно менее выраженной по сравнению с изменениями параметров внешнего дыхания. На наш взгляд, данный феномен связан со специфичностью респираторных нагрузок, заключающейся в преимущественном влиянии именно на систему внешнего дыхания. Как показали наши исследования, в процессе ГРР направленность изменений реактивности САД и ДАД в ответ на гипероксически-гиперкапнический стимул в целом напоминала таковую для параметров внешнего дыхания (рис. 4).

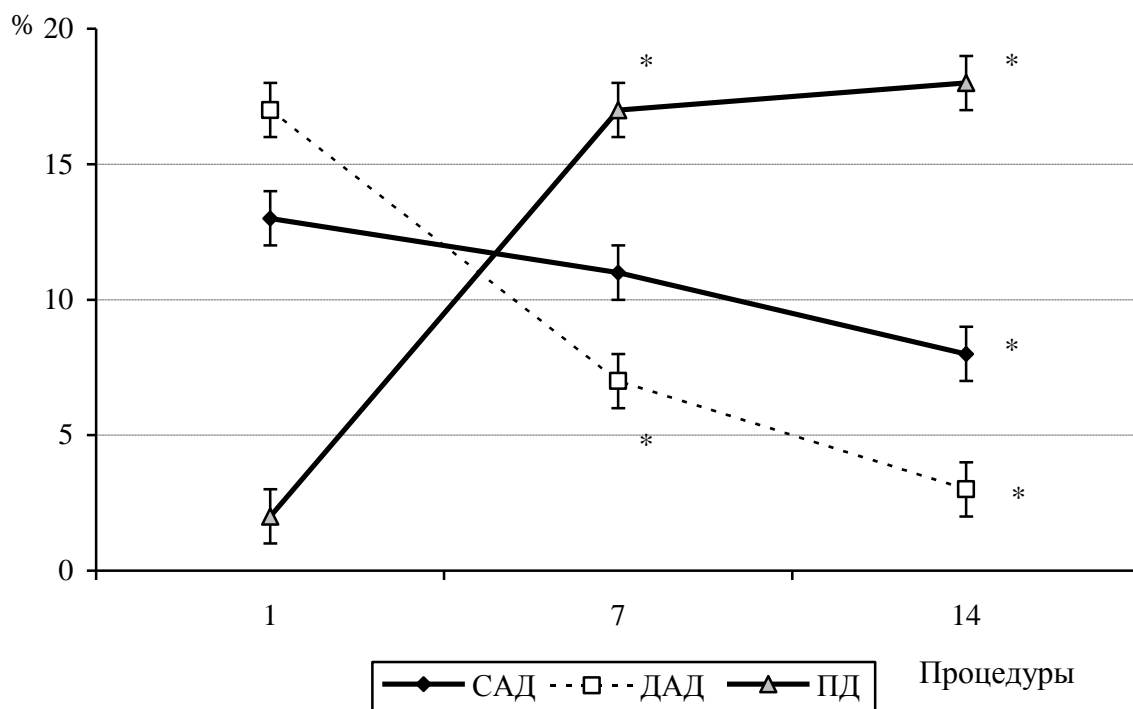


Рис. 4. Динамика реактивности показателей АД в ответ на гипероксию-гиперкапнию у здоровых лиц в процессе ГРР (в % по сравнению с обычными условиями).

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-м сеансом: *- $p < 0,05$.

Общей закономерностью явилось повышение САД и ДАД в ответ на ГГС, максимальное на начальном этапе тренировки и несколько

снижающееся к ее окончанию. Следует отметить, что на протяжении ГРР в подавляющем большинстве случаев изменения системного АД не выходили за пределы физиологической нормы, что свидетельствовало о допустимой интенсивности воздействий на организм.

Как видно из приведенной диаграммы, максимальные средние величины САД и ДАД зарегистрированы во время 1-й процедуры, когда величина САД возростала по сравнению с нормоксией в среднем на 12%, ДАД – на 17%, что закономерно сопровождалось некоторым снижением пульсового давления. В последующем, по мере развития изменений в регуляции АД в ответ на гипероксию-гиперкапнию, реактивность САД и ДАД во время ГРР постепенно снижалась, причем в большей степени это касалось ДАД, что привело к достоверному увеличению реактивности ПД. Характерно, что величина ПД на протяжении последних 5-6 дней, достоверно повысившись по сравнению с 1-й процедурой, практически не изменялась, составляя примерно 48-50 мм рт. ст., что на 17-18% больше величин ПД, отмечаемых в обычных условиях.

Представленные данные свидетельствуют о совершенствовании баланса вегетативной регуляции АД в результате ГРР, заключающиеся в уменьшении симпатических влияний, которые закономерно преобладали в регуляции системного АД на начальном этапе, являясь отражением «стресс-реакции» систем жизнеобеспечения организма [85, 86, 115].

В ходе исследования изменений других показателей системной гемодинамики (ЧСС, УО, МОК) во время курса ГРР обращало на себя внимание сходство зарегистрированных сдвигов этих параметров с динамикой АД.

На рис. 5 показаны изменения реактивности показателей системной гемодинамики в ответ на гипероксию-гиперкапнию в процессе курса ГРР. Согласно представленным данным, в динамике изученных параметров в описываемом режиме можно выделить несколько последовательных фаз, в общем аналогичных описанным при анализе респираторных сдвигов.

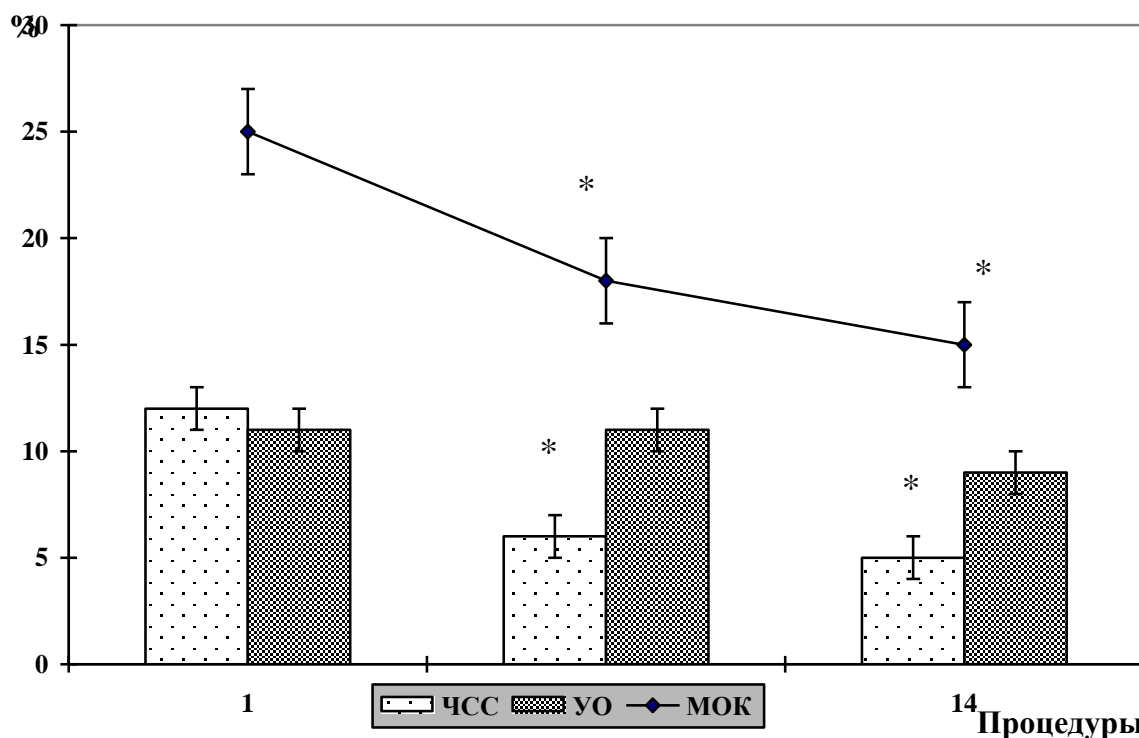


Рис. 5. Реактивность параметров системной гемодинамики в ответ на дыхание ГГС (в % по сравнению с обычными условиями дыхания)

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й процедурой: * - $p < 0,05$.

Так, на начальном этапе курса ГРР параллельное увеличение реактивности МОК, главным образом, за счет ЧСС.

Однако уже при проведении 7-й процедуры отмечалось снижение реактивности изучаемых параметров, что указывало на уменьшение стрессогенности воздействий. Это выражалось в прогрессивном уменьшении Δ ЧСС в ответ на дыхание ГГС при некотором приросте Δ УО. Данные явления обусловили отсутствие достоверных изменений Δ МОК по сравнению с начальными процедурами курса.

Для заключительных процедур характерным оказалось минимальная за весь период реактивность ЧСС, МОД и УО. При этом отмечена благоприятная тенденция в изменении регуляции сердечного выброса при адаптации к гипероксии-гиперкапнии, заключающаяся в увеличении «вклада» в этот показатель ударного объема при уменьшении ЧСС. Согласно выводам многих исследователей [18, 44, 46, 86], такая реакция

МОК во время любого адаптационного процесса свидетельствует о совершенствовании регуляции сердечной деятельности, отражая оптимизацию состояния газотранспортной функции организма в целом.

Учитывая наличие адаптивных изменений регуляции системной гемодинамики, естественным было предположить развитие как экстренных, так и долгосрочных сдвигов регионарной гемодинамики и микроциркуляции в процессе дыхания ГГС.

Результаты исследования мозгового кровотока представлены в табл. 3. Полученные в нашем исследовании исходные значения пульсового и минутного притока крови доминантного полушария головного мозга у всех испытуемых не выходили за рамки референтных значений [108].

Начальные процедуры дыхания ГГС сопровождались значительным увеличением ПП и МП в доминантное полушарие головного мозга, что отражало максимальную компенсаторную централизацию кровообращения в ответ на респираторное воздействие. Во время заключительных процедур мозговой кровотока у испытуемых умеренно повышался как за счет нерезкого увеличения ПП, так и за счет небольшого прироста ЧСС. При этом уровень мозгового кровотока во время дыхания ГГС оказался достоверно ниже зарегистрированного во время начальных процедур.

По нашему мнению, последние представленные феномены отражают улучшение «реакции» мозгового кровотока на респираторную нагрузку и служат свидетельством повышения в целом резистентности к гиперкапнии у лиц, принявших участие в исследовании.

Весьма характерной оказалась динамика состояния мозгового кровотока при исследованиях во время дыхания атмосферным воздухом. Так, зарегистрированные в конце наблюдения в обычных условиях дыхания показатели РЭГ, отражающие кровенаполнение магистральных сосудов мозга, были достоверно ($p < 0,05$) ниже соответствующих параметров в исходном состоянии. Данный феномен, на наш взгляд, отражает постепенный переход метаболизма нейронов головного мозга на

более экономный режим функционирования, увеличение функционального потенциала клеток, устойчивость их к отклонениям гомеостаза.

Таблица 3

Динамика показателей РЭГ (фронтально-мастоидальное отведение) у испытуемых при дыхании ГГС ($M \pm \sigma$, $n=25$)

Показатель, единицы измерения	Процедура					
	1		7		14	
	Фон	ГГС	Фон	ГГС	Фон	ГГС
Пульсовой приток, Om^{-1}	1,69±0,10	1,71±0,15	1,65±0,13	1,91±0,19*+ #	1,60±0,13	1,69±0,10
Минутный приток, усл.ед.	10,4±0,4	11,1±0,8	10,6±1,1	14,2±1,1*+ #	9,4±1,4*	11,0±1,0+
Коэффициент тонического напряжения, %	13,4±1,0	16,8±1,2#	13,6±1,6	16,6±1,2*#	12,0±0,6*	12,8±1,4*+
Дикротический индекс, %	66,8±4,8	56,4±4,8#	66,6±3,6	56,7±3,7#	61,8±3,25	51,5±3,6*#
Диастолический индекс, %	80,6±4,8	70,1±4,4#	76,4±2,7	66,0±3,7#	76,2±3,5*	63,1±3,5*#

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$): * - с данными 1-го дня; + - с данными 7-го дня; # - с данными до процедуры.

Как и показатели объемного кровотока, тонус магистральных сосудов головного мозга, судя по коэффициенту тонического напряжения, в начале курса ГРР повышался ($p < 0,05$), что, однако, не сопровождалось значительным снижением объемного мозгового кровотока вследствие роста ЧСС. Однако к концу курса респираторных воздействий тонус магистральных сосудов как в обычных условиях, так и при дыхании ГГС достоверно снижался по сравнению с 1-й процедурой, что, на наш взгляд, свидетельствует о снижении напряжения компенсаторных гемодинамических механизмов в ответ на глубокую гиперкапнию, отражая повышение ее переносимости.

Динамика тонуса сосудов среднего и малого калибра, определяемого по дикротическому индексу, при дыхании ГГС несколько отличалась от динамики тонуса магистральных сосудов. Так, уже начальные процедуры

дыхания ГГС сопровождались понижением тонуса резистивных сосудов головного мозга, что, по всей видимости, связано со специфическим действием гиперкапнии на гладкую мускулатуру [33, 64, 116]. Значения ДКИ, зарегистрированные во время последней процедуры ГРР, оказались самыми низкими за все время исследований. Это свидетельствует о четкой направленности изменений тонуса резистивных сосудов в сторону его снижения. По всей видимости, данный феномен является одним из основных результатов ГРР в отношении регуляции мозгового кровообращения.

Как показал анализ изменений показателя, характеризующего венозный отток (диастолического индекса), его динамика была в целом идентична изменениям ДКИ. Такие закономерности в реакции реоэнцефалографических показателей являются признаком нормального функционирования компенсаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса при воздействиях различных возмущающих факторов [114].

Таким образом, исследования мозгового кровообращения методом РЭГ выявили достаточно сложную картину изменений показателей, характеризующих приток крови и тонус сосудов головного мозга. Все изменения происходили в границах физиологической нормы.

Наиболее значительные изменения мозгового кровообращения происходили в период начальных процедур ГРР и заключались в существенном увеличении минутного притока крови при повышенном тонусе крупных и сниженном тонусе средних и мелких сосудов головного мозга. При этом характер изменений тонуса резистивных сосудов в конце курса ГРР оставался неизменным на фоне существенного снижения тонуса крупных артерий мозга. Снижение избыточного кровенаполнения магистральных сосудов при дыхании ГГС происходило за счет уменьшившейся в результате адаптированности к гиперкапнии реактивности ЧСС и ПП.

Венозный отток во всех случаях соответствовал притоку крови в мозговые сосуды, что является необходимым условием адекватности происходящих изменений регуляции мозгового кровообращения. По нашему мнению, если при проведении процедур ГРР имеются случаи развития застойных явлений в сосудах мозга, режим воздействия является чрезмерно «жестким» и необходима его немедленная коррекция.

Уменьшение объемного кровотока по магистральным сосудам головного мозга, тонуса резистивных сосудов и улучшение венозного оттока, как результат адаптации к гиперкапнии, приводят к снижению как внутричерепного, так и системного артериального давления, препятствуют застойным явлениям в головном мозге, сопровождаются облегчением работы сердечной мышцы. Эти функциональные сдвиги благоприятны для организма, поскольку носят «охранительный», щадящий характер, снижая гиперреактивность основных физиологических процессов в ответ на возмущающее воздействие. Зарегистрированные особенности мозгового кровообращения в процессе ГРР подтверждают основную гипотезу данного исследования относительно адаптационной перестройки механизмов регуляции гомеостаза вследствие адаптации к апробированным респираторным нагрузкам в направлении совершенствования энергетического обеспечения физиологических функций.

Таким образом, результаты реографического исследования регионарного кровотока у испытуемых свидетельствуют о постепенном развитии реакций, направленных на оптимизацию регуляции центрального и периферического кровообращения в процессе ГРР. К механизмам оптимизирующего влияния адаптации к гиперкапнии следует, по всей видимости, относить как функциональные, так и органические изменения в системах кровообращения и крови, заключающиеся в улучшении нервно-рефлекторной регуляции сосудистого тонуса, активизации коллатерального кровообращения, изменениях реологии крови.

Такие значительные изменения регионарного кровообращения при апробированных респираторных воздействиях позволяли ожидать определенных сдвигов и со стороны функционирования системы микроциркуляции, непосредственно определяющей состояние газообмена между кровью и тканями. Как свидетельствуют данные литературы, действие гиперкапнии на регуляцию микроциркуляции неоднозначно [6, 83, 230]. С одной стороны, стимуляция симпатической нервной системы вызывает сужение микрососудов. С другой – на сосудистую стенку действует избыток CO_2 , способствующего вазодилатации. Кроме того, в условиях гиперкапнии изменяются основные показатели центральной гемодинамики. В целом при гиперкапнии (по результатам экспериментальных исследований) наблюдается увеличение объемной скорости кровотока и снижение линейной, что может свидетельствовать об увеличении сечения микроциркуляторного русла [6, 116].

В нашем исследовании анализ ЛДФ-грамм, зарегистрированных у испытуемых во время дыхания ГГС на всем протяжении курса ГРР, показал достоверное увеличение кровотока в микроциркуляторном русле. Данные явления определялись высоко значимым ($p < 0,001$) повышением интегрального показателя микроциркуляции (ИПМ) во время процедур по сравнению с исходными величинами (рис. 6). Таким образом, существенный прирост микроциркуляции на начальных этапах цикла ГРР является своеобразной «компенсацией», противовесом централизации кровотока. Основной физиологический смысл такой перестройки периферической гемодинамики состоит в поддержании объемного кровотока в периферических органах на максимально возможном уровне. На наш взгляд, данная реакция микроциркуляторного кровотока является одним из наиболее важных звеньев экстренных гемодинамических механизмов компенсации гиперкапнии. Основной причиной прироста ИПМ, как правило, является вазодилатация микрососудов [6, 16, 28].

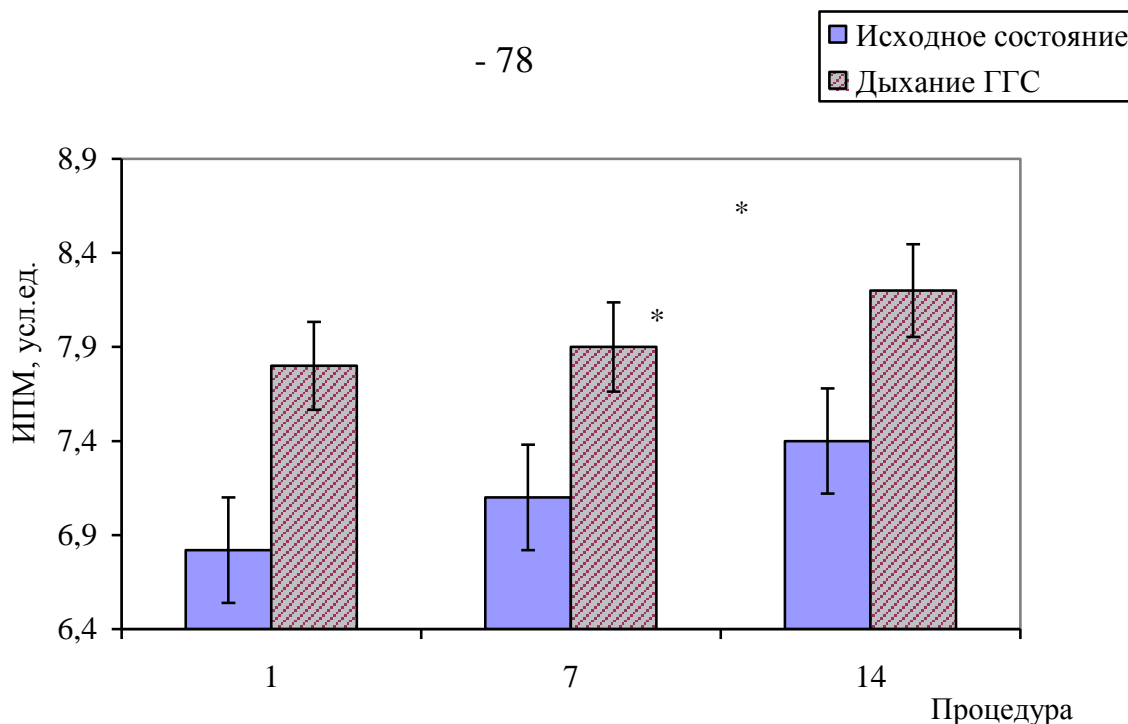


Рис. 6. Динамика интегрального показателя микроциркуляции у испытуемых во время дыхания ГГС (n=25)

Примечание: различия между исходным (до начала процедуры) состоянием и во время дыхания ГГС значимы ($p < 0,001$) в течение всего периода наблюдения;

* - достоверность различий по сравнению с 1-й процедурой ($p < 0,05$).

Она может возникать в связи с изменениями обмена как в самих васкуляризируемых тканях, так и в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. В частности, установлено снижение возбудимости и кальциевой проводимости сарколеммы гладкомышечных клеток, уменьшение чувствительности их сократительных белков к Ca^{2+} [183].

Таким образом, во время кратковременной гипероксически-гиперкапнической нагрузки выбранной интенсивности у здорового человека происходят существенные сдвиги в системе микроциркуляции, проявляющиеся в увеличении периферического капиллярного кровотока.

Анализ динамики спектрального состава ЛДФ-грамм показал (табл. 4), что в течение всего периода ГРР отмечались тенденции к увеличению АНЧ и АВЧ-составляющих спектра, при снижении АСЧ-составляющей. Во время заключительных процедур зарегистрированные средние значения амплитуд НЧ и ВЧ-составляющих спектра были достоверно выше соответствующих параметров, отмеченных в начале цикла.

Основные показатели спектра ЛДФ-граммы у испытуемых во время дыхания ГГС ($M \pm \sigma$, $n=25$)

Показатель	Период исследования			
	Обычные условия дыхания	Процедура ГРР		
		1	7	14
Амплитуда НЧ-составляющей, усл. ед.	5,09±1,12	7,41±1,01*	7,24±0,75*	9,24±1,21*+
Амплитуда ВЧ-составляющей, усл. ед.	3,20±0,28	4,04±0,22*	4,08±0,24*	4,24±0,26*+
Амплитуда СЧ-составляющей, усл. ед.	0,55±0,10	0,27±0,03*	0,23±0,04*	0,22±0,05*

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$): * - с обычными условиями дыхания, + - с 1-й процедурой.

Это свидетельствует об увеличении активности как вазомоторных механизмов системы микроциркуляции, так и пассивных, связанных с перепадом венозного давления при акте дыхания. При этом возрастание индекса эффективности микроциркуляции (отношения амплитуды НЧ-составляющей спектра к амплитудам ВЧ- и СЧ-составляющих) отражало преимущественное усиление активных, вазомоторных механизмов по сравнению с пассивными.

Таким образом, представленные материалы свидетельствуют о том, что изменения основных показателей системы микроциркуляции и ее реактивности при воздействиях гипероксически-гиперкапнического стимула значительны. Они характеризуются существенным повышением перфузионного периферического кровотока и возрастанием колебательной активности сократительных элементов на уровне прекапилляров и артериол, увеличением роли дыхательного компонента системы микроциркуляции и ослаблением сердечного компонента ее регуляции.

По всей видимости, представленные изменения реактивности показателей кровообращения в ответ на дыхание ГГС являются следствием развития позитивных сдвигов вегетативной регуляции, сопровождающих адаптацию, подобных представленным выше.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ РЕРЕСПИРАЦИИ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (результаты исследований и их обсуждение)

Согласно разработанному дизайну работы, в данной главе будут представлены результаты клинических исследований, посвященные оценке успешности лечения больных БА, в состав которого был включен метод гипербарической ререспирации. Клиническому этапу работы, как показано ранее, предшествовали многочисленные предварительные и пилотные исследования с участием добровольцев-испытуемых. Результатами этих исследований явилась разработка наиболее эффективного и безопасного режима ГРР, а также выявление основных приспособительных механизмов, развивающихся в организме человека при циклических гипероксически-гиперкапнических воздействиях, которые можно было бы «направить» на борьбу с патологическим процессом в организме выбранных категорий больных.

Как указывалось ранее, все пациенты, принимавшие участие в исследовании, обратились к терапевту по поводу обострения основного заболевания – БА атопического, инфекционно-зависимого или смешанного генеза - и были госпитализированы в специализированный стационар. В связи с многовариантностью и полиморфностью течения заболевания у всех пациентов медикаментозная терапия БА была строго индивидуальной. В качестве базисной патогенетической терапии у большинства больных были использованы: глюкокортикоидные гормоны как ингаляционно (фликсотид, серетид, беклоджет, азмакорт и другие), так и системные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон) перорально; ингаляционные селективные β_2 – адреномиметики короткого (вентолин, бриканил, беротек) и длительного (серевент, форадил, сальтос) действия; стабилизаторы мембран тучных клеток (интал, тайлед); антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколения (трексин, семпрекс, кестин, ксизал,

зиртек и др.). У пациентов, имеющих соответствующие показания, в комплексную терапию включали дополнительно: М-холинолитики (атровент, спирива, интрапропиум бромид, беродуал); теофиллины (эуфиллин, теолонг); антилейкотриеновые препараты (аколат, сингуляр); отхаркивающие и противокашлевые средства (амброгексал, аскорил, тайлед и др.); антидепрессанты (атаракс, триттико, тразодон, и др.); иммуномодуляторы (полиоксидоний).

В качестве этиотропного лечения по показаниям использовали: элиминационную терапию (гипоаллергенный быт, гипоаллергенная диета), антибактериальную терапию (главным образом антибиотики-макролиды), в некоторых случаях – эрадикационную терапию.

После проведения предварительных диагностических исследований у больного БА, беседы с ним и при обязательном получении добровольного информированного согласия его включали в основную группу наблюдения, а после снижения выраженности обострения (в среднем через 6-7 суток после начала комплексного лечения) начинали 12-14-дневный цикл ГРР в разработанном режиме. Данный этап наблюдения принимался нами за «исходное состояние» больного, с которым сравнивались результаты последующих наблюдений, проводимых непосредственно после окончания курса ГРР (у больных контрольной группы – через 14 дней после первичного обследования), а также на отдаленных этапах наблюдения.

Анализ полученных на клиническом этапе работы данных был проведен по следующим 3 последовательным направлениям: оценка динамики функционального состояния больных БА основной группы непосредственно в процессе курса ГРР; сравнительное исследование срочных эффектов проведенных вариантов терапии больных БА основной и контрольной групп; определение отдаленных последствий примененных способов лечения в группах сравнения.

4.1. Динамика функционального состояния больных БА в процессе курса гипербарической ререспирации

Учитывая отсутствие отечественного и зарубежного опыта по использованию метода гипербарической ререспирации в комплексной терапии больных БА и опираясь на наши предварительные исследования при проведении ГРР, особое внимание уделяли инструктажу больных, контрольному обследованию их перед каждым воздействием и после выхода из барокамеры, постоянному наблюдению за пациентом во время процедуры, мониторингованию субъективного состояния, регистрации изменений самочувствия, показателей внешнего дыхания и кровообращения после каждого воздействия.

Как показали наши наблюдения, выбранный режим ГРР нормально переносился большинством пациентов, исключение составляли главным образом больные с резко нарушенной барофункцией среднего уха или придаточных пазух. Важно отметить, что проведение процедур сопровождалось оптимизацией самочувствия пациента непосредственно после воздействий, что существенно повышало мотивацию к дальнейшему проведению назначенных мероприятий.

Количественную оценку изменений субъективного статуса у больных бронхиальной астмой основной группы проводили с использованием специализированных вопросников (глава 2), где основной акцент сделан на выявление характерных субъективных симптомов, отражающих реакцию организма на респираторную нагрузку: затруднение дыхания (на вдохе или выдохе), наличие и выраженность чувства нехватки воздуха или сопротивления дыханию, боли в грудной клетке и т.д.

Кроме этого, оценивалась выраженность жалоб преимущественно вегетативного характера (общая слабость, головная боль, головокружение, потливость и др.); симптомов, характеризующих негативное влияние на организм перепадов барометрического давления; прочих жалоб. Указанный вопросник предъявлялся пациентам перед началом каждой

процедуры ГРР и непосредственно после ее окончания. Однако для облегчения восприятия информации при представлении данных мы ограничились лишь 3 этапами курса ГРР: 1-й (начальный) этап (1-2-я процедуры), 2-й этап (середина курса – 6-7-я процедуры), 3-й этап (окончание курса – 12-14-я процедуры).

Как показал анализ полученных данных (табл. 5), в структуре жалоб, зарегистрированных у обследованных больных в исходном состоянии перед началом процедур закономерно преобладали симптомы дыхательных расстройств, которые на момент начала курса ГРР отмечались у всех пациентов, находясь на уровне 1,5-2,5 баллов (при максимальных 4). Менее выраженными и частыми оказались различные «вегетативные» субъективные симптомы, среди которых преобладали жалобы на общую слабость. У больных более старшего возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией отмечалась соответствующая имевшимся заболеваниям субъективная симптоматика (боли в грудной клетке, головные боли, ощущения сердцебиения, перебоев в сердечной деятельности и др.).

Следует подчеркнуть, что в таблице показаны лишь наиболее характерные для обследованных больных группы симптомов, динамика которых зависела от примененных лечебных воздействий. Детально субъективная симптоматика, специфическая для БА и отражающая, главным образом, состояние ФВД больных сравниваемых групп в динамике наблюдения, будет представлена ниже.

Как следует из представленных данных, начальный период курса ГРР сопровождался статистически значимым ($p < 0,05$) повышением среднегрупповой выраженности ощущений затруднения дыхания, жалоб «вегетативного круга», кардиальных симптомов.

Таблица 5

Динамика субъективных симптомов в процессе курса ГРР у обследованных больных БА основной группы (n=56, M±σ)

Показатель, балл	Этап обследования Период обследования					
	1-й этап (начало курса)		2-й этап (середина курса)		3-й этап (окончание курса)	
	До процедуры	Во время процедуры	До процедуры	Во время процедуры	До процедуры	Во время процедуры
Затруднения дыхания	1,7±0,9	2,2±0,6 P=0,048	1,0±0,4 p1-2=0,045	1,2±0,3	0,7±0,4 p1-3<0,001	0,8±0,3 p1-3<0,001
Общая слабость	1,4±0,4	1,9±0,3 P=0,042	0,9±0,4	1,1±0,3	0,5±0,3 p1-3<0,001	0,5±0,3 p1-3<0,001
Головная боль	1,1±0,4	1,8±0,4 P=0,036	0,8±0,4	1,3±0,4 P=0,052 p1-2=0,047	0,5±0,3 p1-3=0,003	0,6±0,4 p1-3<0,001
Боли в грудной клетке	0,9±0,8	1,5±0,9 P=0,036	0,7±0,4	1,0±0,5 p1-2=0,044	0,3±0,2 p1-3=0,002	0,4±0,3 p1-3<0,001
Сердцебиение, перебои в сердце	0,8±0,4	1,5±0,4 P=0,029	0,6±0,5	0,8±0,4 p1-2=0,044	0,2±0,1 p1-3=0,007	0,3±0,1 p1-3<0,001
Потливость	0,7±0,4	0,7±0,2	0,7±0,4	0,4±0,2	0,3±0,2 p1-3=0,035	0,1±0,1 P=0,044

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между периодами обследования (до и во время соответствующей процедуры); p1-2, p1-3 – между этапами обследования (1-2-м, 1-3-м, соответственно)

Указанные явления, на наш взгляд, свидетельствуют, во-первых, о фрустрирующем влиянии на пациента условий новой обстановочной афферентации (пребывание в работающей барокамере, повышенное внимание медицинского персонала и т.д.), что наблюдалось и при проведении исследований с участием добровольцев-испытуемых. Во-вторых, изменения субъективного статуса можно объяснить собственно характером примененных респираторных воздействий, где ведущее значение имел гиперкапнический стимул, реализующий в организме запуск стресс-реакции через рефлекторную активацию дыхательного и сердечно-сосудистого центров, симпатoadреналовой системы (см. выше). Естественно следует принимать во внимание имеющее место при дыхании через дополнительное «мертвое» пространство определенное

сопротивление на выдохе даже при использовании масочного варианта дыхания. Однако, как свидетельствуют результаты исследований ряда авторов [9, 10, 33, 37, 135], применявших в комплексной терапии и реабилитации различных категорий соматических больных искусственную адаптацию к нормобарической ререспирации, такие воздействия сопровождались значительно более резкими отклонениями субъективного и объективного статуса, требовали применения «ступенчато нарастающих» режимов, проведения проб на индивидуальную переносимость, специального отбора пациентов. Данные факторы, как показано в работах указанных и других авторов [88, 102, 106], существенно ограничивают возможности использования метода нормобарической ререспирации в профилактике, лечении и реабилитации. Зафиксированные нами существенно меньшие негативные отклонения субъективного состояния при проведении предложенного нами варианта респираторных воздействий – гипербарической ререспирации (где интенсивность гиперкапнического стимула была значительно большей, чем при использовании нормобарического варианта ререспирации) позволяет с оптимизмом прогнозировать перспективность их более широкого применения.

По нашему мнению, умеренная негативная субъективная симптоматика при респираторных воздействиях на ранних этапах курса ГРР не должна рассматриваться как однозначное противопоказание к дальнейшему продолжению процедур. Подобные реакции свидетельствуют о напряжении компенсаторных механизмов в организме, связанных с воздействием возмущающего фактора, являясь, по мнению многих авторов [86, 87], обязательным компонентом начальных этапов процесса адаптации к любому фактору среды. При нормальном течении адаптационного процесса, по мере развития первичных адаптивных перестроек в организме, признаки дестабилизации функционального состояния в ответ на действие возмущающего стимула должны со

временем нивелироваться. Подобная динамика субъективной симптоматики при проведении курса ГРР зарегистрирована и у наших обследованных. При этом важно отметить, что имевшие место субъективные и объективные реакции пациентов при проведении гипоксически-гиперкапнических процедур в подавляющем большинстве случаев самостоятельно купировались через 5-15 мин после прекращения воздействий, а впоследствии, как правило, отмечалось улучшение самочувствия больных, в том числе даже по сравнению с исходным (до входа в барокамеру) уровнем.

Свидетельством поступательного развития адаптивных сдвигов в организме пациентов по мере проведения курса ГРР явилась динамика выраженности жалоб на затруднение дыхания по мере проведения процедур ГРР (рис. 7).

Так, по результатам опроса больных, выраженность жалоб на затруднение дыхания, начиная примерно с 4-5-го дней курса, постепенно снижалась по сравнению с фоновым уровнем, причем после выхода из барокамеры зачастую у пациентов наблюдалось ощущение «облегчения дыхания», «дыхательного комфорта». Кроме этого, многие пациенты отмечали существенное улучшение самочувствия в течение суток после проведенной процедуры, оптимизацию психоэмоционального фона. Из позитивных эффектов проводимого курса ГРР следует отметить также значительное улучшение сна у большинства пациентов, примерно у трети которых на момент первичного обследования отмечались жалобы на выраженную диссомнию. В результате проводимого лечения практически все больные отмечали более быстрое засыпание и увеличение продолжительности непрерывного сна при отсутствии приема седативных средств.

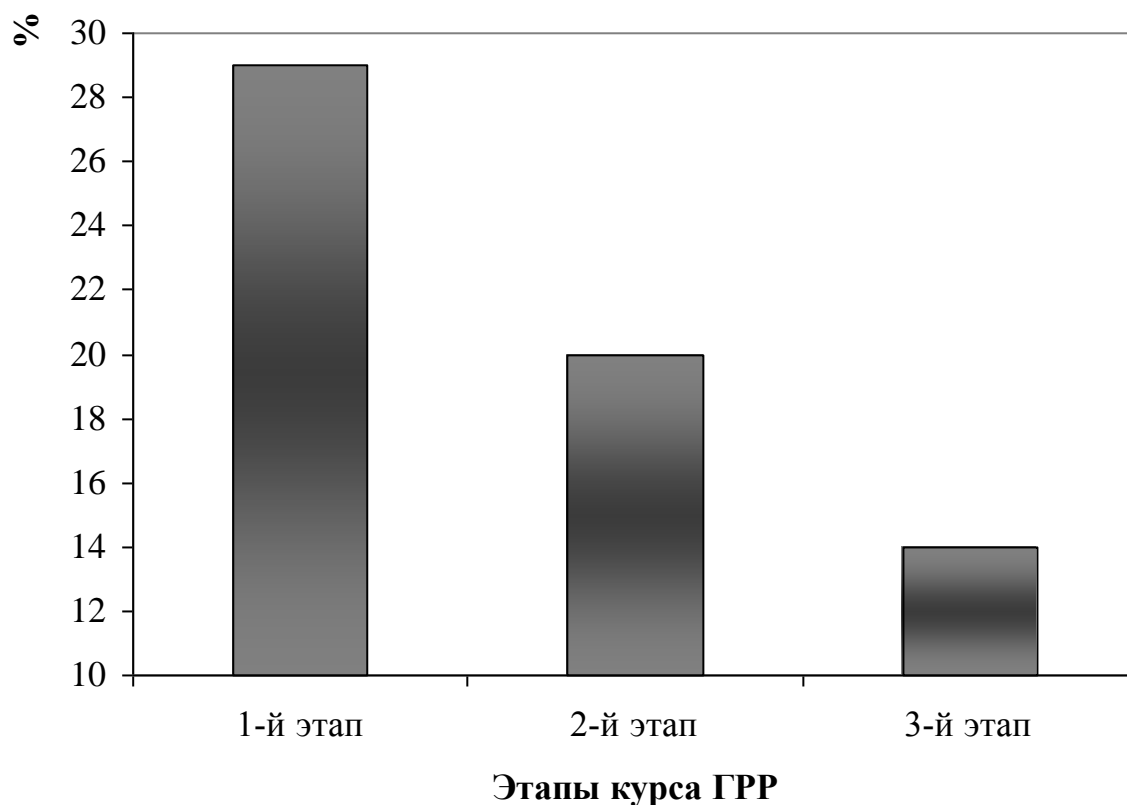


Рис. 7. Динамика выраженности жалоб на затруднение дыхания у больных БА (n=56) в процессе курса ГРР (в % по сравнению с уровнем перед началом соответствующих процедур).

Как указывалось выше, общее улучшение самочувствия и, главным образом, ощущения облегчения дыхания после выхода из барокамеры позитивным образом сказывались на мотивации пациентов к дальнейшему проведению процедур, поэтому примерно с середины курса ГРР у подавляющего большинства больных отмечалось повышение интереса к проводимому лечению и желания его продолжать.

Позитивные изменения в состоянии ФВД в результате проведения баротерапевтических процедур зарегистрированы при выполнении пациентами контрольных пиклофлоуметрических обследований, проводимых непосредственно перед входом в барокамеру, сразу после выхода и затем через 30-40 мин. Результаты этих обследований на контрольных этапах курса ГРР представлены в табл. 6.

Таблица 6

Динамика пиковой объемной скорости выдоха в процессе курса ГРР у обследованных больных БА основной группы (n=56, M±σ)

Этап обследования	Период обследования	ПСВ, (л/мин)
1-й этап (начало курса)	До процедуры	385±82
	После процедуры	378±65
	Через 30 мин	394±74
2-й этап (середина курса)	До процедуры	401±74
	После процедуры	422±63 P=0,07 p1-2=0,041
	Через 30 мин	445±54 P=0,043 p1-2=0,038
3-й этап (окончание курса)	До процедуры	471±63 p1-3=0,002
	После процедуры	485±66 p1-3<0,001
	Через 30 мин	495±74 p1-3<0,001

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между периодами обследования (до и после соответствующей процедуры); p1-2, p1-3 – между этапами обследования (1-2-м, 1-3-м, соответственно)

Судя по полученным данным, непосредственное пребывание пациента в условиях гипербарической ререспирации в начале курса воздействий сопровождалось незначительным снижением ПОС, которое нивелировалось уже через 30 мин после окончания процедуры. По всей видимости, причиной данного феномена является неадаптированность пациента к новым условиям дыхания, эмоциональные реакции на необычную обстановочную афферентацию, нестабильность состояния системы внешнего дыхания. При этом следует отметить (рис. 8) некритичность этих негативных тенденций (в среднем не более 2-4% от фонового уровня).

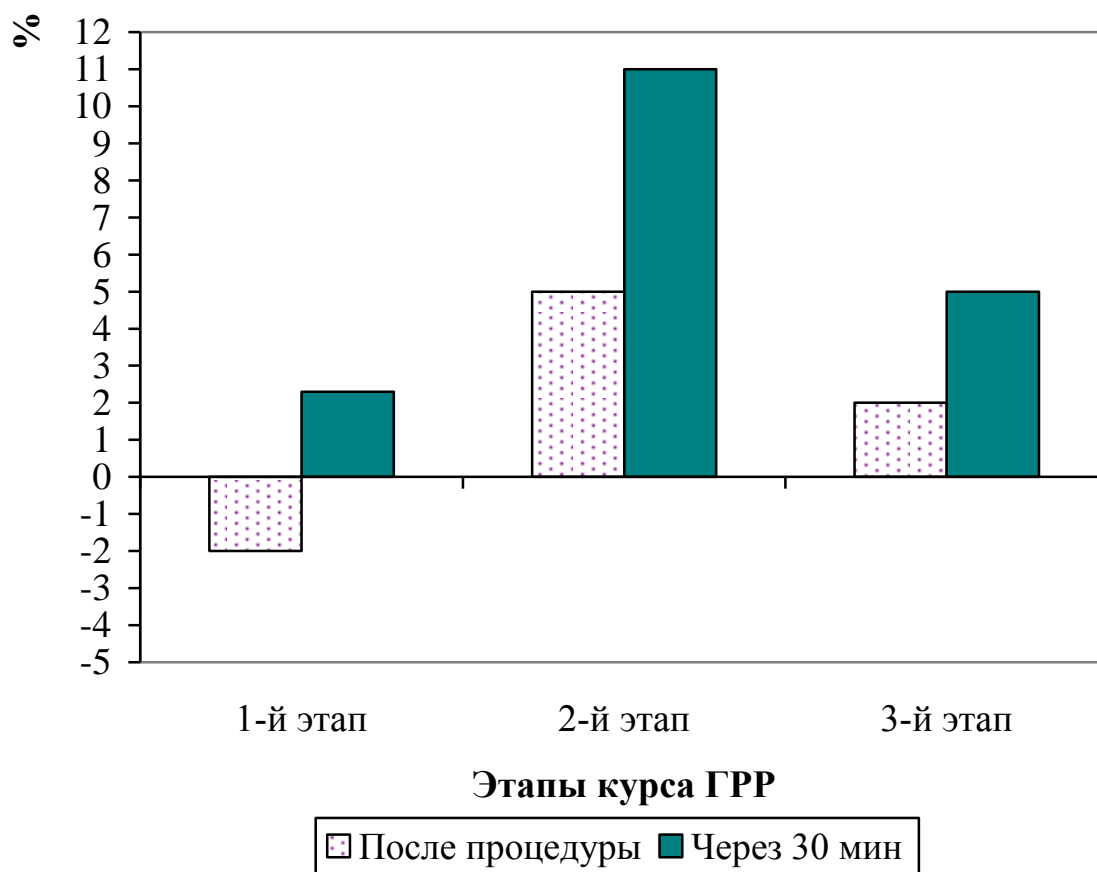


Рис. 8. Реактивность пиковой объемной скорости выдоха больных БА (n=56) в ответ на проведение процедур ГРР (в % по сравнению с уровнем перед началом соответствующих процедур)

По мере продолжения курса баротерапии отмечены следующие закономерности. Уже к середине цикла непосредственное влияние процедуры на уровень ПОС изменило «знак»: непосредственным результатом баровоздействий явились тенденции к повышению показателя по сравнению с исходным (до процедуры) состоянием. При этом прирост ПОС в среднем составил 5-6% и был близок к статистически значимому ($p=0,07$). Кроме этого, пикфлоуметрические исследования, проведенные через 30 мин после процедур у большинства пациентов выявили дальнейшее повышение ПОС, которое в среднем по группе составило уже 11% и было статистически достоверным ($p=0,043$). Характерно, что зафиксированные на данном этапе наблюдения значения ПОС,

определенные как непосредственно после выхода пациентов из барокамеры, так и после получасового отдыха, оказались статистически значимыми по сравнению с аналогичными показателями после начальных процедур.

Заключительные исследования показали, что зафиксированные к середине курса ГРР благоприятные изменения в состоянии внешнего дыхания обследованных больных имели тенденцию к нарастанию. В частности, отмечено, что по сравнению с 1-м этапом обследования средние значения ПОС перед началом процедур высоко достоверно ($p=0,002$) увеличились (примерно на 22%). Подобные тенденции имели место и у показателей, определяемых после выхода из барокамеры: ПОС выдоха после окончания заключительных процедур повысились по сравнению с началом курса ГРР в среднем на 27 - 28% ($p<0,001$). При этом положительные изменения ПОС, обусловленные непосредственным влиянием процедур, на последнем этапе наблюдения составили около +3-5%, хотя и были статистически не значимыми.

Таким образом, проанализировав непосредственное влияние курса ГРР на состояние вентиляторной функции легких, можно заключить, что умеренные негативные сдвиги данной функции в начале курса лечения постепенно нивелировались и сменились обратными реакциями. Причиной таких волнообразных изменений, на наш взгляд, является запуск в организме пациентов адаптационных механизмов, направленных на компенсацию внешних респираторных воздействий. Итогом «включения» этих механизмов явилось состояние ранней адаптированности, что проявилось, в частности, в оптимизации как состояния ФВД, так и ее реактивности на возмущающее (гипероксически-гиперкапническое) воздействие.

Подтверждение данному заключению было получено после анализа динамики показателей системного кровообращения, фиксируемых на аналогичных этапах курса ГРР и в тех же периодах проведения процедур.

Учитывая схожую направленность сдвигов различных гемодинамических показателей, для удобства восприятия информации в табл. 7 представлены лишь интегральные показатели состояния системного кровообращения.

Таблица 7

Показатели системного кровообращения больных БА в процессе курса ГРР (n=27, M±σ)

Этап обследования	Период обследования	Минутный объем крови (л/мин.)	Среднединамическое АД (мм рт. ст.)
1-й этап (начало курса)	До процедуры	5,42±0,12	108±8
	После процедуры	5,68±0,14 P=0,037	118±6 P=0,032
	Через 30 мин	5,50±0,13	109±4
2-й этап (середина курса)	До процедуры	5,38±0,11	106±5
	После процедуры	5,49±0,12 P=0,044 p1-2=0,052	115±6 P=0,045
	Через 30 мин	5,40±0,13	108±6
3-й этап (окончание курса)	До процедуры	5,31±0,12	104±5
	После процедуры	5,42±0,12 P=0,054 p1-3=0,017	109±6 P=0,05 p1-3=0,014
	Через 30 мин	5,35±0,13 p1-3=0,023	104±6 p1-3=0,041

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между периодами обследования (до и после соответствующей процедуры); p1-2, p1-3 – между этапами обследования (1-2-м, 1-3-м, соответственно).

Данные показатели удалось в полном объеме зарегистрировать лишь у части пациентов (27 человек, 12 женщин и 15 мужчин, возраст 28-40 лет) основной группы, что, однако, снизило репрезентативность выборки незначительно. Как следует из представленных результатов, проведение процедур ГРР сопровождалось компенсаторной стимуляцией гемодинамики, связанной, как известно, со специфическим рефлекторным влиянием гиперкапнического стимула. Данная реакция реализуется через активацию симпатoadренальной системы и приводит к повышению активности сердечной деятельности и тонуса периферических сосудов. Аналогичные данные были представлены нами ранее и обсуждены при описании влияния процедур ГРР на организм испытуемых-добровольцев

(глава 3). При этом, возможно, «симптомиметическая» реакция организма как непосредственный ответ на барометрические воздействия является одним из патогенетических механизмов благоприятного влияния данного метода на бронхиальную проводимость у больных БА. При этом, несмотря на постепенное снижение выраженности данной реакции, связанное с развитием адаптивных сдвигов в организме пациентов, ее направленность оставалась неизменной на протяжении всего цикла.

Важным моментом, выявленным при проведении исследований гемодинамики больных БА, оказалось постепенное снижение не только реактивности показателей деятельности системы кровообращения в ответ на возмущающий фактор, но и уровня ее функционирования в обычных условиях дыхания. Данный факт особенно важен для тех пациентов, у которых имели место гиперкинетические тенденции в состоянии системного кровообращения. Подобные гемодинамические эффекты гиперкапнических тренировок отмечали и другие авторы [33, 37, 57].

Подводя краткий итог изложенным в данном разделе результатам исследования, следует подчеркнуть, что разработанный порядок и режим проведения процедур ГРР у выбранной категории больных, приводя к выраженной стимуляции систем внешнего дыхания и кровообращения, у большинства пациентов не сопровождалась выходом показателей за допустимые пределы. Однако такие негативные реакции, на наш взгляд, возможны в случае назначения курса ГРР больным с более тяжелым течением БА, сопутствующими заболеваниями системы кровообращения поздних стадий, что диктует необходимость тщательного отбора больных при назначении данного варианта лечения, а также проведения дальнейших исследований.

4.2. Клиническая оценка эффективности лечения с использованием курса гипербарической респирации у больных БА

В данном разделе работы будут представлены данные, отражающие эффективность сравниваемых вариантов лечения (непосредственно на этапе их окончания) у больных основной и контрольной групп.

Показатели выраженности специфических клинических проявлений дыхательных расстройств у обследованных больных БА представлены в табл. 8.

Таблица 8

Клинико-функциональные показатели больных БА основной (n=56) и контрольной (n=32) групп в процессе проведенного лечения (M±σ)

Показатель, единицы измерения	Этап обследования Группа			
	Исходное состояние		Окончание лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Одышка, баллы	3,71±0,85	3,75±0,98	1,48±0,16	1,88±0,20 Рог-кг=0,024
Приступы удушья, баллы	2,78±0,52	2,74±0,54	1,49±0,21	2,09±0,25 Рог-кг=0,016
Кашель, баллы	3,42±0,75	3,38±0,71	1,92±0,26	2,32±0,19 Рог-кг=0,036
Отхождение мокроты, баллы	3,77±0,92	3,61±0,84	2,04±0,54	2,44±0,39 Рог-кг=0,049
Стеснение в грудной клетке, баллы	3,84±0,84	3,77±0,89	1,79±0,31	1,99±0,22 Рог-кг=0,033
Ночные симптомы, баллы	3,30±0,69	3,24±0,71	2,02±0,35	2,08±0,45
Сумма симптомов, баллы	20,82±0,81	20,46±0,98	10,64±0,45	12,90±0,64 Рог-кг=0,013
Прием β2-агонистов короткого действия, ингаляции/сутки	3,29±1,25	2,98±0,93	1,02±0,36	1,39±0,29 Рог-кг=0,046

Примечание: различия показателей по сравнению с исходным уровнем статистически значимы (p не более 0,01); уровень достоверности различий показателей между группами - Рог-кг.

Как следует из анализа представленных данных, исходная субъективная выраженность дыхательных расстройств в обеих группах больных находилась в диапазоне 2,73-3,84 баллов (средние суммы в

группах сравнения около 20 баллов при максимальных 30), достоверных межгрупповых различий не отмечалось. Выявленная интенсивность субъективных признаков дыхательных нарушений наряду с относительно высоким средним числом используемых пациентами ингаляций симпатомиметиков (около 3 ингаляций/сутки) свидетельствовали о наличии «постоянных изменений ФВД легкой степени выраженности» у большинства обследованных больных. Следовательно, несмотря на достаточно длительный период предшествующего интенсивного лечения (7-10 дней), у большинства обследованных больных на момент начала наблюдения отмечались остаточные явления обострения БА, что послужило основанием рассматривать данный период как фазу «нестойкой ремиссии» или «затухающего обострения заболевания».

Результаты повторного обследования (то есть спустя 20-25 дней после начала комплексного лечения) показали, что у больных сравниваемых групп отмечалось высоко статистически значимое снижение всех рассмотренных показателей, что расценивалось нами как свидетельство явного улучшения субъективного статуса больных и переходе заболевания в стадию ремиссии. При этом у пациентов обеих групп значения показателей субъективной выраженности дыхательных нарушений «сместились» в зоны «отсутствие признака - непостоянные и крайне незначительные изменения».

Сравнение результатов проведенного лечения в выделенных группах пациентов показало, что степень снижения негативной субъективной симптоматики оказалась статистически значимо большей в основной группе больных (рис. 9)

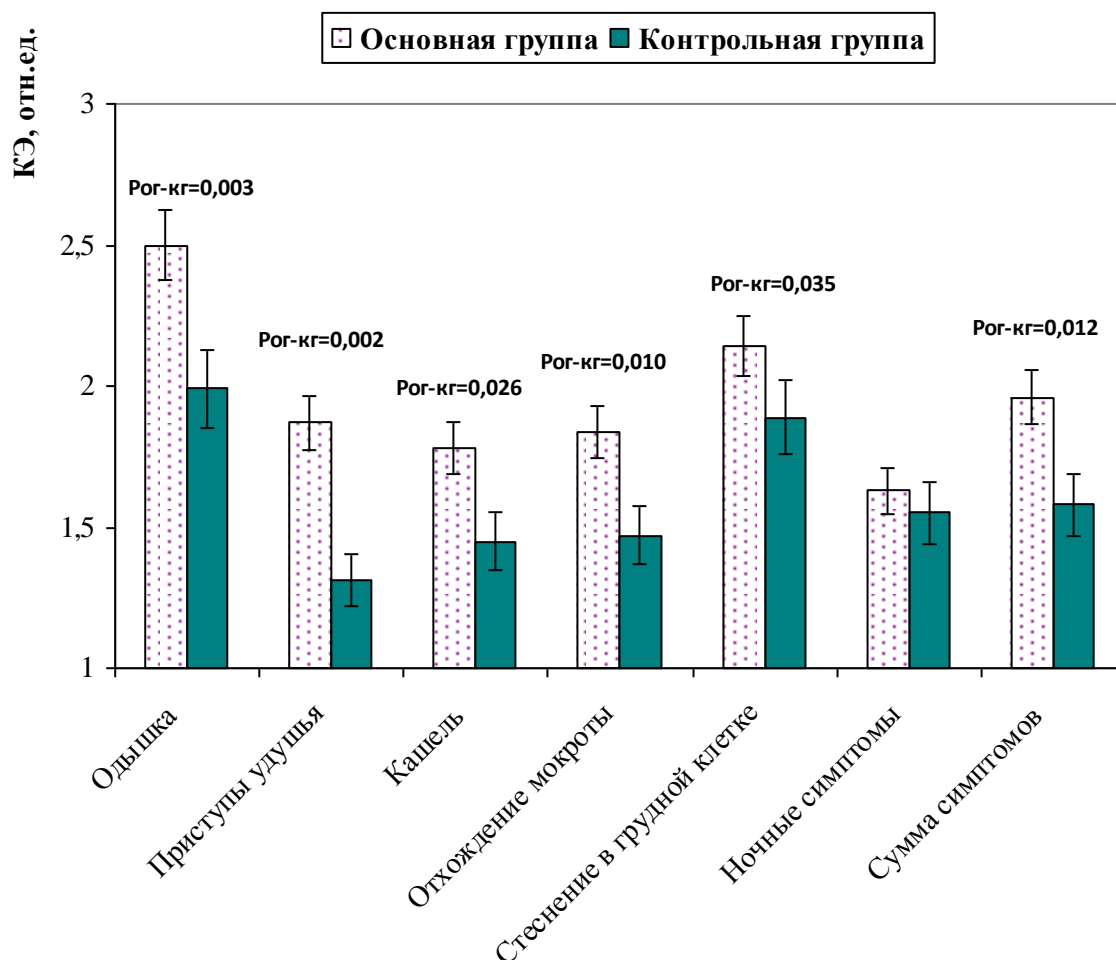


Рис. 9. Коэффициент эффективности проведенного лечения больных БА основной (n=56) и контрольной (n=32) групп (M±σ)

Примечание: уровень статистической значимости различий P-критерий – между сравниваемыми группами.

О более высокой эффективности лечения у больных ОГ свидетельствовали статистически значимые различия КЭ в отношении выраженности одышки, приступов удушья, кашля, отхождения мокроты, стеснения в груди. При этом у большинства пациентов основной группы коэффициент эффективности терапии в отношении суммарной выраженности рассмотренных симптомов составил около 2 отн. ед., что следует рассматривать как «значительное улучшение» состояния [118]. В контрольной группе аналогичный коэффициент находился на уровне около 1,5 отн. ед., попадая в категорию «улучшение» состояния. Следовательно, включение в состав комплексной терапии обострения БА курса ГРП дает

возможность лечащим врачам добиться не просто оптимизации функционального состояния больных, но достичь качественно лучшей степени успешности терапии.

Следует заметить, что эффективность ГРР в оптимизации субъективного статуса обследованных больных была более выражена у пациентов относительно молодого возраста с легким течением заболевания и не зависела от клинико-патогенетического варианта БА. В контрольной группе возрастных различий по степени успешности терапии не отмечено, эффективность лечения зависела, главным образом, от тяжести течения заболевания.

Анализ динамики объективных показателей выраженности бронхиальной обструкции и других клинических проявлений заболевания в сравниваемых группах, в целом, подтвердил сформулированные выше заключения.

Результаты спирографии пациентов, принявших участие в наших обследованиях, представлены в табл. 9 и 10. Учитывая существенные различия в исходном уровне и динамике исследованных параметров в зависимости от тяжести течения БА, полученные данные представлены по подгруппам больных (с легким и среднетяжелым течением). Поскольку в обеих подгруппах пациентов данные не подчинялись закону нормального распределения (уровень значимости коэффициента Шапиро-Уилкса менее 0,01), результаты представлены в виде Me (Q25; Q75).

Анализ полученных результатов показал, что уровень ЖЕЛ, ОФВ₁ и индекс Тиффно у большей части пациентов с легким течением БА были умеренно пониженными, находясь в пределах «условной нормы». Данный факт является признаком нарушения проводимости дыхательных путей легкой степени выраженности и свидетельствует о неполной стабилизации состояния функции внешнего дыхания у пациентов, несмотря на проводимую интенсивную терапию обострения заболевания. При этом, как и следовало ожидать, у большинства лиц со среднетяжелым течением БА

аналогичные параметры ФВД оказались на значительно более низком уровне, соответствуя рангу «умеренных нарушений» вентиляции легких.

Таблица 9

Результаты спирографии больных БА [Ме; (Q25; Q75)] с легким течением заболевания основной (n=36) и контрольной (n=19) групп в динамике наблюдения (в % от должных значений)

Показатель	Этап обследования Группа			
	Исходное состояние		Окончание лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
ЖЕЛ	78 (74; 79)	79 (75; 80)	90 (87; 94) P<0,013	85 (80; 89) P=0,003 Рог-кг=0,048
ОФВ ₁	70 (68; 71)	71 (67; 74)	88 (80; 92) P<0,001	80 (75; 85) P=0,034 Рог-кг=0,042
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	70 (68; 71)	70 (65; 71)	83 (75; 83) P=0,002	75 (70; 79) P=0,013 Рог-кг=0,015
ПОС _{выд}	64 (61; 64)	64 (60; 67)	77 (75; 77) P<0,012	71 (70; 75) P=0,033 Рог-кг=0,035
МОС ₂₅	63 (60; 67)	64 (62; 71)	77 (78; 82) P=0,015	74 (74; 82) P=0,023
МОС ₅₀	60 (55; 64)	62 (57; 66)	75 (72; 80) P=0,002	70 (67; 73) P=0,009 Рог-кг=0,050
МОС ₇₅	44 (42; 47)	45 (42; 49)	59 (53; 60) P=0,031	51 (49; 53) P=0,043 Рог-кг=0,048
СОС ₂₅₋₇₅	52 (45; 57)	54 (47; 58)	70 (59; 73) P=0,019	66 (57; 68) P=0,035 Рог-кг=0,045

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между этапами обследования (до и после лечения); Рог-кг – между сравниваемыми группами.

Результаты спирографии больных БА [Ме; (Q25; Q75)] со среднетяжелым течением заболевания основной (n=20) и контрольной (n=13) групп в динамике наблюдения (в % от должных значений)

Показатель	Этап обследования Группа			
	Исходное состояние		Окончание лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
ЖЕЛ	62 (54; 65)	64 (57; 65)	78 (74; 83) P<0,001	71 (69; 71) P=0,016 Рог-кг=0,032
ОФВ ₁	51 (48; 53)	53 (49; 55)	69 (66; 73) P<0,001	63 (59; 63) P=0,003 Рог-кг=0,043
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	52 (49; 55)	55 (50; 56)	65 (62; 73) P<0,001	60 (57; 65) P=0,002 Рог-кг=0,039
ПОС _{выд}	42 (39; 43)	43 (41; 45)	65 (60; 67) P<0,001	55 (55; 58) P<0,001 Рог-кг=0,022
МОС ₂₅	34 (34; 38)	35 (33; 37)	43 (38; 44) P=0,003	38 (36; 39) P=0,035 Рог-кг=0,039
МОС ₅₀	36 (35; 39)	36 (33; 41)	42 (39; 44) P=0,026	40 (37; 40) P=0,050
МОС ₇₅	29 (26; 33)	33 (26; 35)	40 (39; 44) P=0,003	36 (33; 39) P=0,022 Рог-кг=0,049
СОС ₂₅₋₇₅	34 (30; 37)	33 (31; 36)	42 (42; 44) P=0,011	38 (37; 40) P=0,025 Рог-кг=0,045

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между этапами обследования (до и после лечения); Рог-кг – между сравниваемыми группами.

Со стороны скоростных параметров дыхательного цикла у больных БА при первичном обследовании выявлены более глубокие нарушения, напрямую зависящие от тяжести течения заболевания. Средняя пиковая объемная скорость выдоха у пациентов с легким течением БА выходила за рамки «условной нормы» и была в пределах так называемых «умеренных нарушений» легочной вентиляции (46-72% от должной ПОС_{выд}). Выраженные нарушения ФВД даже у больных с легким течением

заболевания отмечены также со стороны МОС выдыхаемого воздуха на разных стадиях выдоха. При этом значения МОС на начальных стадиях выдоха ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$), которые характеризуют проходимость крупных и средних бронхов, оказались в пределах «умеренных нарушений» (для $МОС_{25}$ границы «умеренных нарушений» примерно от 42 до 68% от должных значений, для $МОС_{50}$ – от 30 до 60%).

Еще более глубокие отклонения (у половины пациентов с легким течением заболевания находившиеся на уровне 42-49% от должных значений, у $1/4$ - менее 42%) отмечены для мгновенной скорости конечной стадии выдоха – $МОС_{75}$, характеризующей, как известно, проходимость мелких бронхов и бронхиол. В связи с этим результирующая объемная скорость у больных с легким течением астмы также была снижена и находилась у большинства пациентов ниже зоны «условной нормы» (пределы этого диапазона для СОС – 57-74% от должных значений).

Скоростные показатели легочной вентиляции у больных со среднетяжелым течением заболевания закономерно находились на еще более низком уровне, чем у пациентов с легким течением астмы. Наиболее выраженными негативные отклонения мгновенных скоростей воздушного потока оказались со стороны $МОС_{75}$ (у $3/4$ пациентов значения показателя находились на уровне менее 39% от должных величин, причем у $1/4$ - менее 26%), что рекомендуется расценивать как «значительные нарушения альвеолярной вентиляции».

Следовательно, проведенная в исходном состоянии у пациентов основной и контрольной групп спирография выявила наличие нарушений легочной вентиляции, зависящих от тяжести течения патологического процесса, которые полностью не были купированы проводимой медикаментозной терапией, несмотря на значительную ее интенсивность.

Спирографические обследования, проведенные после окончания лечения, показали, что у всех больных ОГ и КГ имела место позитивная динамика исследуемых параметров ФВД той или иной степени

выраженности по сравнению с первичным обследованием. Свидетельством положительного влияния проведенных вариантов лечения явились статистически значимые изменения практически всех исследованных показателей в обеих группах пациентов как при легком, так и при среднетяжелом течении заболевания. При этом у больных с легкой формой течения БА большинство исследованных параметров на момент повторного обследования либо достигали диапазона нормальных значений, либо находились в рамках «условной нормы». У большинства пациентов со среднетяжелым течением БА объемно-скоростные показатели дыхательного цикла сместились в зоны «условных норм» и стабилизировались.

Учитывая также результаты приведенных ранее клинико-функциональных обследований, у всех больных на момент окончания лечения зафиксирована стабилизация состояния и переход БА в стадию ремиссии. Улучшение легочной вентиляции и субъективного самочувствия у больных обеих групп позволило существенно уменьшить интенсивность бронхолитической терапии у всех пациентов, определить индивидуальные программы поддерживающего лечения и у многих больных добиться контроля заболевания (см. ниже).

Однако сравнительный анализ успешности использованных вариантов лечения показал, что у пациентов основной группы выраженность достигнутых позитивных эффектов лечения в отношении состояния ФВД была достоверной большей. Так, при легком течении заболевания прирост показателей ЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно у большинства пациентов ОГ составил около 20-30% от фонового уровня. У больных КГ степень прироста указанных параметров была существенно меньшей – примерно 10-20%, что проявилось в наличии межгрупповых различий ($P_{ог-кг}=0,039-0,043$). При среднетяжелых формах БА у больных ОГ увеличение показателей ЖЕЛ, ОФВ₁ и индекса Тиффно составляло в большинстве случаев 25-30%, в КГ – 11-18% ($P_{ог-кг}=0,032-0,043$).

Более выраженная положительная динамика в результате проведенной терапии у пациентов ОГ отмечена также со стороны показателей, характеризующих объемную скорость выдоха (ПОС, СОС₂₅₋₇₅, МОС₂₅, МОС₅₀). В частности, при обоих вариантах течения БА в ОГ уровень этих параметров у большинства больных повысился примерно на 20-25% от фонового уровня, в КГ – на 15-18% ($P_{\text{ОГ-КГ}}=0,022-0,050$).

Как указывалось в главе 2, в качестве дополнительного метода диагностики состояния бронхиальной проводимости была использована стандартизированная проба с бронхолитиком, проведенная выборочно у больных сравниваемых групп на контрольных этапах наблюдения. На рис. 10 показаны результаты проведенных исследований в виде относительного прироста ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика у больных ОГ и КГ.

Как следует из представленных данных, при первичном обследовании у больных БА зафиксирован прирост ОФВ₁ в ответ на ингаляцию адrenomиметика. В ОГ увеличение показателя находилось в диапазоне $21\pm 3\%$, в КГ - $20\pm 4\%$, что рассматривается как положительная реакция и свидетельствует о повышенной лабильности бронхиальной обструкции, характерной для дестабилизации состояния больных БА. На этапе первичного обследования значимых межгрупповых различий не выявлено.

После проведенного лечения реактивность ОФВ₁ на применение бронхолитика существенно снизилась: в ОГ до $12\pm 3\%$ ($p < 0,001$), в КГ до $17\pm 3\%$. Неравномерность снижения показателя в группах сравнения, свидетельствующая о лучшей эффективности примененного варианта комплексной терапии в основной группе больных, была подтверждена статистически: на момент повторного обследования зафиксированы достоверные межгрупповые различия по рассматриваемому параметру ($p=0,032$).

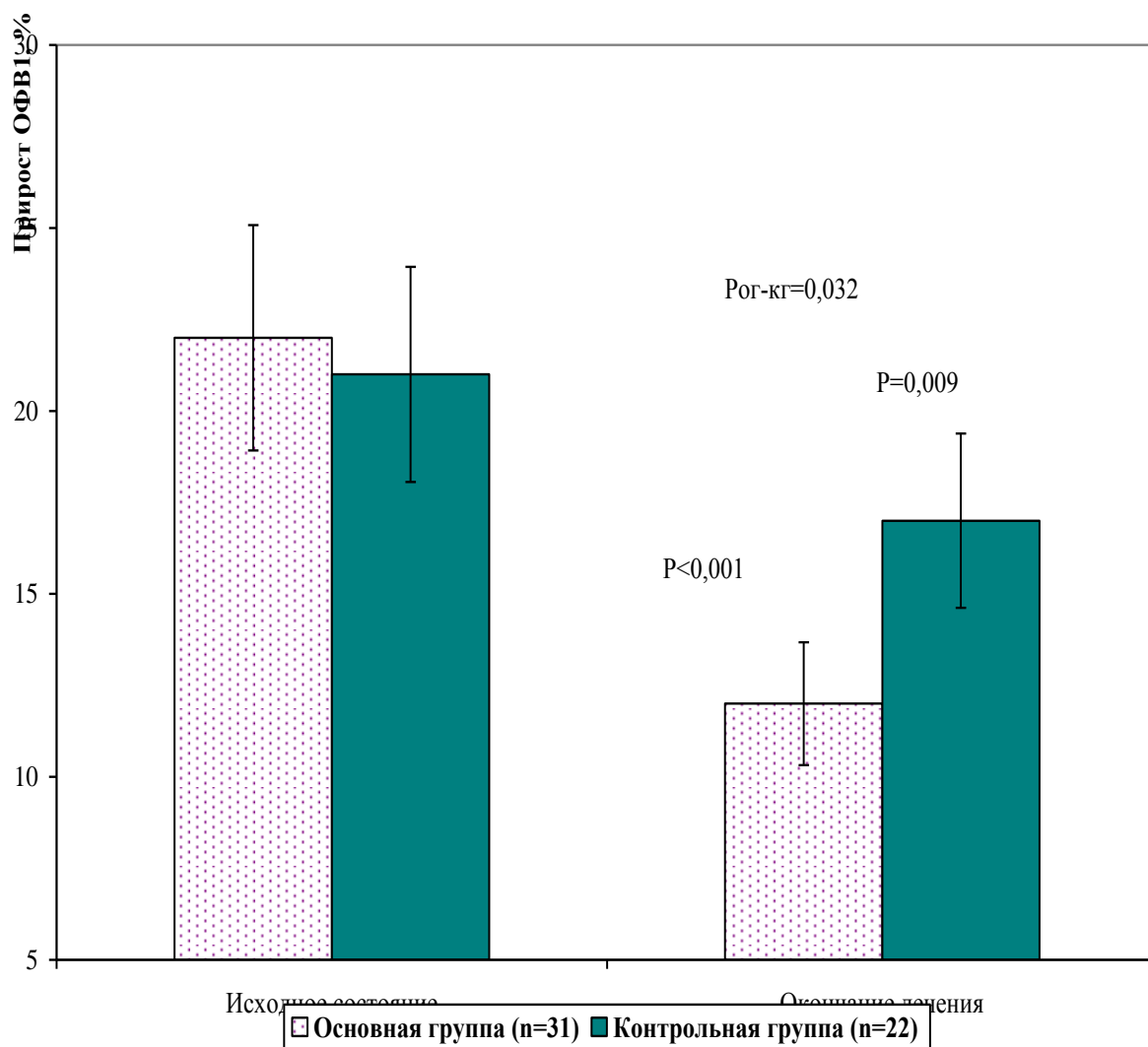


Рис. 10. Результаты выполнения проб с бронхолитиком у больных БА основной и контрольной групп на этапах наблюдения ($M \pm \sigma$)

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между этапами обследования (до и после лечения); $P_{ог-кг}$ – между сравниваемыми группами.

Учитывая полученные результаты динамических спирографических исследований, можно заключить, что применение апробированного метода ГРР является эффективным средством повышения успешности лечения больных БА в отношении купирования дыхательных расстройств. Учитывая специфические механизмы сочетанного действия гипероксии-гиперкапнии в сочетании с дополнительным сопротивлением выдоху, назначение ГРР при дестабилизации функционального состояния больных БА целесообразно после купирования обострения заболевания, «перехода» его течения в фазу нестойкой ремиссии.

Как известно, одним из ключевых звеньев патогенеза БА, особенно при атопическом клиническом варианте, является первичная или вторичная глюкокортикоидная недостаточность [131, 140, 185]. На предварительных этапах исследования нами было выявлено, что гипероксически-гиперкапнические воздействия в выбранном режиме приводят к стимуляции компенсаторных стресс-реализующих механизмов в том числе, по всей видимости, и за счет увеличения синтеза универсальных стрессоров, к которым относятся глюкокортикоидные гормоны. Учитывая важность данного механизма для больных БА, были проведены выборочные исследования по оценке уровня кортизола в крови пациентов сравниваемых групп на выбранных этапах наблюдения (рис. 11).

Как видно из представленной диаграммы, у обследованных выборок больных уровень гормона, определенный при первичном обследовании (в утренние часы) находился в пределах 325 – 398 нмоль/л, что свидетельствовало об умеренно выраженной глюкокортикоидной недостаточности у пациентов сравниваемых групп.

Проведенное лечение приводило к стимуляции выработки кортизола, о чем свидетельствовало повышение его концентрации в крови пациентов. У лиц основной группы диапазон значений показателя на момент окончания лечения составил 340-428 нмоль/л и был высоко статистически значимо выше исходного уровня ($p < 0,001$). В контрольной группе разброс значений концентрации кортизола при повторном обследовании составил 329 – 402 нмоль/л ($p = 0,051$). Указанное несоответствие в выработке данного гормона в группах сравнения было статистически значимым (Рог-кг=0,012).

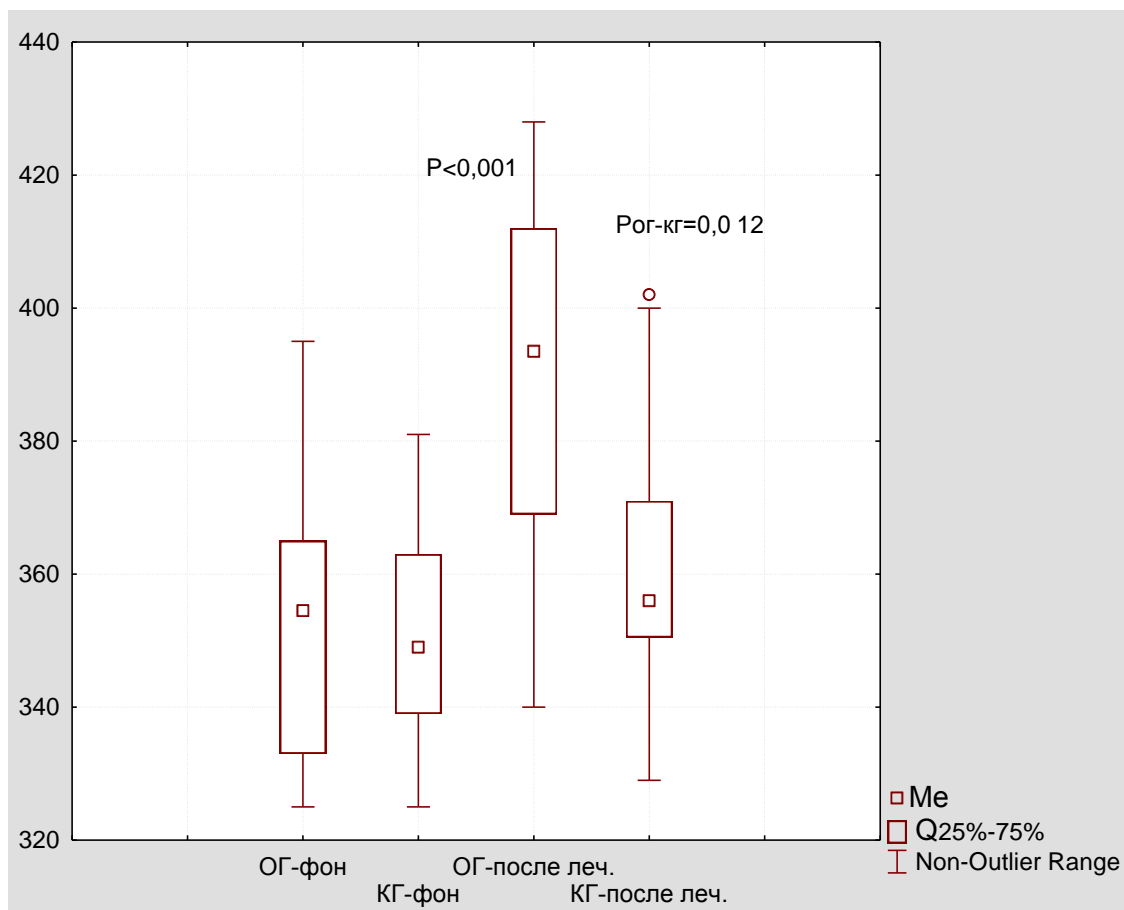


Рис. 11. Динамика уровня кортизола (нмоль/л) у больных основной (n=18) контрольной (n=12) на этапах наблюдения

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между этапами обследования (до и после лечения); Rog-кг – между сравниваемыми группами.

Известно, что нарушения гормонального фона считаются одним из наиболее трудно поддающихся коррекции звеньев патогенеза заболевания, поскольку больной БА порой вынужден в течение всей жизни пользоваться глюкокортикоидными препаратами (как в виде ингаляций, так и системными кортикостероидами). А это по механизму отрицательной обратной связи сопровождается дефицитом синтеза собственных гормонов коры надпочечников [131, 140].

Учитывая данный факт, полученное в нашем исследовании достоверное увеличение уровня кортизола в крови у пациентов основной группы уже к моменту окончания лечения можно рассматривать как один из наиболее значимых механизмов благоприятного влияния метода ГРР на функциональное состояние больных БА. По нашему мнению, полученные

данные убедительно свидетельствуют о целесообразности использования интегративных, немедикаментозных методов, обладающих умеренным стресс-реализующим эффектом, в комплексном патогенетическом лечении БА. К таким методам, вне сомнения, можно отнести ГРР в предложенном нами режиме.

Важным звеном в патогенезе различных форм БА, как известно, является гиперсенсibilизация организма, зачастую выступающая в качестве пускового механизма к развитию заболевания [4, 140, 172]. Учитывая данные ряда авторов, выявивших наличие иммуномодулирующих эффектов в организме здоровых лиц и различных категорий больных при воздействии разнообразных внешних физических факторов [21, 33, 36, 44, 57, 66, 135], мы провели диагностику состояния механизмов клеточного и гуморального иммунитета у больных БА, принявших участие в данном исследовании.

Одним из универсальных маркеров избыточной активности механизмов гуморального иммунитета у больных БА, как известно, является уровень общего IgE [131]. При этом изменения данного показателя в процессе лечения рассматриваются как важный критерий его эффективности.

Динамика показателя в выборках больных сравниваемых групп представлена на рис. 12.

Как следует из представленных данных, исходное состояние обследованных больных характеризовалось существенным повышением IgE по сравнению с нормальными значениями, характерными для здоровых лиц. Данный факт был связан с тем, что у большинства больных БА, принявших участие в наших исследованиях, в генезе заболевания отмечались признаки атопического компонента различной степени выраженности. Следует также учесть, что первичное обследование проводилось в период обострения заболевания, когда зачастую имеет

место значительное повышение концентрации общего и специфического иммуноглобулина Е в крови [151].

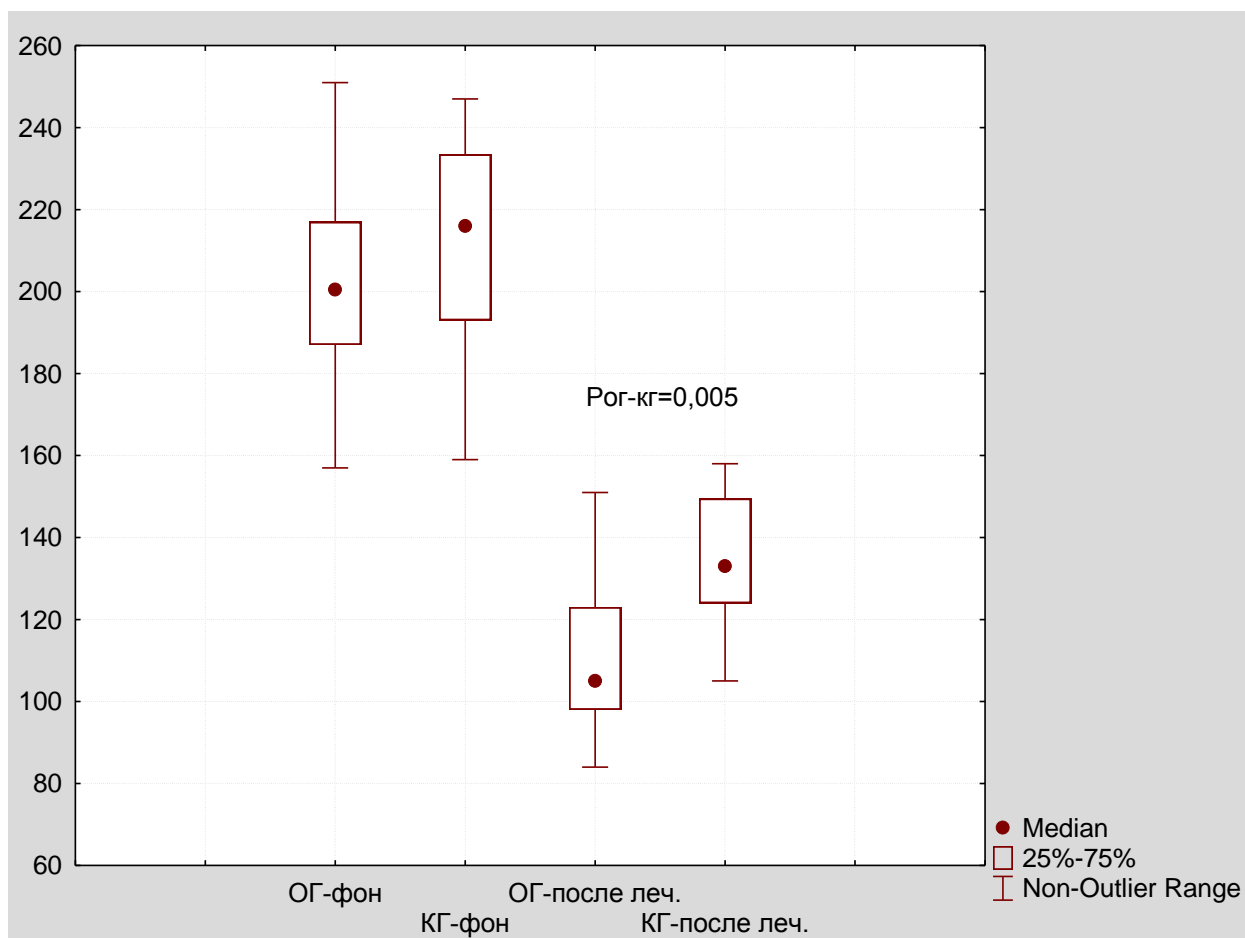


Рис. 12. Динамика концентрации общего иммуноглобулина Е (кЕ/л) в сыворотке крови больных БА основной (n=32) и контрольной (n=20) групп

Примечание: различия по сравнению с исходным уровнем значимы в обеих группах ($p < 0,001$); уровень значимости различий между сравниваемыми группами - Рог-кг.

Исследования, проведенные после окончания лечения, показали наличие выраженного и высоко достоверного ($p < 0,001$) снижения IgE в сыворотке крови всех обследованных больных, свидетельствующего о тенденциях к нивелированию гиперсенсibilизации организма и являющегося, как указывалось выше, одним из признаков улучшения функционального состояния больных. При этом степень снижения концентрации IgE была существенно большей в основной группе

пациентов, чем в контроле ($p=0,005$), что позволяет сформулировать предварительное заключение о благоприятном влиянии использованных циклических респираторных воздействий на состояние антигенно-структурного гомеостаза организма. О подобных эффектах воздействия гипоксических и гипоксически-гиперкапнических тренировок сообщается рядом авторов [28, 33, 36, 68, 70]. Наличие гипосенсибилизирующего влияния на организм искусственной адаптации к гипероксии-гиперкапнии у соматических больных показано нами впервые.

Таким образом, применение в лечении больных БА немедикаментозного метода, основанного на использовании ГРР, сопровождается снижением гипериммунных реакций, нормализации функциональной активности наиболее «агрессивных» элементов данной системы. По нашему предположению, выявленный эффект метода ГРР является неспецифическим, сопровождающим процесс адаптации к данным воздействиям и направленным на оптимизацию функционирования механизмов резистентности как к действующему фактору, так и к другим воздействиям.

Представленные выше факты, на наш взгляд, позволяют считать апробированный метод ГРР эффективным и безопасным способом немедикаментозной патогенетической коррекции отклонений иммунного статуса больных БА.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ влияния проводимых вариантов лечения больных БА на состояние их психических качеств.

Как указывалось ранее, по мнению ведущих отечественных и зарубежных терапевтов, психиатров, медицинских психологов и психофизиологов, бронхиальная астма часто сопровождается выраженными нарушениями психического состояния больных. Выделен даже клинико-патогенетический вариант течения БА, когда одним из

ведущих триггеров заболевания являются различные психические реакции (так называемый, «нейропсихический вариант»).

С одной стороны, личностные девиации, перенесенные стрессовые ситуации и психосоматические расстройства зачастую являются предрасполагающим фактором к усугублению у таких больных тяжести течения БА [24, 53, 165], с другой стороны, так называемые «нозогенные расстройства», сопровождающие БА, существенно влияют на течение заболевания, успешность проводимой терапии, длительность межрецидивных периодов [165, 212].

Важность данной проблемы для практической пульмонологии, на наш взгляд, не вызывает сомнений. Однако, несмотря на почти единое мнение большинства специалистов о необходимости проведения научных исследований с целью всестороннего рассмотрения данного вопроса, проблемы особенностей психического состояния больных БА, его динамики в процессе лечения, разработки мероприятий психофизиологической коррекции в комплексном лечении БА далеки от разрешения. Как указывалось ранее, практически единственным методом коррекции отклонений психологического статуса, широко распространенным у таких больных, являются различные психотропные препараты, применение которых по понятным причинам имеет существенные ограничения. Поэтому научный поиск и апробация эффективных немедикаментозных методов коррекции психических отклонений у больных БА является весьма актуальным направлением в совершенствовании качества оказания медицинской и психотерапевтической помощи таким пациентам.

Ранее указывалось, что в качестве методик интегральной оценки психоэмоционального состояния обследованных больных нами были выбраны лишь такие психодиагностические методики, при выполнении которых сводилось к минимуму сознательное искажение пациентом информации о состоянии исследуемых психических качеств. Более того, у

обследуемого больного даже не имелось возможности четко представлять назначения использованных тестовых заданий. Подобный подход позволял получить максимально объективную количественную информацию о состоянии психоэмоциональных качеств больных БА в динамике наблюдения. Используемые нами тесты имели достаточную валидность, которая, во-первых, была заявлена авторами методик, во-вторых, была проверена при тестировании больных БА и других пульмонологических больных в наших предварительных исследованиях.

Результаты оценки уровня эмоциональной регуляции (стрессоустойчивости), полученные с использованием соответствующей методики (ЭР), у больных сравниваемых групп представлены на рис. 13.

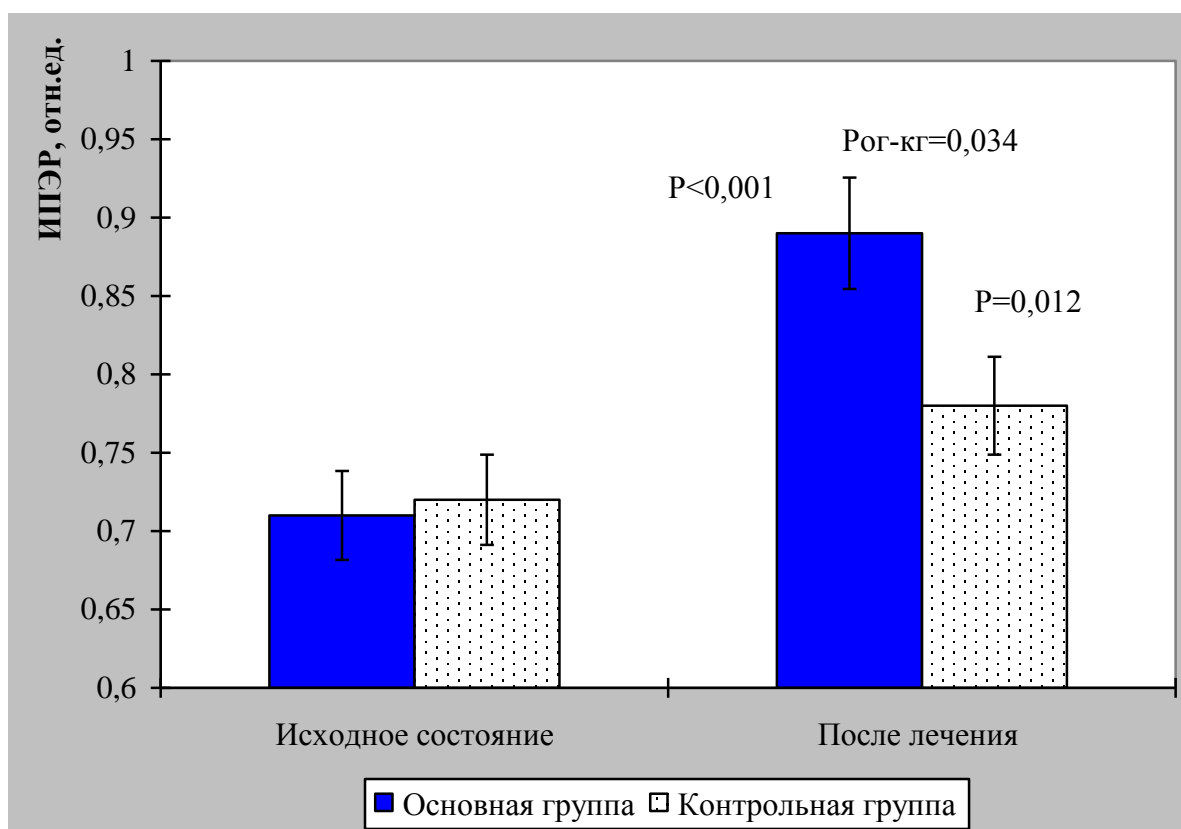


Рис. 13. Значения интегрального показателя эмоциональной регуляции больных БА основной (n=56) и контрольной (n=32) групп на этапах наблюдения (M±σ)

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между этапами обследования (до и после лечения); Rog-кг – между сравниваемыми группами.

Как показано на диаграмме, исходное состояние многих больных БА групп характеризовалось снижением способности к адекватной эмоциональной регуляции в стрессовых ситуациях, о чем свидетельствовали пониженные средние значения интегрального показателя эмоциональной регуляции, находившиеся на уровне 0,71-0,72 баллов, при норме более 0,85 отн. ед. [55], не различаясь между группами. Следовательно, для многих из наших пациентов характерным оказалось снижение нервно-психической устойчивости или поведенческой регуляции, что, как известно, является наиболее ярким проявлением психосоматических расстройств [17, 60, 210]. В целом, полученные данные подтвердили мнение о высокой частоте встречаемости подобных нарушений при БА [33, 131, 165].

В результате проведенной комплексной терапии в обеих группах определено статистически значимое увеличение показателя эмоциональной регуляции, достигшего диапазона нормальных значений. При этом степень и достоверность прироста ИПЭР оказались выше в основной группе больных.

Исходя из нашего практического опыта, показывающего насколько сложными и порой деструктивными являются отклонения психического статуса данной категории пациентов, выявленный эффект использованного варианта лечения трудно переоценить.

Известно, что одним из ведущих психических проявлений у больных с различной хронической патологией, в том числе и при БА [33, 165], являются ипохондрические акцентуации личности, проявляющиеся в демонстративном «уходе» пациента в болезнь, отсутствии возможности реальной оценки своего здоровья, контакта с лечащими врачами и социальным окружением, недоверие к проводимому лечению, что в большинстве случаев приводит к углублению патологических процессов в организме по механизму «порочного круга». При этом перечисленные

выше авторы указывают на то, что разрыв данного «круга», как правило, сопровождается существенным повышением общей успешности проводимой терапии.

Выраженность ипохондрических акцентуаций в психическом состоянии обследованных больных в процессе наблюдения была прослежена с использованием объективной психофизиологической методики – теста детекции изменений (см. главу 2).

Как показал анализ данных исходного состояния (рис. 14), у многих пациентов было выявлено существенное снижение ИИ, выходящее за пределы нормативных значений, что приводило к снижению среднегрупповых значений показателя до 0,65-0,71 отн. ед. Достоверных межгрупповых различий показателя на данном этапе исследования не зарегистрировано.

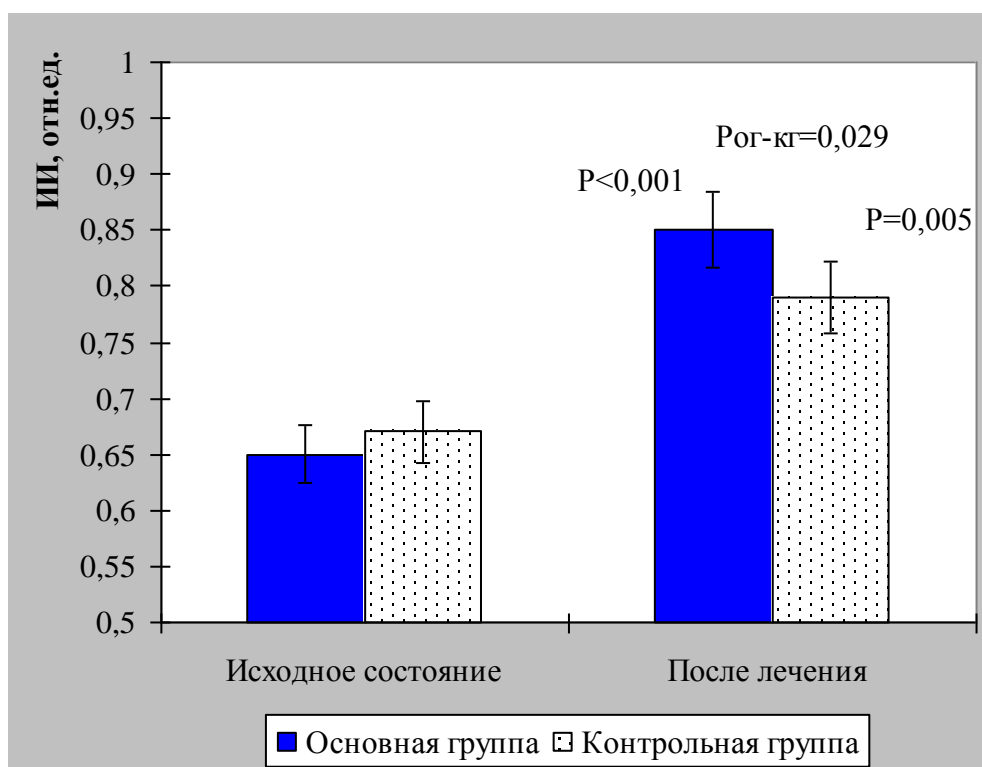


Рис. 14. Динамика индекса ипохондрии больных БА основной (n=56) и контрольной (n=32) групп на этапах наблюдения (M±σ)

Примечание: уровень статистической значимости различий P – между этапами обследования (до и после лечения); Rog-кг – между сравниваемыми группами.

В результате проведенного лечения у больных БА обеих групп отмечалось достоверное повышение средних значений ИИ, достигавшее диапазона «условно нормальных значений», что свидетельствовало о снижении ипохондрических акцентуаций. При этом достоверно лучшим эффектом лечения оказался у пациентов основной группы. Так, в этой группе прирост ИИ к концу лечебно-реабилитационного периода составил в среднем 26% по сравнению с исходным уровнем, в контрольной группе около 18% ($P_{ог-кг}=0,029$).

Следовательно, что включение в комплексную терапию курса ГРР является эффективным способом улучшения психоэмоционального состояния больных БА. Возможными механизмами этого феномена является непосредственное оптимизирующее действие циклической гипероксии-гиперкапнии на состояние высших центров соматической и вегетативной регуляции функций организма (как это было показано в главе 3), одним из проявлений которого является улучшение психоэмоционального состояния больных.

Кроме этого, нельзя исключить, что формирование под влиянием курса ГРР в организме пациентов адаптивных перестроек затрагивает, в том числе, и высшую нервную деятельность. О подобных явлениях сообщают и другие авторы, использовавшие в качестве физиопроцедур у здоровых лиц и различных категорий больных так называемые «адаптирующие» методы [9, 70, 135].

К другому вероятному механизму позитивного влияния курсов ГРР на психический статус больных БА следует отнести долговременные саногенные сдвиги метаболизма нейронов ассоциативной коры, их функционального потенциала, поскольку данные процессы являются одним из обязательных звеньев обеспечения процесса адаптации [87, 113]. Не меньшее значение могут иметь общеоздоравливающие эффекты сочетанного воздействия ГРР на организм пациентов, проявляющиеся в

оптимизации соматического статуса больных (как это было показано выше) и, естественно, благоприятно отражающиеся на состоянии психических качеств пациентов.

4.3. Оценка отдаленных эффектов использованных вариантов комплексной терапии у больных БА

Как указывалось ранее, в дизайн работы входило исследование влияния проведенных вариантов комплексной терапии на стойкость достигнутых в результате лечения позитивных ее эффектов. Для решения данной задачи выборка больных основной группы (44 человека) и все пациенты контрольной группы (36 человек) были нами обследованы в течение календарного года, следовавшего за проведенным курсом лечения. Остальные 12 пациентов основной группы выбыли из лонгитюдного обследования по объективным причинам, не связанным с состоянием их здоровья. Проведенные сравнения вновь сформированных групп по частоте патогенетических вариантов БА, степени тяжести заболевания, полу, возрасту, анамнестическим данным показали отсутствие достоверных межгрупповых различий по всем перечисленным признакам, что позволило нам в дальнейшем проводить корректный анализ регистрируемой информации.

Основными диагностическими инструментами, использованными на данном этапе работы, как указывалось в главе 2, явились тест-вопросник контроля за астмой; самостоятельная пикфлоуметрия; учет объема использования поддерживающей терапии (число ингаляций адреномиметиков); тест контроля качества жизни. Исследования с использованием данных методик проводились через каждые 3 месяца после окончания курсов лечения, то есть состояли из 4 последовательных этапов (рис. 15).

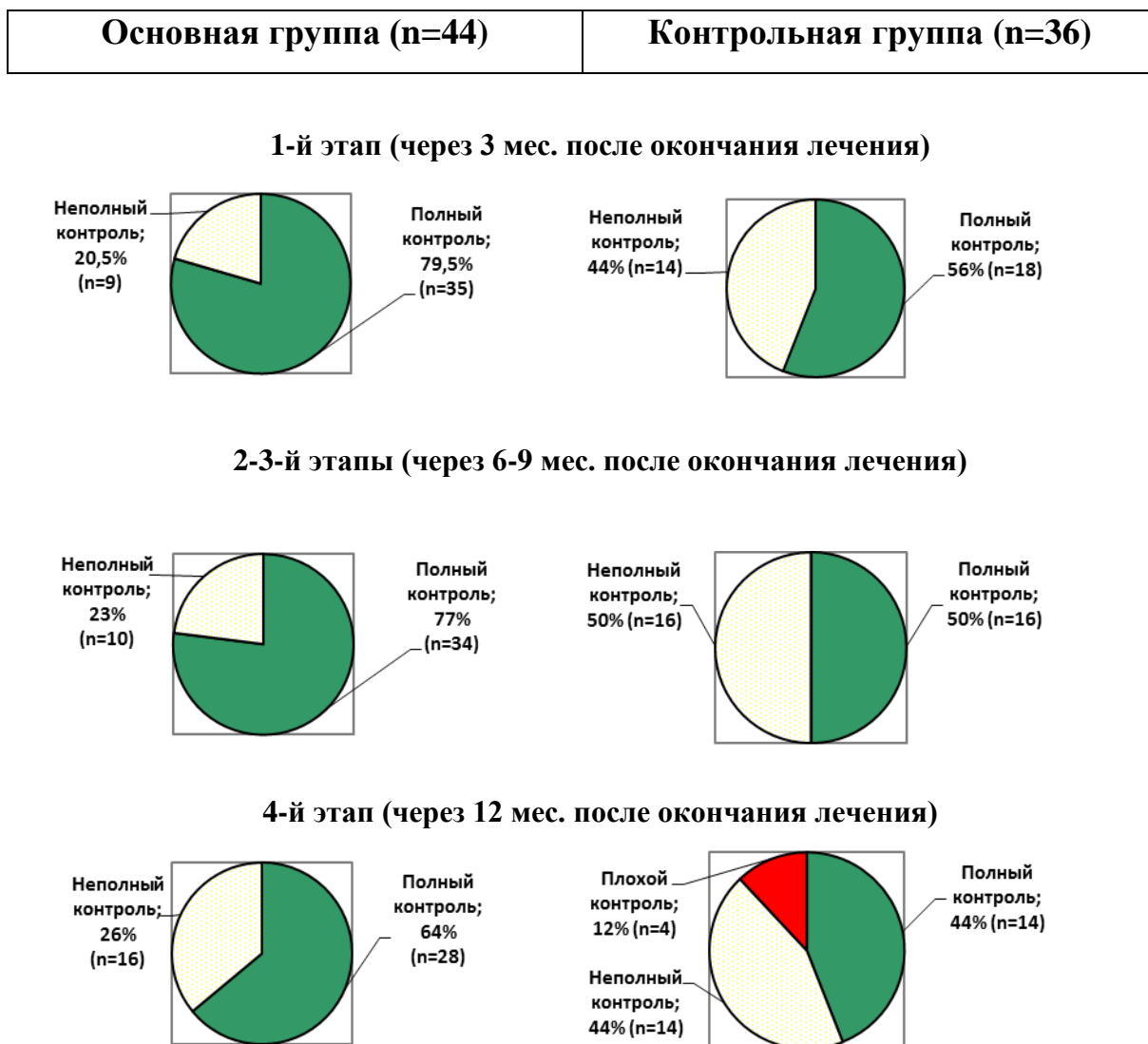


Рис. 15. Успешность контроля астмы у больных сравниваемых групп на этапах отдаленного периода наблюдения

Примечание. В связи с близкими результатами, полученными в обеих группах на 2-м и 3-м этапах исследования, эти результаты на рисунке объединены.

Как следует из представленных диаграмм, успешность контроля заболевания в сравниваемых группах пациентов оказалась различной на всех этапах отдаленного наблюдения. При этом в течение всего периода исследований контролировать заболевание лучше удавалось у пациентов основной группы. Так, уже через 3 мес. после окончания курсов лечения в ОГ число пациентов, у которых заболевание успешно контролировалось составило 79,5%, в контрольной группе – около 56%, при этом указанные

различия номинальных данных (по точному двустороннему критерию Фишера) оказались статистически значимыми ($p=0,043$).

Последующее наблюдение показало, что к 6-9-му мес., несмотря на снижение в обеих группах числа больных, у которых достигался полный контроль астмы, эти негативные тенденции оказались более выраженными в контрольной группе. Проведенный статистический анализ номинальных данных подтвердил это положение, поскольку уровень значимости межгрупповых различий по уровню контроля БА существенно повысился ($p=0,016$).

Что касается результатов финального обследования, то выявленные ранее тенденции в динамике качества контроля астмы в сравниваемых группах, в целом, сохранились. В ОГ заболевание успешно контролировалось у 64% больных (28 человек), причем среди этих лиц были пациенты как с легким, так и со среднетяжелым течением БА. Существенно худшая картина наблюдалась в группе сравнения. Контролировать астму к концу года наблюдения удавалось у 44% (14 человек) больных, у которых преимущественно диагностировалось легкое течение БА. При этом на данном этапе у 4 больных (12,5%) было зафиксировано существенное ухудшение степени контроля вплоть до признаков «плохого контроля» (суммарное число баллов по методике АСТ составляло 18-19). Различия по уровню контроля заболевания между сравниваемыми группами к данному этапу наблюдения еще более возросли ($p=0,002$).

Следовательно, проведенное лечение с использованием курса ГРР существенно повышает возможности к успешному контролю БА и предупреждению эпизодов стойкого ухудшения бронхиальной проводимости, что является, на наш взгляд, одним из наиболее значимых результатов данной работы.

Подтверждение данному выводу было получено при анализе результатов других методов исследования, в частности, - самостоятельной

пикфлоуметрии. На рис. 16 показаны результаты пикфлоуметрии, полученные больными сравниваемых групп в процессе наблюдения. Учитывая большой массив данных (пациенты проводили исследования не реже 1 раза в 2 дня), мы представляли усредненные данные за весь предшествующий контрольному этапу период наблюдения. Необходимо также подчеркнуть, что для анализа были оставлены лишь показатели, зафиксированные при соблюдении всех предписанных пациентам стандартизированных условий (глава 2).

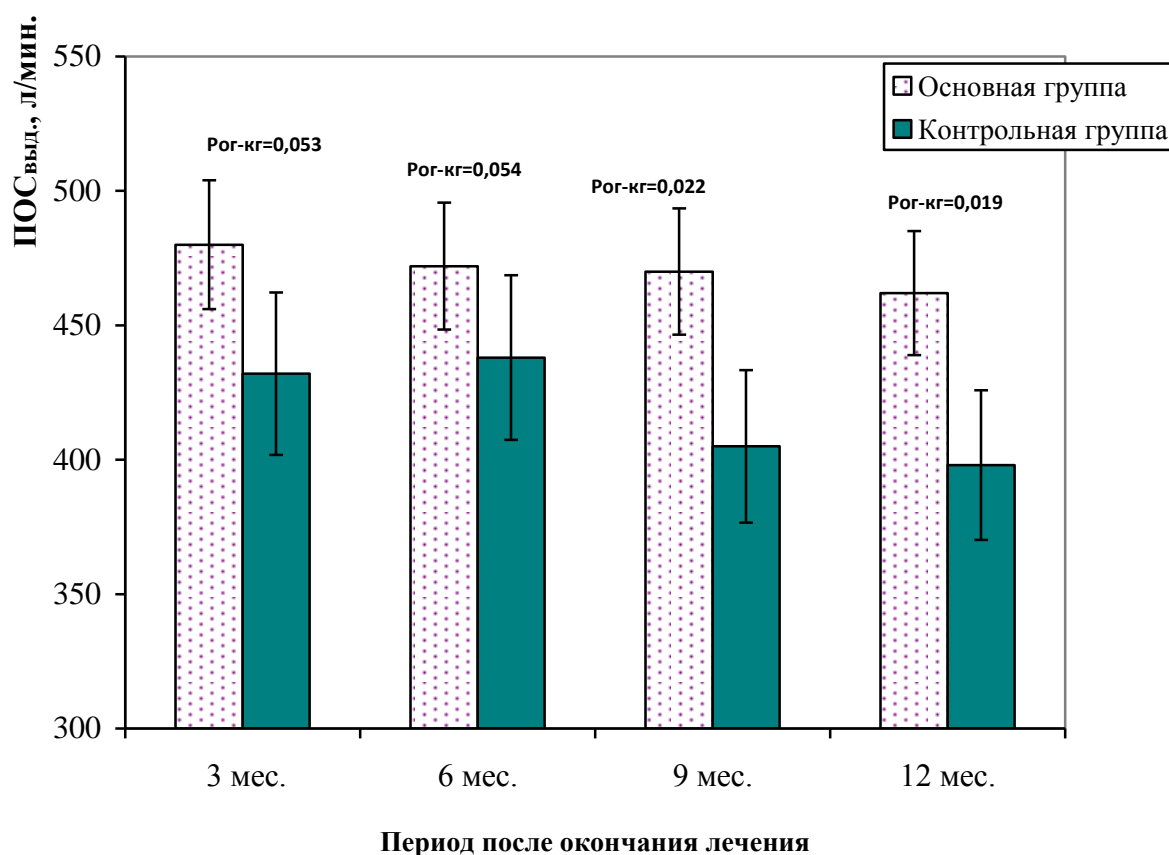


Рис. 16. Результаты самостоятельной пикфлоуметрии обследованных больных основной (n=44) и контрольной (n=32) групп на этапах отдаленного наблюдения (M±σ)

Примечание: Pог-кг - уровень статистической значимости различий между сравниваемыми группами.

Как следует из анализа представленных данных, несмотря на очень высокую дисперсию индивидуальных данных, что является характерным для показателя $ПОС_{\text{выд.}}$, некоторые тенденции в его динамике удалось зарегистрировать. В качестве одного из результатов наблюдений, на наш взгляд, следует рассматривать имевший место в обеих группах сравнения негативный тренд показателя от этапа к этапу лонгитюдного периода. Однако абсолютная выраженность этих тенденций оказалась относительно невысокой: относительное снижение $ПОС_{\text{выд.}}$ за период наблюдения не превысило 7% в обеих группах. Другой характерной особенностью, выявленной в результате анализа полученных данных, явились несколько бóльшие средние значения показателя в основной группе больных, причем на последних этапах наблюдения указанные межгрупповые различия углубились и оказались статистически значимыми ($p=0,022-0,019$).

Примерно аналогичные закономерности были зафиксированы при анализе другого показателя, объективно характеризующего текущее функциональное состояние больных БА, - среднего числа ингаляций β_2 -адреномиметиков (рис. 17). При представлении полученных результатов мы воспользовались уже описанным выше принципом: данные за весь предшествующий контрольному этапу период наблюдения усреднялись.

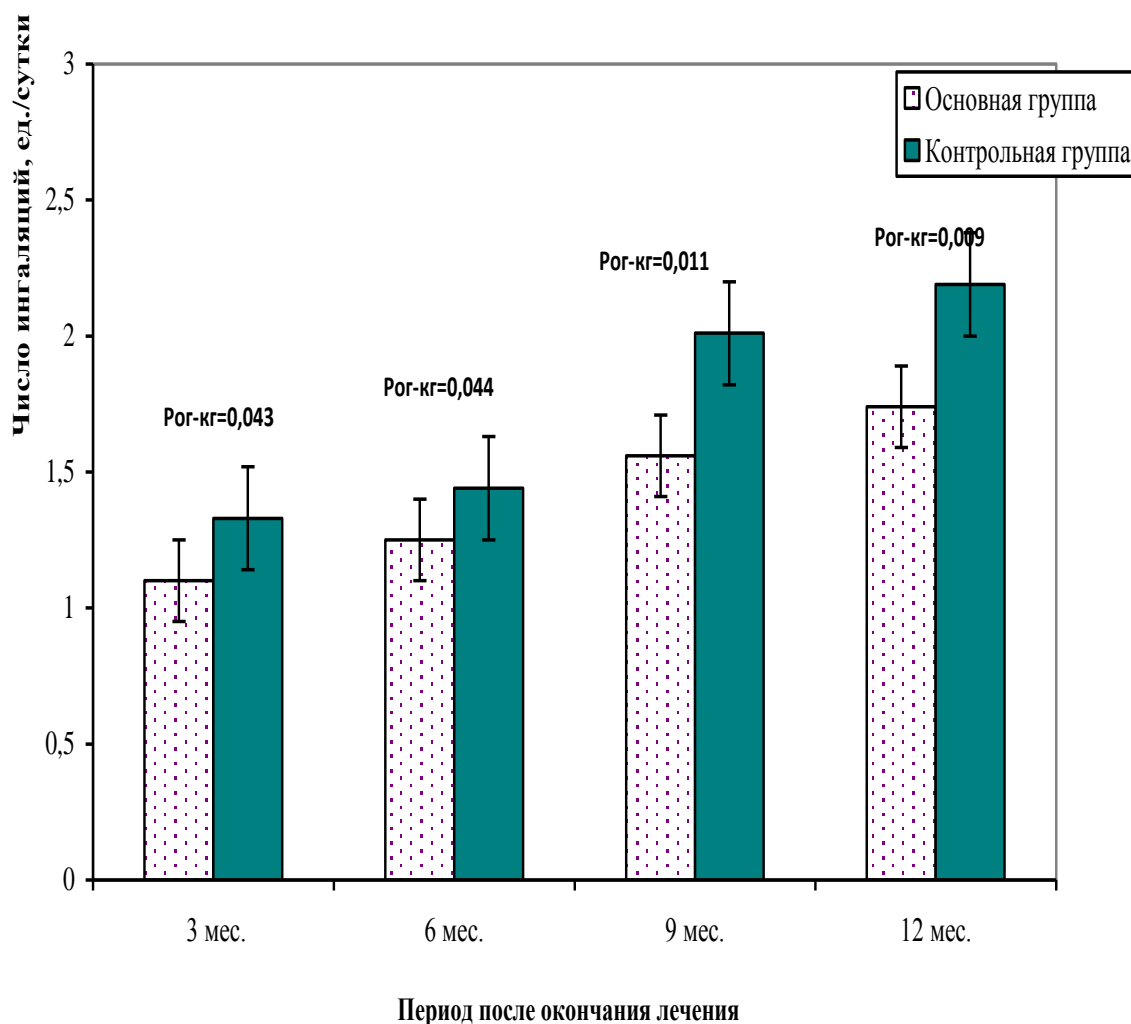


Рис. 17. Частота использования ингаляций β_2 -агонистов короткого действия обследованными больными основной (n=44) и контрольной (n=32) групп на этапах отдаленного наблюдения ($M \pm \sigma$)

Примечание: Рог-кг - уровень статистической значимости различий между сравниваемыми группами.

В настоящее время считается общепринятым, что интегральной характеристикой, отражающей физическое и психическое здоровье пациента, его функциональное состояние, работоспособность, социально - психологические взаимоотношения, общую удовлетворенность проводимым лечением является категория «качества жизни» [142, 143]. Как указывалось в главе 2, для оценки динамики данного качества у обследованных больных БА была использована методика EORTC QLQ-S30 в модифицированном варианте (табл. 11). Как показали первое и

второе контрольные тестирования, существенно лучшие показатели КЖ имели место у больных основной группы. При этом направленной динамики исследованных показателей КЖ за полугодовой период не наблюдалось.

Таблица 11

Изменения показателей качества жизни (баллы) у больных БА основной (n=44) и контрольной (n=32) групп этапах отдаленного наблюдения (M±σ)

Группа, число больных	Домен Этап обследования			
	Домен 1 (Общее КЖ)	Домен 2 (КЖ за посл. неделю)	Домен 3 (Состояние здоровья за посл. неделю)	Домен 4 (Удовлетворенность лечением)
Через 3 мес. после окончания лечения				
Основная группа	2,84±0,22	2,94±0,20	4,09±0,18	5,44±0,19
Контрольная группа	2,50±0,19 Pог-кг=0,023	2,61±0,14 Pог-кг=0,012	3,67±0,17 Pог-кг=0,009	5,03±0,21 Pог-кг=0,011
Через 6 мес. после окончания лечения				
Основная группа	2,79±0,19	2,85±0,20	3,85±0,18	5,47±0,21
Контрольная группа	2,52±0,15 Pог-кг=0,029	2,63±0,14 Pог-кг=0,024	3,59±0,17 Pог-кг=0,018	4,93±0,21 Pог-кг=0,011
Через 9 мес. после окончания лечения				
Основная группа	2,48±0,14	2,44±0,19	3,41±0,19	5,01±0,22
Контрольная группа	2,19±0,12 Pог-кг=0,034	2,23±0,15 Pог-кг=0,044	3,14±0,21 Pог-кг=0,048	4,73±0,21 Pог-кг=0,041
Через 12 мес. после окончания лечения				
Основная группа	2,33±0,11	2,20±0,22	3,29±0,19	4,76±0,22
Контрольная группа	2,08±0,14 Pог-кг=0,044	2,13±0,20	3,00±0,17 Pог-кг=0,050	4,32±0,23 Pог-кг=0,039

Примечание: Pог-кг - уровень статистической значимости различий между сравниваемыми группами.

В дальнейшей динамике показателей КЖ имели место следующие закономерности. У пациентов обеих групп к 9-12-му мес. после окончания лечения по всем доменам вопросника было зафиксированы тенденции к снижению всех показателей КЖ, при этом зафиксированные ранее межгрупповые различия сохранялись, отражая, в целом, лучшие окончательные результаты лечения в группе больных, где были использованы курсы ГРР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с растущим числом пациентов, страдающих БА, особенно среди жителей современных мегаполисов, находящихся под воздействием многочисленных неблагоприятных экологических факторов, проблема профилактики развития данного заболевания, совершенствования оказания медицинской помощи и медицинской реабилитации таких больных является одной из ключевых в современной медицине.

На современном этапе большинством специалистов признается необходимость включения в комплексное лечение и реабилитацию больных БА немедикаментозных методов, среди которых особое место принадлежит факторам физической природы так называемого «общего» действия, индуцирующих позитивные сдвиги на организменном уровне и способствующих улучшению функционального состояния больного за счет мобилизации собственных защитных ресурсов организма. Более эффективно сочетанное и комбинированное применение нескольких физических факторов, обладающих разнонаправленным или синергичным воздействием на организм.

Учитывая сложность, полиэтиологичность и многовариантность течения БА, к одному из патогенетически обоснованных вариантов сочетанного применения физических факторов, можно отнести методику гипербарической ререспирации.

Целью нашего исследования явилось обоснование использования ГРР в комплексной терапии больных бронхиальной астмой атопического и инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения.

В процессе цикла ГРР происходит существенная перестройка регуляторных механизмов. Начальный период адаптации сопровождается активацией физиологических систем, осуществляющих транспорт дыхательных газов. Данный этап является обязательным элементом адаптационного процесса, влияющим на весь последующий его ход. Как показали наши исследования, корректный подбор режима адаптирующих

воздействий обязательно должен сопровождаться наличием данного периода. При этом необходимо учитывать, что именно данный период является наиболее трудным для адаптируемых (тренируемых), часто вызывая определенные негативные отношения к процедурам.

Среди адаптивных изменений в организме, развивающихся в результате цикла ГРР, следует отметить ряд основных. Прежде всего, это позитивные сдвиги в системе внешнего дыхания, которые заключаются в оптимизации показателей вентиляции легких и газообмена при повторяющихся респираторных воздействиях данной модальности и интенсивности. При этом по мере продолжения курса ГРР наблюдаются не только уменьшение реактивности показателей внешнего дыхания в ответ на респираторную нагрузку, но и специфическая перестройка работы дыхательной системы, направленная на повышение эффективности ее функционирования. Причинами этих изменений, согласно данным ряда авторов [36, 56], а также результатам полученным в настоящем исследовании, являются: уменьшение шунтирования крови в легких, увеличение доли альвеолярной вентиляции и числа вентилируемых и перфузируемых альвеол, интенсификация микроциркуляции, уменьшение потребности в кислороде системы внешнего дыхания и организма в целом вследствие большей экономичности протекания основных физиологических процессов, улучшение транспорта дыхательных газов в организме и другие.

Оптимизирующий эффект ГРР зарегистрирован и в отношении функционирования системы кровообращения, что проявлялось, прежде всего, в постепенном уменьшении МОК в ответ на гипероксически-гиперкапнический стимул при увеличении ударного объема и снижении ЧСС, что является признаком оптимизации состояния гемодинамики при действии на организм внешних факторов [61]. Кроме этого, позитивное влияние ГРР на регуляцию гемодинамики заключается в постепенном снижении компенсаторной централизации кровообращения в ответ на

дыхание ГГС, что приводит к интенсификации периферического кровообращения [20].

Интересным, на наш взгляд, является впервые зарегистрированный в нашем исследовании факт «двойной перестройки» микроциркуляторного кровотока в процессе адаптации к периодической гипероксии-гиперкапнии. Значительная и длительная интенсификация микроциркуляции в ответ на выраженную гиперкапнию на ранних этапах цикла ГРР, несомненно, является одним из важнейших механизмов компенсации организмом тканевой гиперкапнии. При этом подобные сдвиги микроциркуляции в ответ на острую гиперкапнию, на наш взгляд, позволяют существенно изменить состояние кровоснабжения периферических органов, что является особенно важным при наличии недостаточности их перфузии, застойных явлениях, как это наблюдается при некоторых хронических заболеваниях.

Повышение интенсивности кровотока в микрососудах при гиперкапнии на поздних этапах курса ГРР сопровождается увеличением регионарного периферического кровотока, по-видимому, одной из причин возможности этого увеличения, что, на наш взгляд, также способствует оптимизации кровоснабжения периферических тканей.

Выраженный позитивный характер имели также зарегистрированные при ГРР изменения в системе крови, внося свой вклад в повышение общей резистентности целостного организма.

Таким образом, выявленные на первом этапе работы физиологические механизмы ГРР, лежащие в основе ее позитивных эффектов, могут являться базисом для физиологического обоснования проведения данных процедур различным категориям больных, в том числе – пациентам, страдающим БА. При этом следует учитывать, что начальный этап ГРР сопровождается транзиторным напряжением газотранспортных систем, что может привести к углублению патологической симптоматики у таких больных, поэтому назначение ГРР в остром периоде заболевания,

лицам с выраженной недостаточностью функционирования систем энергообеспечения, на наш взгляд, не является оправданным. Поэтому курс ГРР целесообразно назначать больным с нетяжелым течением БА, после купирования обострения заболевания, при этом обязательным является углубленный контроль функционального состояния пациента на протяжении всего цикла воздействий.

Проведенные исследования показали, что применение гипербарической ререспирации в разработанном нами периодическом режиме в комплексном лечении больных бронхиальной астмой является эффективным способом коррекции этого распространенного заболевания.

При назначении ГРР следует учитывать клинико-патогенетическую форму, степень тяжести, стадию заболевания и задачи лечения. По всей видимости, начало курса ГРР целесообразно даже у пациентов, находящихся в стадии нестойкой ремиссии или затухающего обострения БА, при этом целями его применения могут быть снижение дозировки медикаментозной терапии, более быстрое достижение эффектов купирования обострения заболевания.

По нашему мнению, использование в комплексном лечении бронхиальной астмы дозированных гипероксически-гиперкапнических воздействий в гипербарических условиях имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с гораздо более часто используемыми респираторными воздействиями (нормобарическая и гипобарическая гипоксия, сочетанное действие гипоксии-гиперкапнии). Главное из этих преимуществ заключается в истинно тренирующем, активном эффекте ГРР на систему внешнего дыхания, поскольку в этих условиях отсутствуют факторы, облегчающие дыхание (разрежение дыхательной смеси, уменьшение турбулентности потоков воздуха в дыхательных путях). Известно, что эти факторы имеют место в горных условиях, при этом отмечается эффект «облегчения» дыхания у больных с обструктивными заболеваниями легких, которые значительно лучше себя чувствуют,

например, в условиях среднегорья [71]. Однако данный эффект исчезает при возвращении таких больных в условия повышенного атмосферного давления, особенно в случае добавочного сопротивления дыханию, при этом возможно даже временное ухудшение самочувствия больных.

При применении ГРР у больных бронхиальной астмой эффект лечения достигается также за счет постепенного уменьшения рефлекторного и обструктивного бронхоспазма в связи с синтезом ряда эндогенных субстанций, обладающих бронхолитическим действием. Другими механизмами являются увеличение при адаптации к гипероксии-гиперкапнии числа перфузируемых и вентилируемых альвеол, приводящее к повышению эффективности внешнего дыхания, улучшению объемно-скоростных характеристик вдоха и выдоха.

Особого внимания заслуживают данные, полученные при анализе компенсаторных и адаптивных сдвигов в системе внешнего дыхания и гемодинамики больных БА. Как показали наши исследования, начальный этап ГРР неизбежно сопровождается компенсаторным напряжением кислородтранспортных систем. Формирующееся в этих условиях новое функциональное состояние, приводит к постепенной оптимизации бронхиальной проводимости за счет улучшения регуляции гладкомышечных элементов стенок бронхов.

Отмеченные в данной работе факты, свидетельствуют о развитии в результате ГРР у многих больных БА ряда эффектов, в значительной степени определяющих прогрессирующую оптимизацию их функционального состояния. К ним относятся постепенное улучшение регуляции функций кислородотранспортных систем организма, проявляющееся в оптимизации доставки кислорода от легких на периферию; уменьшении гипоксемии, по всей видимости, за счет «перехода» клеток и тканей организма на более экономный режим функционирования.

В исследовании подтвержден десенсибилизирующий эффект гипероксии-гиперкапнии, имеющий особенное значение у больных с атопическим вариантом бронхиальной астмы.

Следует еще раз акцентировать, что основные преимущества применения метода ГРР у больных БА связаны как с непосредственными эффектами данного метода на патогенетические звенья заболевания, так и с мобилизирующим ее воздействием на физиологические резервы различных функций. Указанные особенности данного метода позволяют значительно повысить эффективность лечения, ускорить процесс выздоровления и значительно удлинить период ремиссии заболевания за счет вовлечения в «борьбу» с патологическим процессом ресурсов самого организма.

На наш взгляд, полученные факты позволяют с оптимизмом рассматривать перспективу широкого применения апробированного немедикаментозного метода общего воздействия на организм в лечении различных категорий терапевтических больных.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие на организм человека специфических условий гипероксии-гиперкапнии, создающихся при гипербарической ререспирации, индуцирует в организме запуск регуляторных механизмов, проявляющихся в рефлекторной активации дыхательного центра, стимуляции симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, что приводит к увеличению минутного объема дыхания (в среднем на 30-80% по сравнению с дыханием атмосферным воздухом); минутного объема крови (на 15-25%); приросте объемной скорости регионарного кровотока (на 22-45%); интенсификации микроциркуляции (на 15-17% в сравнении с обычными условиями).

2. На основании полученных данных обоснована целесообразность включения метода гипербарической ререспирации в комплексное лечение больных бронхиальной астмой (преимущественно атопического или инфекционно-зависимого генеза, нетяжелого течения). Предложен универсальный режим использования метода: при абсолютном давлении в барокамере на уровне 152 кПа и дыхании через дополнительное «мертвое» пространство формируются условия умеренной гипероксии (pO_2 около 26,6 кПа) и выраженной гиперкапнии (pCO_2 около 4,7 кПа) во вдыхаемой смеси. Экспозиция воздействия 45-50 мин., общее число ежедневно проводимых процедур 12–14.

3. Комплексное лечение с использованием курса гипербарической ререспирации у больных бронхиальной астмой основной группы сопровождалось достоверным ускорением стабилизации состояния; уменьшением интенсивности медикаментозной терапии; выраженной оптимизацией функции внешнего дыхания по сравнению с результатами стандартной терапии за счет снижения степени бронхиальной обструкции. На момент окончания терапии у больных основной группы отмечены достоверно бóльшие, чем в контрольной, значения коэффициента эффективности лечения (примерно на 25%, $p < 0,05$); значения показателей спирометрии у пациентов основной группы превышали таковые в группе сравнения на 5-15% ($p = 0,05-0,001$). У больных основной группы выявлены

более выраженные, чем в контрольной группе, позитивные сдвиги механизмов гуморальной регуляции (средний уровень кортизола крови больных основной группы превышал аналогичный показатель в контрольной на 5-9%, $p=0,012$); снижение активности гипериммунных реакций замедленного типа, что проявилось в достоверно меньших концентрациях IgE у больных основной группы (медиана 105 кЕ/л), чем в контроле (медиана 125 кЕ/л, $p=0,005$); нормализация психоэмоционального фона.

4. Проведение курсов гипербарической респирации у больных основной группы, сопровождаясь развитием в организме адаптивных структурно-функциональных сдвигов, приводило к повышению стойкости и длительности достигнутых лечебных эффектов. Результатом лечения явилось высоко достоверное ($p<0,05-0,001$) по сравнению с контрольной группой повышение степени контроля астмы в отдаленном периоде наблюдения. Перечисленные явления легли в основу стойкого и выраженного повышения качества жизни больных основной группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение курса гипербарической респирации целесообразно через 1-2 дня после начала комплексной терапии больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести атопического или инфекционно-зависимого генеза, общим числом 12-14 процедур и длительностью каждой процедуры 45-50 минут с учетом времени компрессии-декомпрессии. Сеансы желательно начинать в утреннее время, до приема медикаментозных препаратов.

2. Курсы гипербарической респирации проводить с использованием одноместных сертифицированных барокамер в помещениях, оснащенных шкафом (укладкой) для оказания неотложной медицинской помощи. В начале цикла гипербарической респирации пациента необходимо проинструктировать, разъяснив цель методики, особенности поведения во время процедур, возможные неприятные ощущения, возникающие во время первых сеансов. Перед началом каждой

процедуры проводить медицинский осмотр (опрос, внешний осмотр, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления), по результатам которого допускать пациента к процедуре.

3. При сеансах гипербарической ререспирации поддерживать в барокамере «рабочее» (абсолютное) давление на уровне 1,5 атм. (152 кПа). Условия ререспирации создавать путем дыхания пациентов через дополнительное «мертвое» пространство с формированием условий умеренной гипероксии (pO_2 около 200 мм рт. ст. (26,6 кПа)) и выраженной гиперкапнии (pCO_2 около 35 мм рт. ст. (4,7 кПа)) во вдыхаемой смеси.

4. В качестве устройства для формирования дополнительного «мертвого» пространства использовать модифицированный нами тренажер «Самоздрав» (РФ) или его аналоги. Модификацию тренажера производить, заменяя загубник, создающий крайне выраженный дискомфорт при дыхании, на удобную дыхательную маску.

5. Курсы гипербарической ререспирации в лечении больных бронхиальной астмой рекомендуется использовать, как в период неполной, так и в период полной ремиссии заболевания 1 раз в год с целью вторичной профилактики ее обострения при отсутствии противопоказаний к методу.

6. Внедрить результаты представленного диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения и включить их в соответствующие руководящие и инструктивно-методические документы, регламентирующие деятельность пульмонологических и физиотерапевтических отделений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авазбакиева М.Ф. О кислородном снабжении организма при поступательной гипоксии / М.Ф. Авазбакиева, В. Калькофф, К.С. Рымжанов, К. Редман // Известия АН КазССР. (Сер.биол.). - 1969, № 1. - С. 72-75.
2. Авдеева Е.В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы / Е.В. Авдеева, В.Н. Потапов, Е.В. Павлущенко, В.А. Кудрявцева // Пульмонология. – 2003. – Т. 3. – С. 83-88.
3. Агаджанян Н.А. Функции организма в условиях гипоксии-гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
4. Адо А.Д. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы / А.Д. Адо, П.К. Булатов // М-лы V межобластной научн. конф. терапевтов «Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания» / Под ред. П.К. Булатова. - Л., 1969. - С. 258 - 265.
5. Айсанов З.Р. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа / З.Р. Айсанов, А.Н. Кокосов, С.И. Овчаренко и др. - М., 1999. - С. 40.
6. Акимов А.Г. Дифференцированное применение нормобарической гипокситерапии и оксигенобаротерапии при лечении ИБС, ГБ, НЦД / А.Г. Акимов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 38 с.
7. Алешин И.А. Немедикаментозное лечение больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры / И.А. Алешин, Я.И. Коц, В.П. Твердохлиб и др. // Терапевтический архив. – 1993. – Т.65, №8. – С. 7-29.
8. Алтухова С.Н. Изменения в системе свертывания крови человека при воздействии комплекса условий герметически замкнутого

объема / С.Н. Алтухова, М.А. Вытчикова // Материалы II Всесоюзной. науч. конф. молодых ученых. - М., 1967. - С.48-49.

9. Анистратенко Л.Г. Физиологическое обоснование использования сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии для повышения работоспособности военнослужащих / Л.Г. Анистратенко // Материалы Юбил. науч. конф 1 ЦНИИ МО РФ. – СПб., 2007. – С. 44-49.

10. Антипов И.В. Влияние гипоксических и гипоксически - гиперкапнических газовых смесей на функциональные резервы организма человека / И.В. Антипов: автореф. ... дис. канд. биол. наук. – Ульяновск, 2006. – 22 с.

11. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков / Н.Г. Астафьева // Аллергология. – 2005. – Т. 2. – С. 41-49.

12. Ахмедов К.Ю. Дыхание человека при высокогорной гипоксии / К.Ю. Ахмедов. – Душанбе: Илим, 1971. – 182 с.

13. Баранов А.В. Тренировка к гипоксии-гиперкапнии как способ формирования анаэробной выносливости больных бронхиальной астмой / А.В. Баранов, Д.Н. Елисеев, М.В. Мазур и др. // Материалы науч.-практ. конф. «Физическая культура и спорт в системе высшего образования». – М.: Издательство «Перо», 2012. – С. 288 – 292.

14. Баранов А.В. Использование гипербарической респирации для оптимизации функции внешнего дыхания больных с бронхолегочной патологией / А.В. Баранов, В.С. Грошилин, М.В. Мазур // Материалы XII межвузовской конф. с междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д. – 2013. – С. 32-33 (в соавт. с).

15. Баранов В.Л. Исследование функции внешнего дыхания / В.Л. Баранов, И.Г. Куренкова, В.А. Казанцев. - СПб.: Элби-СПб., 2002. - 302 с.

16. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов / М.В. Биленко. - М.: Медицина, 1989. – С. 54 – 58.

17. Бодалев А.А. Психология и педагогика: Учебное пособие / А.А. Бодалев, В.И. Жуков, Л.Г. Лаптев, В.А. Слостенин. – М.: Изд-во Института Психотерапии, 2002. – 585 с.

18. Бойцов С.А. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы и физическая работоспособность специалистов флота, работающих в экстремальных условиях / С.А. Бойцов. - СПб., 1997 – 112 с.

19. Боченков А.А. Психофизиологическое обоснование проблемы коррекции и реабилитации участвовавших в боевых действиях военнослужащих / А.А. Боченков, В.С. Новиков, С.В. Чермянин // Военно-медицинский журн. –1997. – № 3. – С. 18–21.

20. Бреслав И.С. Регуляция дыхания / И.С. Бреслав, В.Д. Глебовский. – Л.: Наука, 1981. – 280 с.

21. Бухарин В.А. Использование импульсного электрического тока и ГБО для повышения работоспособности человека / В.А. Бухарин, Ю.М. Бобров // Проблемы военно-морской физиологии и водолазной медицины. – Л.: ВМедА, 1986. – С. 16-17.

22. Войткевич В.И. Хроническая гипоксия. Приспособительные реакции организма / В.И. Войткевич. – Л.: Наука, 1973. – 191 с.

23. Воробьев К.П. Концепция стратегии и тактики оксигенобаротерапии / К.П. Воробьев // Материалы IV Всеармейской науч.-практич. конф. с международным участием. – СПб, 2000. – С. 6-7.

24. Гембицкий Е.В. Бронхиальная астма в среднем и пожилом возрасте / Е.В. Гембицкий, В.Г. Алексеев, Л.М. Печатников и др. // Терапевтический архив. – 1984. – Т. 56, № 3. – С. 16 - 19.

25. Гипербарическая терапия в военно-медицинской практике / Под ред. Е.В. Ермакова. - М., 1986 – С. 127-134.

26. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Российское издание / Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: «Атмосфера», 2007. - 103 с.

27. Гершвин М.Э. Бронхиальная астма: принципы диагностики и лечения: Пер с англ. / М.Э. Гершвин. – М.: Медицина, 1984. – 463 с.

28. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов. – СПб: ООО «ОЛБИ-СПБ», 2003. – 536 с.

29. Гостев Ю.П. Гипербарическая оксигенация в комплексной интенсивной терапии / Ю.П. Гостев, И.И. Ромашенкова // Воен.-мед. журн. – 1990. - №2. – С. 34-36.

30. Граменицкий П.М. Особенности длительного воздействия высоких концентраций углекислого газа на крысу / П.М. Граменицкий, В.Л. Галичий, Н.В. Петрова, Н.Ю. Леонтьева // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1973. - Т. 86, №9. - С. 285-287.

31. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52–58.

32. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // Лабораторное дело. - 1981. - № 8. - С. 493 - 496.

33. Грошилин С.М. Влияние циклических гипоксически-гиперкапнических воздействий на состояние микроциркуляции у лиц с астеническими стрессогенными расстройствами / С.М. Грошилин // Междунар. науч.-практ. конф. «Медицина катастроф. Опыт и перспективы развития». – Архангельск, 2006. – С.61-63

34. Грошилин С.М. Комбинированное использование общих температурных воздействий для повышения эффективности лечения больных нейроциркуляторной астенией / С.М. Грошилин, С.Г. Гусеница, Э.Н. Безкишский, Р.А. Топольсков // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 9. – С. 68-69.

35. Грошилин С.М. Повышение эффективности восстановительных мероприятий у спортсменов путем использования гипокситерапии / С.М.

Грошилин, С.Г. Гусеница, Р.Б. Мусаев и др. // Труды РостГМУ. – Т. 1 . – Р.-н.-Д., 2011. – С. 425-427.

36. Грошилин С.М. Формирование устойчивости организма здоровых мужчин к гравитационным и статическим нагрузкам путем использования тренировок к ререспирации / С.М. Грошилин, А.О. Иванов, Р.Б. Мусаев, Д.Н. Елисеев // Военно-медицинский журнал. - 2012. - Т. СССXXXIII (№ 2). - С. 67-68.

37. Грошилин С.М. Апробация применения инновационных технологий для повышения гипоксически-гиперкапнической резистентности организма человека / С.М. Грошилин, Иванов А.О., В.Ф. Беляев и др. // Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины». – Гомель, 2013. – С. 132-135.

38. Девятова Н.В. Клинико-биохимические показатели крови после 8 сеансов гипербарической оксигенации / Н.В. Девятова, Л.Б. Буравкова // Материалы V Всеармейской науч.-практич. конф. с международным участием – СПб, 2005. – С. 18-22.

39. Дмитриев Г.В. Сочетанное использование физиотерапевтических средств в коррекции функциональных резервов организма курсантов в начальном периоде обучения / Г.В. Дмитриев, Л.Д. Шалыгин // Материалы XI межвузовской конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 105-107.

40. Дмитриев Г.В. Применение факторов физической природы в комплексном лечении больных нейроциркуляторной астенией / Г.В. Дмитриев: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.

41. Доскин В.А. Психологический тест «САН» применительно к исследованиям в области физиологии труда / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, О.М. Стронгина, В.Б. Шарай // Гигиена труда. – 1975, № 5. – С. 28-32.

42. Евдокимова Л.Н. Эффективность интервальной нормобарической гипоксической тренировки/терапии при бронхолегочной патологии у жителей промышленного города / Л.Н. Евдокимова: автореф. дис... канд мед. наук. – СПб., 2003. – 20 с.

43. Елисеев Д.Н. Гематологические критерии функциональных проб с физическими и температурными нагрузками / Д.Н. Елисеев, С.М. Грошилин. – Р.-н.-Д.: «АНТ», 2003. – 78 с.

44. Елисеев Д.Н. Клинико-физиологическое обоснование использования факторов физической природы и их комбинаций в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью / Д.Н. Елисеев: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Р. - н. -Д., 2007. – 48 с.

45. Елисеев Д.Н. Новый немедикаментозный метод коррекции пограничных функциональных состояний, основанный на комбинированном применении общих контрастных температурных воздействий / Д.Н. Елисеев, Ю.Е. Барачевский, С.Г. Гусеница и др. // Научные труды ГИУВ МО РФ. – Т. XIII. – М., 2011. – С. 146-147.

46. Елисеев Д.Н. Эффективность использования баротерапии в комплексной реабилитации больных эссенциальной артериальной гипертензией / Д.Н. Елисеев, С.М. Грошилин, Г.В. Дмитриев и др. // Обмен веществ при адаптации и повреждении. – Р.-н.-Д. – 2012. – С. 83-85.

47. Емельянов А.В. Аутоиммунная астма / А.В. Емельянов // Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б. Федосеева. - СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996. - С. 160-169.

48. Емельянов А.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга / А.В. Емельянов, Г.Б. Федосеев, Г.Р. Сергеева и др. // Аллергология. - 2002. – Т. 2. – С. 10 - 15.

49. Емушинцев П.А. Эффективность использования гипоксии гиперкапнии в восстановительной коррекции функциональных резервов

организма у водолазов и спортсменов / П.А. Емушинцев: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2011. – 24 с.

50. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов : учебник / О.Ю. Ермолаев. – 2-е изд., испр. – М.: Моск. психол.-социал. ин-т : Флинта, 2003. – 336 с.

51. Журавская Н.С. Принципы восстановительного лечения болезней органов дыхания / Н.С. Журавская, Е.М. Иванов // Вопросы курортологии. – 2000. - № 6. – С. 6-19.

52. Загрядский В.П. Методы исследования в физиологии военного труда / В.П. Загрядский, З.К. Сулимо-Самуйлло. - Л.: ВМедА, 1991. - 112 с.

53. Заковряшин М.С. Некоторые особенности психического статуса детей с бронхиальной астмой / М.С. Заковряшин, Н.В. Дмитриева // Российский педиатр. журн. – 2003. - № 1. – С. 52 - 53.

54. Зотов М.В. Реализация психофизиологического подхода к оценке стрессоустойчивости / М.В. Зотов // М-лы Всероссийской научной конференции «Психофизиология профессиональной деятельности человека». – СПб., 2004. – С. 96-97.

55. Зотов М.В. Механизмы регуляции когнитивной деятельности при воздействии стрессогенных факторов (в норме и патологии) / М.В. Зотов: автореф. ... дис. д-ра психол. наук. – СПб., 2011. – 54 с.

56. Иванов А.О. Использование инновационных технологий в коррекции пограничных функциональных состояний у лиц опасных профессий / А.О. Иванов, Г.М. Бицадзе, С.Г. Гусеница и др. // V Междунар. науч.-практ. конф. «Экстремальная деятельность человека. Проблемы развития экстремальных видов деятельности в спорте и перспективы подготовки специалистов». – М., 2010. – С. 122-126.

57. Иванов А.О. Комбинированное использование методов баротерапии в комплексном лечении больных пограничной артериальной гипертензией / А.О. Иванов, В.Ф. Беляев, А.С. Реуков, Э.Н. Безкишкий, П.А. Емушинцев // Артериальная гипертензия. – 2011. - № 5. – С. 11-14.

58. Иванов А.О. Управляемая адаптация к гипоксии-гиперкапнии как средство коррекции соматоформных вегетативных расстройств / А.О. Иванов, А.В. Баранов, Д.Н. Елисеев и др. // XI Межвузовская конф. с междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д. – 2013. – С. 45-49.
59. Илларионов В.Е. Современные методы физиотерапии / В.Е. Илларионов, В.Б. Симоненко. - М.: Медицина, 2007. – 176 с.
60. Кабанов М.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / М.М. Кабанов, А.Е. Личко, В.К. Смирнов. – Л.: Медицина, 1983. – 312 с.
61. Карпман В.Л. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Гудков. - М.: Физкультура и спорт, 1988. - 208 с.
62. Княжская Н.П. Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы / Н.П. Княжская // Русский мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 5. – С. 245 - 250.
63. Коен С. Механизмы иммунопатологии: Пер.с англ. / С. Коен, П. Уорд, Р. Мак-Класки - М.: Медицина, 1983. - 397 с.
64. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии / А.З. Колчинская // Физиология дыхания. – СПб: Наука, 1994. – С.589-624.
65. Колчинская А.З. Использование ступенчатой адаптации к гипоксии в медицине / А.З. Колчинская // Вестник АМН. – 1997, № 5. – С. 12-19.
66. Копанев В.И. Контрастные температурные воздействия как способ предварительной тепловой адаптации пилотов к условиям жаркого климата / В.И. Копанев, В.Н. Ишутин, В.Ю. Чепрасов // Физиология человека. - 1992. - Т. 18, № 1. - С. 23-29.
67. Корзунин В.А. Закономерности динамики профессионально важных качеств военных врачей в процессе профессионализации / В.А. Корзунин: автореф. дис. ... д-ра психол. наук. – СПб., 2002. – 48 с.

68. Кочетов А.Г. Гематологические эффекты нормобарической гипокситерапии у больных конгестивным хроническим простатитом / А.Г. Кочетов, В.А. Голубчиков, В.Н. Нагорнюк и др. // Сексология и сексопатология.- 2003, № 12- С.- 7-12.

69. Кочетов А.Г. Возможности использования сочетаний гипоксически-гиперкапнических воздействий в комплексном лечении больных хроническим простатитом / А.Г. Кочетов, В.А. Голубчиков, Н.В. Ситников и др. // Материалы 2-го Российского научного Форума «Мужское здоровье и долголетие». - М., 2004. - С.61-62.

70. Кочетов А.Г. Клинико-физиологическое обоснование использования немедикаментозных методов в комплексном лечении больных хроническим простатитом / А.Г. Кочетов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 48 с.

71. Криворук В.И. О лечении больных бронхиальной астмой высокогорным климатом Приэльбрусья / В.И. Криворук // Высокогорье и больной организм. – Фрунзе, 1969. – С. 78-85.

72. Крошкина И.Ю. Актуальность обучения больных бронхиальной астмой пожилого и старческого возраста в «астма-школе». Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний у лиц пожилого возраста - жителей блокадного Ленинграда / И.Ю. Крошкина, С.Я. Батагов, О.А. Алешина // Тр. лечебно-диагностического, реабилитационного и научного центра для жителей блокадного Ленинграда. – Вып. 1. - СПб., 2004. – С. 64-67.

73. Кузьменко Л.Г. Клинико-иммунологические особенности у детей с бронхиальной астмой / Л.Г. Кузьменко, О.В. Алексеева, Л.Т. Хьюнг, А.В. Скальный // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 6. – С. 48 - 51.

74. Кулешов В.И. Баротерапия / В.И. Кулешов // Общая физиотерапия. - М. - СПб.: СЛП, 1996. - С. 265-286.

75. Кулешов В.И. Выбор метода баротерапии - периодической

гипобарической или гипербарической оксигенации / В.И. Кулешов, И.В. Левшин. – СПб., 2002. – 208 с.

76. Курч Т.К. Влияние санаторно-курортного лечения с использованием дозированного бега на показатели бронхиальной проходимости при хронических неспецифических заболеваниях органов дыхания у детей / Т.К. Курч // Вопросы курортологии. – 2000. - № 2. – С. 21-24.

77. Лаврова О.В. Бронхиальная астма и беременность / О.В. Лаврова // Бронхиальная астма / Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. – СПб.: Нормедиздат, 2006. – С. 173 - 178.

78. Лукич В.Л. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении различных патологических состояний / В.Л. Лукич, А.Л. Гребнев, Л.В. Полякова, Т.И. Сотникова. - М., 1987. - С. 7-11.

79. Лукич В.Л. Показания и противопоказания к применению гипербарической оксигенации в терапевтической клинике / В.Л. Лукич, Л.В. Полякова, Л.В. Куракина и др. // Клинич. медицина. – 1989. – Т.67, №12. – С. 26-33.

80. Лустин С.И. Физиологическое обоснование повышения устойчивости к гипоксии для коррекции функционального состояния организма / С.И. Лустин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1994. – 42 с.

81. Маклаков А.Г. Основы психологического обеспечения профессионального здоровья военнослужащих / А.Г. Маклаков: автореф. дис. ... д-ра психол. наук. - СПб., 1996. - 37 с.

82. Малкиман И.И. Реакция организма человека при дыхании газовыми смесями, содержащими 3-9% CO₂ / И.И. Малкиман, В.Н. Поляков, В.К. Степанов // Космич. биол. и авиакосмич. мед. – 1971. - Т.5, № 5. - С. 17-22.

83. Малкин В.Б. Острая и хроническая гипоксия / В.Б. Малкин, Е.Б. Гиппенрейтер. – М.: Наука, 1977. – 319 с.

84. Малиновская И.Н. Активность маркерных ферментов клеточных мембран у крыс при адаптации к гипоксической гипоксии / И.Н. Малиновская, Г.Л. Вавилова, О.Н. Харламова и др. // Украинский биохим. журн.- 1997. – Т. 69, №2. – С. 79-87.

85. Маршак М.Е. Физиологическое значение углекислоты / М.Е. Маршак. - М., 1969. - 144 с.

86. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. // Neuroxia Medical J. – 1993. – С. 168-226.

87. Медведев В.И. Адаптация человека / В.И. Медведев. – СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003. – 584 с.

88. Мельникова И.П. Прерывистая нормобарическая гипоксия в восстановительном лечении юношей морских профессий с патологией органов дыхания / И.П. Мельникова, М.В. Антонюк // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2005. - №5. - С. 3-5.

89. Мирончев О.В. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении гемодинамических расстройств у больных ревматоидном артритом / О.В. Мирончев: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль., 1993. – 25 с.

90. Мирончев О.В. Динамика болевого синдрома у больных ревматоидным артритом под влиянием гипербарической оксигенации / О.В. Мирончев, Ю.А. Дорошенко // Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами. - Новосибирск, 1997. - С. 176 - 182.

91. Миррахимов М.М. Функциональное и структурное обеспечение адаптации к разнообразным формам кислородной недостаточности в норме и при патологии у человека / М.М. Миррахимов // Оксобиотические и аноксобиотические процессы в экспериментальной и клинической патологии. - Киев, 1975. - С. 149-160.

92. Михайличенко В.В. Потенцирование реакций биологического окисления при гипербарической оксигенации у инфертильных мужчин /

В.В. Михайличенко, Д.Г. Кореньков, О.Л. Тиктинский и др. // Современные проблемы урологии. – Харьков, 1998. - С. 346-348.

93. Молотков А.О. Сравнительная бронхологическая характеристика бронхиальной астмы и ее сочетания с хроническим обструктивным бронхитом до и после ингаляционной стероидной терапии / А.О. Молотков: дис.... канд. мед. наук. - Смоленск, 2000. - 22 с.

94. Москаленко В.С. Влияние на организм человека кратковременного пребывания в атмосфере с повышенным содержанием углекислоты / В.С. Москаленко // Космич. биол. и авиакосмич. мед. – 1969. – Т.3, № 6. – С. 77-79.

95. Мясников А.П. Гипербарический кислород – лекарственное средство / А.П. Мясников, А.А. Мясников // Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных: Материалы докладов IV Всеармейской науч.-практич. конф. с международным участием, ВМедА, 24-25 мая 2000 г. – СПб: ВМедА, 2002. – С. 19.

96. IV Национальный конгресс по болезням органов дыхания // Пульмонология. – 1994. – Приложение. – 156 с.

97. Невзорова В.А. Современные технологии в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой / В.А. Невзорова, Ю.В.Майстровская, Е.Н. Коновалова // Тихоокеанский мед. журнал. – 2001. – Т. 1. – С. 35 - 37.

98. Новиков В.С. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции и реабилитации в авиационной медицине / В.С. Новиков, С.И. Лустин, В.В. Горанчук // Военно-медицинский журн. - 1993. - N 5.- С.45-47.

99. Новиков В.С. Иммунофизиологические механизмы действия гипоксии / В.С. Новиков, В.В. Горанчук, В.С. Смирнов, С.И. Лустин // Физиология человека.- 1993.- Т.19, № 4.- С.104-113.

100. Огородова Л.М. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой

неконтролируемой бронхиальной астмой / Л.М. Огородова, О.С. Кобякова, Ф.И. Петровский и др. // Пульмонология. - 2003. – Т. 1. – С. 75 - 79.

101. Огородова Л.М. «АСТ» - новый инструмент для оценки контроля над астмой / Л.М. Огородова, О.С. Кобякова // Аллергология. - 2005. Vol. 2. – P. 50-53.

102. Окунева Г.Н. Сравнительная оценка гиперкапнии, нормакапнии и гипокапнии в условиях гипотермии и больных пороками сердца / Г.Н. Окунева, И.П. Верещагин, А.А. Руденко, Г.Ф. Соколов // Гиперкапния, гипероксия, гипоксия. – Куйбышев, 1974. - С. 47 - 48.

103. Петрова М.А. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы при сочетании с некоторыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы / М.А. Петрова, Л.И. Гулева, О.В. Лаврова // Бронхиальная астма / Под. ред. Г.Б. Федосеева и В.И. Трофимова. – СПб.: Нормедиздат, 2006. – С. 156 – 161.

104. Петровский Б.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система / Б.В. Петровский, С.П. Ефуни, Е.А. Демуров. – М.: Наука, 1987. - 225 с.

105. Петровский Б.В. Основы гипербарической оксигенации / Б.В. Петровский, С.П. Ефуни. - М.: Медицина, 1995. – 346 с.

106. Поляков В.А. Влияние тренировки увеличенным «мертвым» пространством на функциональное состояние системы внешнего дыхания и кровообращения больных с дыхательной недостаточностью / В.А. Поляков // Гиперкапния, гипероксия, гипоксия. - Куйбышев, 1974. - С. 58-59.

107. Пономаренко Г.Н. Биоуправляемая аэроионотерапия - новый метод лечения больных бронхиальной астмой / Г.Н. Пономаренко, Е.В. Пономарева, В.П. Середа // Вопросы курортологии. – 2003. - № 5. – С. 17 - 19.

108. Практикум по физиологии военного труда / под ред. В. И. Шостака. – Л., 1989. – 98 с.

109. Путов Н.В. Распространенность бронхиальной астмы / Н.В. Путов // Руководство по пульмонологии / Под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. – Л.: Медицина, 1984. – С. 12 -18.

110. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова. – М.: Медицина, 1991. – 368 с.

111. Раевский И.Н. Различные варианты гипокситерапии в лечении больных бронхиальной астмой / И.Н. Раевский // М-лы Всерос. науч. конф. – СПб., 2005. - С. 102 - 104.

112. Рут Г. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс / Г. Рут. - М.: Наука, 1978. - 118 с.

113. Сапов И.А., Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапов, В.С. Новиков. - Л.: Наука, 1984. - 146 с.

114. Сапова Н.И. Динамика психофизиологических и сердечно-сосудистых показателей при работе в режиме ожидания и слежения / Н.И. Сапова, Т.А. Павлова // Физиология человека. – 1981. – Т. 7, № 1. – С. 76-80.

115. Саркисов Д.С. Общие закономерности компенсаторно - приспособительных реакций и их структурного обеспечения. Материальные основы надежности биологических систем / Д.С. Саркисов // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. - М.: Медицина, 1987. - С. 32-64.

116. Сверчкова В.С. Гипоксия-гиперкапния и функциональные возможности организма / В.С. Сверчкова. - Алма-Ата: Наука, 1985. - 176 с.

117. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме: Пер. с англ. / Г. Селье. - М.: Медицина, 1961. - 254 с.

118. Серeda В.П. Методология оценки эффективности реабилитационных программ у больных бронхиальной астмой / В.П. Серeda, А.С. Свистунов, Г.Н. Пономаренко // Биомедицинский журнал. 2004. - Т.5. - С.9-14.

119. Середенко М.М. Влияние экзогенной гиперкапнии на внешнее дыхание и кислородотранспортную функцию легких / М.М. Середенко, Е.В. Розова, В.П. Пожаров, Т.Н. Коваленко // Украинский биохим. журн. – 1980. - Т.52, №3. - С. 313-316.

120. Серова Л.Д. О возможности прогнозирования развития бронхиальной астмы / Л.Д. Серова, М.А. Петрова // Терапевтический архив. - 1998. - №3. - С.70-73.

121. Смирнов Н.А. Бронхиальная астма в Центральной и Восточной Европе: представления больных и реальная клиническая практика (результаты исследования AJRCEE) / Н.А. Смирнов, И.В. Смоленов // Аллергология. – 2001. – Т. 4. – С. 3-9.

122. Стрельцов В.В. К вопросу о влиянии пониженного барометрического давления на организм / В.В. Стрельцов // Военно-санитарное дело. – 1933. – № 5. – С. 11 -17.

123. Стрельцов В.В. К вопросу о барокамерной тренировке летчиков к высотным полетам / В.В. Стрельцов // Советская медицина. – 1941. – № 6. – С. 12-15.

124. Суровенко Т.Н. Акарологический мониторинг как составляющая лечебной стратегии при клещевой сенсibilизации (Обзор) / Т.Н. Суровенко, Л.В. Железнова // Аллергология. – 2002. – Т. 4. – С. 23-30.

125. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная зависимость и резистентность / В.И. Трофимов // Бронхиальная астма / Под ред. Г.Б. Федосеева. - СПб.: Медицинское информ. агентство, 1996. - С. 160-174.

126. Трофимов В.И. Влияние нарушений глюококортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных этапах развития бронхиальной астмы / В.И. Трофимов // Пульмонология. – 1992. – Т. 1. – С. 17-20.

127. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы.

Актовая речь / Г.Б. Федосеев. - Л.: 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова, 1982. - 28 с.

128. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, Т.П. Хлопотова. - Л.: Медицина. 1988; 269.

129. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Библиотека врача общей практики. Т. 2. / Г.Б. Федосеев. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996. - 464 с.

130. Федосеев Г.Б. Механизм воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Г.Б. Федосеев / Под ред. Г.Б. Федосеева, Н.В. Яковлева, А.В. Вишнякова. – СПб.: Гиппократ, 1998. - 687 с.

131. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов. – СПб.: Нормедиздат, 2006. – 308 с.

132. Фролов Б.А. Роль макрофагальной системы печени в снижении содержания иммунных комплексов в крови при адаптации к периодической гипоксии / Б.А. Фролов, Ф.З. Меерсон, А.А. Никоноров и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. –№ 11. – С. 461-463.

133. Холден Дж.С. Дыхание: Пер. с англ. / Дж.С. Холден, Дж.Г. Пристли. - М.- Л.: Биомедгиз, 1937. - 464 с.

134. Цеев Р.К. Клинико-физиологическое обоснование включения общих инфракрасных воздействий в комплексное лечение больных бронхиальной астмой / Р.К. Цеев: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

135. Цеев Ю.К. Обоснование и клиническая оценка эффективности использования сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии в лечении и реабилитации больных эссенциальной артериальной гипертензией / Ю.К. Цеев: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.

136. Цой А.Н. Новые концепции применения комбинированных препаратов для терапии бронхиальной астмы. Исследование CONCEPT / А.Н. Цой, В.В. Архипов // Пульмонология. – 2005. – Т. 3. – С. 83-89.

137. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Руководство для врачей /

А.Г. Чучалин, Б.Л. Медников, А.С. Белевский и др. (Формулярная система) // Пульмонология. - Приложение 99. - М., 1999. - 41 с.

138. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмоподобные состояния / А.Г. Чучалин // Русский мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 5. – С. 232-235.

139. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2003. - № 5. – С. 7 - 15.

140. Чучалин А.Г. Мониторирование и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ / А.Г. Чучалин, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский и др. // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 36 - 43.

141. Шевченко Ю.Л. Использование нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении у больных кардиохирургического профиля / Ю.Л. Шевченко, Л.А. Новиков, В.В. Горанчук // Настоящее и будущее анестезиологии и реаниматологии: Материалы науч.-практ. конф. – СПб., 1997. – С. 120-124.

142. Шевченко Ю.Л. Информационная система исследования качества жизни в медицине / Ю.Л. Шевченко, А.А. Новик, Ю.Н. Федотов и др. // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. - 2005. - № 5-6. - С. 4-9.

143. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в кардиологии / Ю.Л. Шевченко // Вестн. Рос. ВМедА. - 2000. - №1. - С. 513-518.

144. Шик Л.Л. Основные принципы регуляции дыхания / Л.Л. Шик // Физиология дыхания: Руководство по физиологии. – Л.: Наука, 1973. – С. 279-287.

145. Шмушкевич Б.И. Глюкокортикоидные гормоны в лечении больных бронхиальной астмой / Б.И. Шмушкевич // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Агар, 1997. - С. 213-228.

146. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных

медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

147. Ясногородский В.Г. Критерии эффективности санаторно-курортного лечения детей с использованием балльной оценки: Методические рекомендации МЗ СССР / В.Г. Ясногородский, Э.Б. Боровик, Г.М. Баранова и др. -М., 1989. - 53 с.

148. Alvarez J.L. Mechanisms of Anoxia and Hypercapnia / J.L. Alvarez, J.A. Morlans, P.R. Dorticus // *Cora Vosa*, Ed. ross. – 1997. - Vol. 22, № 5. - P. 376- 380.

149. Bakolis I. Respiratory health and endotoxin: associations and modification by CD14/-260 genotype // I. Bakolis, G. Doekes, J. Heinrich et al. // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 573–581.

150. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma / P.J. Barnes // *Asthma* / ed. by F. Chung, L.M. Fabri // *ERS Monography*. - 2003. - Vol.8. - P. 84-114.

151. Barnes P.J. Current questions in the epidemiology of asthma / P.J. Barnes // *Asthma Physiology. Immunology Treatment*. - London: Academic Press, 1993. – 624 p.

152. Beamon S., Speleotherapy for Asthma (Cochrane Review) / S. Beamon A., Falkenbach. – Oxford, 2009. – 326 p.

153. Bollinger A. Is high-frequency flux motion due to respiration or vasomotor activity? / A. Bollinger, A. Yanar, U. Hoffman et al. // *Prog. Appl. Of Microcirculation* – 1993. – Vol. 20. – P. 52-58.

154. Bousquet J. Asthma mortality in France / J. Bousquet // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1987. Vol. 80. – P. 389-396.

155. Brindicci C. Effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor on differential flow-exhaled nitric oxide in asthmatic patients and healthy volunteers / C. Brindicci, K. Ito, P.J. Barnes, S.A. Kharitonov // *Chest*. – 2007. - Vol. 132. – P. 581–588.

156. Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide / R. Bruckdorfer // *Mol. Aspects Med.* – 2005. – Vol. 26. – P. 3–31.

157. Buerk D.G. Dopamine, sensory discharge, and stimulus interaction with CO₂ and O₂ in cat carotid body / D.G. Buerk, S. Osanai, A. Mokashi, S. Lahiri // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol. 85, №5. – P. 1719-1726.

158. Castro-Giner F. Joint effect of obesity and *TNFA* variability on asthma: two international cohort studies / F. Castro-Giner, M. Kogevinas, M. Imboden // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1003-1009.

159. Cazzola M. The MABA approach: a new option to improve bronchodilator therapy / M. Cazzola, J.L. Lopez-Campos, L. Puente-Maestu // *ERJ.* – 2013. - Vol. 42, N. 4. – P. 885-887.

160. Cerveri I. What defines airflow obstruction in asthma? / I.Cerveri, A.G. Corsico, S. Accordini et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. – Vol. 34. – P. 568-573.

161. Coombs R.R.F. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease / R.R.F. Coombs, P.G.H. Gell // *Clinical aspects immunology* / Ed. by P.G.H. Gell, R.R.F. Coombs, P.J.Lachman., 3rd ed. – Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975. - P. 761 - 781.

162. Czyzyk-Krzeska M.F. Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia and hypercapnia / M.F. Czyzyk-Krzeska // *Respir. Physiol.* – 1997. – Vol. 110, № 2–3. - P. 99-111.

163. Elshami A.A. Coexistent asthma and functional upper airway obstruction. Case reports and review of the literature / A.A. Elshami, G. Tino // *Chest.* – 1996. – Vol. 110, № 5. – P. 1358 - 1361.

164. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ v. 3) initiated a research program to develop an integrated, modular approach for evaluating the quality of life of patients participating in international clinical trials / N. K. Aaronson et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85, N 5. – P. 365–376.

165. Farré R. Quality control: a necessary, but sometimes overlooked, tool for improving respiratory medicine / R. Farré, D. Navajas // *Eur. Respir. J.* – 2009. - Vol. 33. – P. 722-723.

166. Gaining optimal asthma control: introducing the GOAL study.

GOAL study Backgrounder. Glaxo Wellcome. Research and Development, 2000.

167. Gerthoffer W.T. Invited review: focal adhesion and small heat shock proteins in the regulation of actin remodeling and contractility in smooth muscle / W.T. Gerthoffer, S.J. Gunst // *J. Appl. Physiol.* –2001. - Vol. 91: - P. 963–972.

168. Gibson G.J. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book / G.J. Gibson, R. Loddenkemper, Bo Lundbäck, Y. Sibille // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 559-563.

169. Global initiative for asthma. – 2011. – 106 p.

170. Gonzales F. Mechanism of respiratory responses to intravenous NaHCO₃, HCl, and KCN / F. Gonzales, W.E. Fordyce, F.S. Grodins // *J. Appl. Physiol.* – 1977. – Vol. 43, № 6. – P. 1075-1079.

171. Gray J.S. Pulmonary Ventilation and its Physiological Regulation / J.S. Gray. – Philadelphia: Mosby Comp. Inc, 2004. – P. 127-130.

172. Greenberger P.A. Exhaled NO during graded changes in inhaled oxygen in man / P.A. Greenberger // *Thorax.* – 2000. - Vol. 72, №8. – P. 736-738.

173. de Groot R.J. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric et al. // *J. Virol.* – 2013. - Vol. 87. – P. 7790–7792.

174. Forum of International Respiratory Societies. Respiratory Diseases in the World: Realities of Today, Opportunities for Tomorrow. - Lausanne, Forum of International Respiratory Societies, 2013.

175. Hansel T.T. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics / T.T. Hansel, S.A. Kharitonov, L.E. Donnelly et al. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. - P. 1298–1300.

176. Hassa P.O. The functional role VIP as novel coactivator of NF-κB in inflammatory disorders / P.O. Hassa, M.O. Hottiger // *Cell Mol. Life Sci.* // 2002. - Vol. 59. - P. 1534–1553.

177. Holgate S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma / S.T. Holgate // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1999. - Vol. 104, № 6. - P. 1139-1146.

178. Hogg J.C. The pathology of asthma / J.C. Hogg // *APMIS.* - 1997. - Vol. 105. - P. 735-745.

179. Hong X. Cysteinyl leukotriene receptor 1 gene variation and risk of asthma / X. Hong, H. Zhou, H-J. Tsai et al. // *Eur. Respir. J.* - 2009. Vol. 33. - P. 42-48.

180. Hoppe M. The effect of inhaled gallopamil, a potent calcium channel blocker, on the late-phase response in subjects with allergic asthma / M. Hoppe, E. Harman, L. Hendeles // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1992. - Vol. 89. P. 688-695.

181. Iijima H. Nitric oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergen-challenged mice / H. Iijima, A. Duguet, S.Y. Eum, Q. Hamid, D.H. Eidelman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 163. - P. 1233-1240.

182. Janssen L.J. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology / L.J. Janssen // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* - 2001. - Vol. 280 - L1067 - L1082.

183. Janssen L.J. Ionic mechanisms and Ca²⁺ regulation in airway smooth muscle contraction: do the data contradict dogma? / L.J. Janssen // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2002. - Vol. 282. - P. L1161-L1178.

184. Janssen L.J. The pulmonary biology of isoprostanes // L.J. Janssen, A. Catalli, P. Helli // *Antioxid Redox Signal.* - 2005. - Vol. 7. - P. 244-255.

185. Janssen L.J. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? / L.J. Janssen // *Eur. Respir. J.* - 2009. - Vol. 33. - P. 11-20.

186. Juniper E.F. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E.F. Juniper, P.M. O'Byrne, C.M. Guyatt et al. // *Europ. Respir. J.* - 1999. - Vol. 14. - P. 902-907.

187. Kirkham P. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a

therapeutic strategy / P. Kirkham, I. Rahman // *Pharmacol. Therapy.* – 2006. – Vol. 111. – P. 476–494.

188. Koppelman G.H. Genetic and environment in asthma: the answer of teen studies / G.H. Koppelman, H. Los, D.S. Postma // *Europ. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 2-4.

189. Kourembanas S. Hypoxia and endothelial-smooth muscle cell interactions in the lung / S. Kourembanas, M. Bernfield // *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 11, № 4. – P. 373-374.

190. Krymskaya V.P. What is necessary and sufficient for human airway smooth muscle cell proliferation and migration? / V.P. Krymskaya, E.A. Goncharova, A.J. Ammit et al. // *FASEB J.* – 2005. Vol. 19. – P. 428–430.

191. Kubicek W.G. Development and evaluation of an impedance cardiac output system / W. G. Kubicek [et al.] // *Aerospace Med.* – 1966. – Vol. 37, № 12. – P. 1208–1212.

192. Lane D.J. Asthma, the fact / D.J. Lane, A.Storr. – Oxford: UnivPress. – 1979. – P. 24-120.

193. Lin H. Effect of hypercapnia on distribution and activity of nitric oxide synthase in rat lung / H. Lin, Y. Cai // *Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao.* – 1999. – Vol. 19. - № 2. – P. 110-115.

194. Loddenkemper R. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? / R. Loddenkemper, G.J.Gibson, Y. Sibille // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. - P. 869-875.

195. López-Campos J.L. M2-β2 interaction: a basis for combined bronchodilator treatment / J.L. López-Campos // *Arch. Bronconeumol.* – 2013. – Vol. 49. – P. 279–281.

196. Mackenbach J.P. The unequal health of Europeans: successes and failures of policies / J.P. Mackenbach, M. Karanikolos, M. McKee // *Lancet.* – 2013. - Vol. 381. – P. 1125–1134.

197. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease / W. MacNee // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. - Vol. 429. - P. 195–207.

198. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A.O. Carbonara, J.F. Heremans // *Immunochemistry*. - 1965. - Vol.2, № 3.- P. 235-254.

199. Marczin N. Disease markers in exhaled breath: basic mechanisms and clinical applications (NATO Science Series) / N. Marczin, M.H. Yacoub. - Amsterdam: IOS Press, 2002. – 464 p.

200. Melissa L. Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions / L. Melissa, J.D. MacDougall, M.A.T. Tarnopolsky et al. // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 1997. – Vol. 29, №2. - P. 238 - 243.

201. Mulrennan S.A. Nitric oxide synthase inhibition: therapeutic potential in asthma / S.A. Mulrennan, A.E. Redington // *Treat. Respir. Med.* – 2004. - Vol. 3. - P. 79 – 88.

202. Nagel G. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II // G. Nagel, G. Büchele, G. Weinmayr et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 993-1002.

203. Nathan R.A. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control / R.A. Nathan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2004. - Vol. 113. - P. 59-65.

204. Naura A.S. Reciprocal regulation of iNOS and PARP-1 during allergen-induced eosinophilia / A.S. Naura, R. Datta, C. P. Hans et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 252-262.

205. DeNicola L.R. Exhaled nitric oxide as an indicator of severity of asthmatic inflammation / L.R. DeNicola, N. Kissoon, L.J. Duckworth et al. // *Pediatr. Emerg. Care* – 2000. – Vol. 16. – P. 290–295.

206. Ortega D. Asthma; Pathogenesis and treatment. Elderly. Allergy / D. Ortega, W.B. Williams / Ed. by A.P. Kaplan. – Philadelphia – London – Toronto: W.B. Saunders Company, 2003. – P. 480 – 505.

207. Pertel T. Expression and muscarinic receptor coupling of Lyn kinase in cultured human airway smooth muscle cells / T. Pertel, D. Zhu, R.A.

Panettieri et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. - Vol. 290. - P. L492–L500.

208. Quanjer Ph.H. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry/ Ph.H. Quanjer, D.J. Brazzale, P.W. Boros, J. J. Pretto. – 2012.

209. Ravens K.G. Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support vs proportional-assist ventilation / K.G. Ravens, V.M. Ranieri, R. Giuliani et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1985. – Vol. 88, № 3: – P. 403-408.

210. Redd W.H. General Rules of psychotherapy in oncology / W.H. Redd, P.B. Jacobsen. – N.-Y., 2006. – 524 p.

211. Ricciardolo F.L. Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease / F.L. Ricciardolo, F.P. Nijkamp, G. Folkerts // *Curr. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 7. – P. 721–735.

212. Rodríguez-Roisin R. Quality of life, stage severity and COPD / R. Rodríguez-Roisin // *Eur. Respir. J.* – 2009. - Vol. 33. – P. 953-955.

213. Ruiz R.G., Kemeny D.M., Price J.F. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy / R.G. Ruiz, D.M. Kemeny, J.F. Price // *Clin. Exp. Allergy.* – 1992. – Vol. 22. – P. 762 - 766.

214. Schraufnagel D.E. Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope / D.E. Schraufnagel. - New York: American Thoracic Society, 2010 – 128 p.

215. Seimon T.A. Combinatorial pattern recognition receptor signaling alters the balance of life and death in macrophages / T.A. Seimon, A. Obstfeld, K.J. Moore, D.T. Golenbock, I. Tabas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2006. – Vol. 103. – P. 19794–19799.

216. Shaul P.W. Oxygen modulates nitric oxide production selectively in fetal pulmonary endothelial cells / P.W. Shaul, L.B. Wells // *Amer. J. Resp. Cell Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 11, №4. – P. 432 - 438.

217. Shreck R. Assessing of oxygen radicals mediators in activation of inducible eucariotic transcription factors / R. Shreck, A.P. Baeuerale // *Methods*

Enzymol. – 1994. – Vol. 234. – P. 151-163.

218. Simon A.R. Role of the JAK-STAT pathway in PDGF-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells / A.R. Simon, S. Takahashi, M. Severgnini, B.L. Fanburg, B.H. Cochran // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. L1296–L1304.

219. Singh D. Selective inducible nitric oxide synthase inhibition has no effect on allergen challenge in asthma / D. Singh, D. Richards, R.G. Knowles et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 988–993.

220. Smith P.G. Mechanical strain increases protein tyrosine phosphorylation in airway smooth muscle cells / P.G. Smith, R. Garcia, L. Kogerman // *Exp. Cell Res.* – 1998. – Vol. 239. – P. 353–360.

221. Sørensen S.S. Respiratory sensitivity to acute hypoxia in man born at sea level living at high altitude / S.S. Sørensen, J.W. Severinghaus // *J. Appl. Physiol.* – 1968. – Vol. 25, № 1. – P. 211-216.

222. Teeter J.C. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics / J.C. Teeter, T.R. Bleecker // *Chest.* – 1998. – Vol. 113. – P. 272 – 277.

223. de Torres J.P. Sex differences in mortality in patients with COPD / de Torres, C.G. Cote, M.V. López et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. - Vol. 33. – P. 528-535.

224. Trian T. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma / T. Trian, G. Benard, H. Begueret et al. // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 3173–3181.

225. Vasilyev M.V. Hyperbaric oxygenation therapy of the patients suffering from obliteration of the lower limbs main arteries / M.V. Vasilyev, Z.M. Babkina, V.P. Zakharov, V.G. Samoday // *High pressure biology and medicine* / Ed. P.B. Bennett, I.T. Demchenko, R.E. Marquis. - New York: University of Rochester Press, 1997. - P. 398-403.

226. Vestbo J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of asthma / J. Vestbo, S.S. Hurd, A.G. Agustí et al. // *Am. J. Respir.*

Crit. Care Med. – 2013. - Vol. 187. – P. 347–365.

227. Wang Y.X. M₂ receptor activation of non-selective cation channels in smooth muscle cells: calcium and G_i/G_o requirements / Y.X. Wang, B.K. Fleischmann, M.I. Kotlikoff // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. C500–C508.

228. Weiss S.T. Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics / S.T. Weiss. – Boston: Little Brown, 1993. - 168 p.

229. Whipp B.J. Carotid bodies and breathing in humans / B.J. Whipp // Thorax. – 1994. – Vol. 49, № 11. – P. 1081-1084.

230. Zhang L. Mountain medicine / L. Zhang. – London: Crosby Lochwood Staples, 2008. – 376 p.