

**А.А. Хадарцев, Л.И. Каменев,
И.В. Панова, А.Н. Разумов,
И.П. Бобровницкий**

**ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Том II

**Тула – Москва
2005**

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК



*75-летию
Тульского
государственного
университета
посвящается*



**А.А. Хадарцев, Л.И. Каменев,
И.В. Панова, А.Н. Разумов, И.П. Бобровницкий**

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

**ИНТЕГРАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ,
В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ**

Том II

Монография

**Под ред. академика РАМН
В.А. Тутельяна**

Тула – Москва, 2005

Хадарцев А.А., Каменев Л.И., Панова И.В., Разумов А.Н., Бобровницкий И.П. Теория и практика восстановительной медицины. Т. II. Интегральная диагностика и восстановительное лечение заболеваний органов дыхания, в том числе профессиональных: Монография / Под ред. В.А. Тутельяна.— Тула: ООО РИФ «ИНФРА» — Москва: Российская академия медицинских наук, 2005.— 222 с.

В монографии изложены принципы системной диагностики хронического пылевого бронхита, хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы. Для этого использованы методы математического моделирования в целях прогноза течения болезней. Проведен комплекс исследований: клинических, лабораторных, инструментальных. Изучены паттерны дыхания и кровообращения (включая систему микроциркуляции), динамика содержания микроэлементов в организме человека, как саморегулирующейся открытой биологической системы. Выявлены системные эффекты взаимодействия и взаимозависимости между концентрациями микроэлементов в моче и крови, степенью тяжести заболевания и эффективностью комплексной немедикаментозной восстановительной терапии, включающей физические методы внешнего воздействия (электро-, свето-, лазеро-, механотерапии), гомеопатии, фитотерапии, микроклимата, экзогенной гипоксии, аутогенной тренировки, тренировки дыхательной мускулатуры с биологической обратной связью.

Монография предназначена врачам реабилитологам, профпатологам, терапевтам, пульмонологам, физиологам и патофизиологам.

Рецензенты:

академик РАМН, профессор В.Г. Зиллов (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва)

доктор медицинских наук, профессор А.М. Ветитнев (Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации МЗ и СП РФ, г. Сочи)

ISBN 5-88422-341-2 Том I

ISBN 5-93869-045-5 Том II

© Коллектив авторов, 2005

© ООО РИФ «ИНФРА», 2005

ПРЕДИСЛОВИЕ

Техногенное загрязнение внешней среды носит глобальный многокомпонентный характер. Во многих регионах страны сложилась неблагоприятная экологическая обстановка с явной тенденцией дальнейшего ее ухудшения. Загрязнение внешней среды стало причиной роста различного рода соматических заболеваний, в том числе заболеваний органов дыхания, составляющих более 60% обращаемости за медицинской помощью и занимающих в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности первое место, а среди причин смертности – четвертое [8, 125, 96].

В Тульской области за последние 5 лет зарегистрирован резкий рост заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) с 0,2 до 5,3 на 1000 населения (по РФ – 16,3 на 1000 населения). Среди больных ХОБЛ около 6% мужчин и 3% женщин болеют хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [125, 127].

Здоровье населения является одним из важных показателей благосостояния общества и индикатором происходящих в нем социально-экономических событий. Среди множества профессиональных заболеваний (ПЗ) заболевания органов дыхания имеют значительный удельный вес [51, 52, 53, 54]. Хронический пылевой бронхит (ХПБ) среди рабочих пылевых профессий составляет 12% – 85% случаев. Смертность рабочих Польши от пневмокониоза почти в 2,5 раза превышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [44, 85].

В Тульской области по состоянию на 1998 год на заболевания органов дыхания от воздействия угольно-породной пыли и аэрозолей приходилось 43% от общего числа ПЗ [60]. В силу геологических особенностей Подмосковского угольного бассейна (большой обводненности шахт и относительно небольшого содержания в угольно-породной пыли оксидов кремния) среди ПЗ наиболее часто диагностируется ХПБ, следствием которого является развитие обструктивного синдрома, ведущего к прогрессирующему нарушению дыхательной функции легких [93, 16].

Достоверная клиническая диагностика ХПБ возможна только при клинически выраженной тяжести заболевания (II и III стадии) [54], для которых эффективные методы лечения практически отсутствуют [17].

Фаза формирования патологического процесса ХПБ («предбронхит» или «латентный бронхит») и начальная фаза заболевания (пылевой бронхит I стадии) имеют маловыраженную симптоматику и в этой связи труднодиагностируемы [93, 36, 46, 58, 55, 52, 98, 15]. Но именно на ранних стадиях превентивные

меры защиты в виде соответствующих профилактических мероприятий (лечение и периодические осмотры) наиболее эффективны, так как могут предотвратить прогрессирование заболевания.

Наметилось по крайней мере два выхода из сложившейся тупиковой ситуации. Многие исследователи в качестве критериев диагностики ранних стадий ХПБ предлагают параметры неспецифических ответных реакций (НОР) различных систем организма на неблагоприятные пылевые воздействия. В работах [52,98,15] рассматриваются различные скрининговые методы диагностики, основанные на фиксации изменений функции внешнего дыхания (ФВД), являющихся маркерами компенсаторного включения адаптационных механизмов организма в ответ на пылевое воздействие. В качестве средства диагностики также предлагается определение показателей окислительного метаболизма, нейрогуморальной и гормональной регуляции в конденсате выделяемого воздуха (КВВ) [93,9,59]. В работах [58,110] показано, что для выявления преморбидных и патологических состояний значимыми критериями являются нарушения в сурфактантной системе – показатели иммунитета слюны секреторного иммуноглобулина SIgA и IgG. По мнению ряда авторов [46,102] снижение тонуса симпатической нервной системы, а также повышение тонуса парасимпатической нервной системы, выявленные на ранних стадиях посредством фармакологических проб, также могут служить диагностическими критериями. Изучение состояния местного и системного иммунитета показало возможность диагностики ранних стадий ХПБ по процентному соотношению клеток – альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных гранулоцитов, а также по уровню SIgA [55,35,37,82]. Помимо этого у больных на ранних стадиях имеет место преобладание тромбогенеза над процессами фибринолиза [55,35,70].

Анализируя методы диагностики в целом, следует отметить, что они больше отвечают требованиям частных, лабораторных методов и весьма ограниченно применимы к комплексному решению проблемы, связанному с выработкой единых методологических подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике ХПБ. При проведении массовых обследований работающих необходимо применять простые в выполнении, безболезненные, высокоинформативные, неинвазивные методы. Подобные методы могут быть установлены на основе раскрытия основных патологических механизмов ПЗ легких, так как не клиническая симптоматика, а прежде всего морфологические и биохимические изменения клеток являются главными ориентирами в диагностике ранних стадий заболевания [60,77].

Наиболее обоснованы механизмы патогенеза ХПБ в работах Б.Т. Величковского и его сотрудников [16,73]. Ими установлено, что все разнообразие патологических изменений, вызываемых фиброгенной пылью, обусловлено одной и той же причиной – ее прооксидантным влиянием. Пылевые частицы оказывают свое пагубное воздействие на фагоцитирующие их мононуклеарные и полиморфно-нуклеарные лейкоциты из-за способности стимулировать длительное избыточное образование в легких активных форм кислорода (АФК). Установлено, что на определенной стадии одной из основных причин образования АФК являются каталитические свойства металлов переменной валентности (Fe, Cr, Mn, Ni и др.). При этом гораздо большую активность процесс трансформации АФК (образование свободных радикалов) приобретает при переводе ионов металлов в низшую степень валентности [130]. Этот факт подтверждается тем, что при одинаковом химическом составе (например, по содержанию диоксида кремния) угольно-породной пыли и уровне запыленности воздуха в рабочей зоне, сроки развития и прогрессирования заболевания в горно-рудных районах с различным содержанием в породах металлов переменной валентности различаются между собой. Таким образом, ставится вопрос о роли металлов переменной валентности, присутствующих, в частности, в угольно-породной пыли, как средства диагностики ПЗ легких, а учитывая незначительные их концентрации, речь следует вести о роли соответствующих микроэлементов (МЭ).

Значение МЭ в возникновении и развитии различных заболеваний, получивших название микроэлементазы, рассматривается в обширной литературе [1,103,40]. В данном случае речь идет не о микроэлементазах, а о роли МЭ как средства диагностики, изучением, например, изменений концентрации МЭ в биологических средах (крови, моче, волосах и др.), то есть о значимости МЭ как биологических маркеров [94,7]. Привлекательность данного направления заключается в том, что возникает возможность не только одномоментной количественной оценки содержания МЭ в биологических средах, но и изменений концентраций МЭ во времени. При этом наиболее информативным и недорогим методом является определение концентраций МЭ в моче. Представляется важной разработка математических моделей диагностики и прогнозирования ХПБ. Подобные корректные математические модели уже созданы для инфекционных легочных заболеваний [64,39,80,8]. Их практическое значение состоит в том, что они являются инструментом для анализа многокомпонентного процесса реагирования организма на антигены и способствуют

выработке рекомендаций по диагностике и прогнозированию тех инфекционных процессов, при которых реакции иммунной системы являются определяющими. При ПЗ пылевой этиологии математические модели лежат в основе профилактических мероприятий, первостепенное значение которых подчеркивается практически всеми исследователями [45,93,36,55,54,35,70,82].

Под профилактическими мероприятиями понимается комплекс инженерно-технических решений, направленных на уменьшение запыленности рабочей зоны и проведение предварительных и периодических медицинских осмотров [94]. Степень запыленности рабочей зоны регламентируется предельно-допустимыми концентрациями (ПДК) угольно-породной пыли, определяемыми по дозоэффективным показателям [67,30]. При этом предполагается, что соблюдение рассчитанной среднесменной концентрации (ССК) угольно-породной пыли гарантирует расчетный безопасный для здоровья 25-летний стаж работы, а зафиксированные отклонения от ССК в виде внезапных выбросов приводят к уменьшению данного безопасного срока. Указанные положения базируются на так называемой пороговой концепции, согласно которой за пороговое значение ПДК принимается ССК. Ошибочность данного подхода подтверждается практикой, когда опасное развитие заболевания происходит в первые 8–10 лет работы, а нередко и раньше. В этой связи при определении ПДК целесообразно ориентироваться на линейную концепцию, согласно которой за ПДК следует принимать среднегодовую концентрацию угольно-породной пыли с последующей экстраполяцией на заданный стаж работы [34,105].

Необходимость проведения упреждающей профилактики в виде ПМО не вызывает сомнений [93]. Однако, при этом авторы ограничиваются рекомендациями общего плана, не приводя обоснованных практических и расчетных данных как по периодичности и глубине профилактики, так и по ее экономической целесообразности. При этом следует отметить, что экономические вопросы, важные для данного этапа развития страны и здравоохранения, нашли весьма скудное отражение в исследованиях [93,37,94].

Математические модели, помимо отражения критериев диагностики, развития и профилактики ПЗ, позволяют решать оптимизационные задачи, минимизирующие затраты на диагностику и профилактику ПЗ легких пылевой этиологии.

Среди причин, способствующих заболеваемости из-за воздействия вредных факторов внешней среды, 25% составляют экзогенные и 75% – эндогенные нарушения защитно-компенсаторных

систем и гомеостаза в организме. При этом, дисбаланс микроэлементов (МЭ) у человека может быть одним из проявлением нарушения гомеостаза [2, 110, 122, 123]. Установлены нарушения метаболизма цинка (Zn), меди (Cu), железа (Fe), кобальта (Co) и никеля (Ni) и других элементов у больных ХОБЛ в плазме крови, эритроците, лимфоците, конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ), моче и волосах в фазе обострения и ремиссии заболевания [5, 29, 33, 85, 115].

На основе выявленных изменений в МЭ составе мочи (Fe, Cr, Mn, Ni) на ранних стадиях ХПБ созданы математические модели диагностики и прогнозирования течения заболевания, отражающие среднюю групповую взаимосвязь между степенью заболевания и стажем работы [76].

Разработаны технологии бронхофонографии [77], компьютерной обработки визуализированных изображений при офтальмофотографии для регистрации изменений микроциркуляции крови [117].

Лечебно-восстановительные мероприятия обеспечивают возможность восстановления утраченных функций и снижения социального прессинга болезней легких, особенно профессиональной этиологии [80].

Многочисленные научные исследования последнего времени убедительно показали, что воздействие неблагоприятных условий окружающей среды, так и производственных факторов часто вызывают у людей развитие полиморфных клинико–физиологических расстройств [с. 14].

В связи с этим, представляется актуальным проведение комплексного, динамического исследования биологически важных МЭ в составе различных сред (моче и крови), изучаемых одновременно с показателями функции внешнего дыхания (ФВД), микроциркуляции крови. Важно также изучение изменений полученных показателей на фоне базовой восстановительной терапии, сочетающейся с проведением дыхательной гимнастики способом биологической обратной связи (БОС) у больных ХПБ, ХОБ и БА.

Оценка состояния здоровья трудового потенциала страны приобретает большую социальную значимость в аспекте сохранения и укрепления здоровья человека, благополучия семьи, стабильного профессионального долголетия, выгодного производству и государству.

ГЛАВА I

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

1. Системный анализ в биомедицинских исследованиях

Системный анализ в биомедицинских исследованиях – это совокупность методов, изучающих количественные и качественные характеристики взаимосвязей, различий и сходств между системами, их подсистемами, структурами и элементами при учете воздействия на состояние этой системы факторов окружающей среды, являющейся более сложной системой. Вся совокупность факторов, действующих на систему извне и влияющих на характеристики ее структуры, называется внешней средой. Использование физических, химических, биологических и иных факторов для воздействия на эти системы с целью получения предсказуемого результата называется внешним управлением [123].

При этом осуществляется взаимодействие между органом управления (мозгом человека, использующим информацию, полученную от органов чувств и технических средств) и объектом управления (другим человеком, биологической системой) через те или иные алгоритмированные методы. Применение средств вычислительной техники в последние годы привело к созданию многочисленных лечебно-диагностических, оздоровительных и реабилитационных программ, частично воплощающих в себе системный подход к организму человека [79, 80, 90, 123].

Человек – это открытая, системно организованная структура, динамический комплекс функциональных систем, которые не только взаимодействуют и взаимосодествуют, но и взаимообусловлены [7].

Человеческий организм, как открытая самоуправляющаяся система, построенная по иерархическому принципу, в то же время представлена многими миллиардами работающих с определенной степенью автономности клеток, сравнимых по сложности с суперкомпьютерами, которые кооперируются в функциональные системы (ФС), управляющие сложнейшими физико-химическими процессами.

Живой организм представляет собой совокупность сложных саморегулирующихся ФС, объединенных по иерархическому принципу в интегральное целое, причем биологический смысл формирования каждой более высокой системы на основе субсистем состоит в том, что объединяются именно результаты субсистем. При этом приспособительный эффект системы должен расцениваться только в масштабах

целого организма (Анохин П.К., 1968, 1980; Судаков К.В., 1981).

ФС включает в себя рецепторные образования, являющимися своеобразными живыми датчиками, динамически оценивающими величину регулируемого показателя. Она имеет центральный аппарат – структуры мозга, анализирующие все многообразие поступающих сигналов, принимающие решение и программирующие ожидаемый результат. Наконец, в ФС действуют исполнительные механизмы – периферические органы, реализующие поступающие команды. Кроме того, в системе есть обратная афферентация (обратная связь), которая информирует центр об эффективности деятельности исполнительных механизмов и о достижении конечного результата (Юматов Е.А., 1998). Параметры достигнутых результатов на основе обратной афферентации оцениваются по П.К.Анохину акцептором результата действия.

Акцептор результата действия представлен в ФС различного уровня организации, начиная от молекулярных до сложноорганизованных психических процессов. Акцептор результата действия сложился в определенную мозговую архитектуру в ФС поведенческого, а у человека - психического уровня. Акцептор результата действия на информационной основе опережающе заключает в себе генетически детерминированные и индивидуально приобретенные свойства параметров результата деятельности, удовлетворяющих исходные потребности организма.

На всех уровнях организации акцептор результата действия представлен молекулярными энграммами, постоянно совершенствующимися в процессе индивидуальной деятельности живых существ. Исследования К.В. Судакова (1998) показали, что под влиянием подкрепления, то есть удовлетворения исходной потребности, нейроны, вовлеченные в доминирующую мотивацию, начинают активно экспрессировать информационные молекулы, образующие своеобразную энграмму подкрепления.

Обратная афферентация и акцептор результата действия в каждой ФС представляют таким образом важнейшие звенья их саморегуляторной деятельности. Благодаря саморегуляции ФС являются «квазизакрытыми системами» (Гладышев Г.Н., 1996).

В соответствии с квантовой механикой, частицы и волны представляют собой вещество и протяженность процесса во времени. Скорости процессов саморегуляции, их интенсивность различны у разных ФС организма, что определяет ритм волновых колебательных процессов каждой из них. Слаженное взаимодействие ритмов активности различных ФС в целом организме отражает их резонансные свойства.

Включенные в соответствующую ФС элементы, особенно работающие ритмически, в свою очередь проявляют синхронный паттерн своей активности, взаимодействуя тем самым достижению ФС полезного приспособительного результата. Каждая ФС работает в организме по принципу саморегуляции. В зависимости от степени достижения требуемого результата ФС усиливают или, наоборот, снижают интенсивность своей саморегуляторной деятельности. Все это определяет временные рамки основных биоритмов организма (Судаков К.В., 1998).

В целостной биологической системе (БС) могут действовать генетические, экологические, эволюционные и физиологические регуляторы, для каждого из которых характерны свои временные интервалы и свои специфические механизмы биологического управления. Так, на уровне целостного организма ведущую и интегрирующую роль в процессах управления и координации функций играет центральная нервная система (ЦНС). В то же время на других уровнях на первый план выступают иные механизмы регуляции (например, на суборганизменном уровне – специфические нейрогуморальные и ауторегуляторные механизмы).

Для осуществления функции управления в БС обязательным является воздействие на контролируемый процесс (или величину, или переменную) по меньшей мере двух антагонистических факторов или процессов, из которых один увеличивает или активизирует данный элемент, а другой - уменьшает или подавляет его. Такими антагонистическими процессами могут быть реакции какого-нибудь метаболического процесса, идущего в прямом и обратном направлении, возбуждающий и тормозной нейроны, мышцы-сгибатели и мышцы-разгибатели и т.д. Однако, как правило, управляющая функция для некоторого данного процесса выполняется не просто двумя антагонистическими факторами, а целой группой управляющих механизмов, каждый из которых оказывает влияние на управляемый процесс в ограниченном диапазоне изменения внешних условий и в некоторой ограниченной области активности БС.

Последними исследованиями установлено, что внутри каждой ФС постоянно действуют две противоположно направленных тенденции. Одна из них проявляется при возрастании значения результата; другая - при его снижении. Первая определяет снижение значения результата до нормального уровня, другая - его возрастание. При этом представляется существенным, что одни и те же исполнительные механизмы ФС могут действовать в противоположных направлениях (Судаков К.В., 1998).

Медицина XXI века активно стремится к объяснению результатов своего влияния при использовании комплексных методов воздействия на организм человека (в основном не медикаментозных), к доказательности такого влияния и его прогнозированию с помощью медицинских технологий (МТ). МТ – *это оптимизирующая совокупность средств диагностики (регистрации и измерения параметров функционирования и морфологического состава организма, окружающей его среды), средств воздействия и управления (клинические и другие практические методики).*

Средствами диагностики осуществляется *диагностика здоровья*: выявление и регистрация основных его признаков, и *диагностика болезни*, как результата срыва процессов адаптации, связанного с внутренними и (или) внешними причинами, а также диагностика промежуточных, начальных состояний болезни на уровне напряженности адаптации [136].

Воздействие на организм происходит в различных направлениях: для поддержания здоровья, для предупреждения и лечения болезни, для восстановления после нее (реабилитации). Применение средств вычислительной техники в последние годы привело к созданию многочисленных лечебно-диагностических, оздоровительных и реабилитационных программ, воплощающих в себе системный подход к организму человека [41, 100, 101, 108].

Клинические и другие методики (будучи итогом разработки конкретной МТ), являются своего рода алгоритмом действия, описывающим характер и последовательность организационных, диагностических, лечебных, предупредительных и оздоровительно-реабилитационных мероприятий по оптимизации предмета МТ, определению прогноза. При этом информация, поступающая по диагностическому каналу, используется для коррекции воздействия. То есть мы имеем дело с системой управления, работающей по принципу обратной связи.

В исследованиях [64, 66, 67, 68, 69, 72] доказана эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий преимущественно не медикаментозных (игло-, электро- и лазеропунктуры, фитолазерофореза, лечебной физкультуры, массажа, фитотерапии) при сочетании различных заболеваний внутренних органов и систем с патологией позвоночника у пациентов в регионах Северной Осетии, Крайнего Севера и Тульской области с использованием современных методов: компьютерной томографии [124], ультразвуковых, в том числе и доплеровских исследований, визуализации микроциркуляторных изменений на глазном дне (офтальмофотографией с компьютерной обработкой) [117,

118] и др. Коррекция программ адаптации осуществлялась синтоксинами и кататоксинами естественного и искусственного происхождения [55, 123]. Получены результаты, свидетельствующие о принадлежности эффектов низкоэнергетического лазерного излучения и других видов электромагнитных излучений в определенных частотах и мощностях к группе синтоксинов. Рассмотрены возможные механизмы действия при этом.

Все это позволяет считать, что диагностика, а также мероприятия по оздоровлению, лечению и восстановлению – базируются на принципах системного анализа, управления и обработки информации в биологических и медицинских системах [123].

2. Клиническая диагностика заболеваний органов дыхания

Современная система диагностики заболеваний легких явилась результатом обобщения результатов многолетних клинических наблюдений и исследовательских работ по этиологии, патогенезу и морфогенезу данных заболеваний. Среди путей снижения заболеваемости, улучшения лечения, уменьшения степени инвалидизации больных большое значение имеют ранняя и дифференциальная диагностика патологических процессов, объективная оценка состояния, прогнозирование течения и исходов заболеваний и, наконец, обоснованный выбор профилактических и лечебных мероприятий [80, 155, 163, 175].

Задача диагностики состоит в определении характера и степени отклонения от нормы. Задача прогнозирования предполагает адекватное предсказание динамики патологического процесса. Тогда выбор профилактических и лечебных мероприятий, цель которых состоит в оптимальном сочетании лечебных факторов и воздействий, с целью возврата организма к норме, и будет представлять задачу управления профилактикой заболеваний, лекарственной терапией, реабилитацией [144, 145].

Задачи диагностики, прогнозирования и управления тесно связаны между собой. Вполне очевидно, что эта связь выражается в логическом переходе от одной задачи к другой (диагностика – прогнозирование – лечение) и в необходимости возврата к ранее решенным задачам на разных этапах динамики (диагностика и прогнозирование эффективности лечения) [1, 82].

Проследим возможности системной диагностики для различных стадий ХПБ, ХОБ и БА [19, 37, 41, 42, 46, 56, 91, 119, 127].

2.1. Хронический профессиональный (пылевой) бронхит

2.1.1. Анализ системы клинического распознавания хронического пылевого бронхита

Современная система диагностики заболеваний легких пылевой этиологии, в частности, ХПБ, явилась результатом обобщения результатов многолетних клинических наблюдений и исследовательских работ по этиологии, пато- и морфогенезу данных заболеваний. Если раньше ведущее значение в развитии заболеваний придавалось пылевому фактору, то в последние годы стали обращать внимание на отсутствие четкого параллелизма между пылевым фактором и распространенностью хронического бронхита [93]. Помимо высокой концентрации промышленных аэрозолей, к неблагоприятным факторам стали относить их химический состав, тяжелый физический труд, неблагоприятный микроклимат в рабочей зоне и др. В настоящее время ХПБ классифицируется как пансистемное заболевание, представляющее собой своеобразную форму хронического бронхита с формированием атрофических и склерозирующих изменений всех структур бронхиального дерева с нарушением моторики бронхов и гиперсекреции под воздействием промышленных аэрозолей сложного состава [42].

Сложившуюся систему клинической диагностики удобно представить в виде иерархической информационной системы с увеличением уровня информационной достаточности (точности диагностики) от верхних уровней к нижним [73] (рис.1).

Количественную оценку информативности каждого уровня и в целом всей диагностической системы целесообразно осуществлять с помощью информационного анализа. Основными характеристиками последнего служат энтропия $H(i)$ – мера степени неопределенности системы, избыточность R , свидетельствующая об ограниченности диагностических критериев и "условная" энтропия H_i , характеризующая величину ненадежности (эквивокации) информации в системе [115]. Данные показатели использовались, например, для оценки информативности диагностических показателей инфекционных легочных заболеваний [65,81] и селенодефицитных состояний [93].

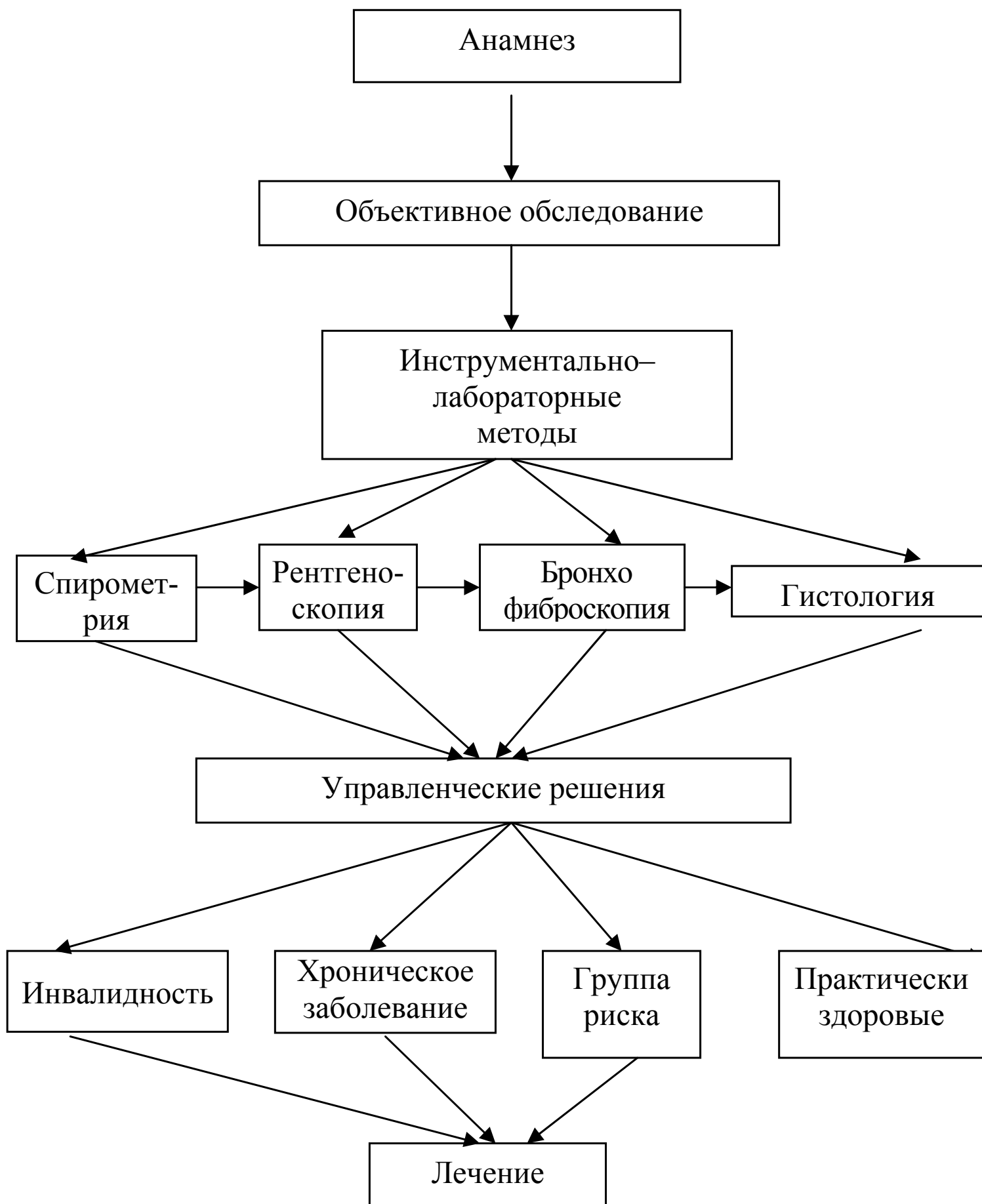


Рис.1. Иерархическая система диагностики хронического пылевого бронхита

Проследим диагностические возможности системы для различных фаз пылевого бронхита, начиная от фазы «предбронхита» и далее для I, II и III стадий [42].

На фазе «предбронхита» отмечаются жалобы на нестойкий и непродуктивный кашель. Но информативность данного показателя невысока. Данные объективного обследования, дополнительные методы диагностики, в том числе и функциональные (Холодовой тест, тест с ацетилхолином, с бронхолитиками), не всегда показывают отклонений от нормы. В связи с тем, что ХПБ развивается после длительного стажа работы (8-10 лет и более) бронхоскопическое исследование для «предбронхита» также неинформативно.

ХПБ I стадии представляет собой клинически очерченную фазу формирования патологического процесса и является вариантом доброкачественного необструктивного бронхита. Наиболее характерны для этой стадии жалобы на кашель, как правило, сухой или с отделением небольшого количества слизистой мокроты. При сборе анамнеза важна оценка характера кашля, который становится приступообразным по типу пароксизмов и имеет большую стойкость. Стойкость «кашлевого анамнеза» является серьезным аргументом в пользу установления диагноза хронического бронхита [93,82]. Однако, по мнению экспертов ВОЗ, данный диагноз достоверен только после 2-летнего динамического наблюдения [38,92].

Другим диагностическим критерием может служить затруднение при дыхании, «дыхательный дискомфорт», усугубляющийся при значительных физических нагрузках. Объективная симптоматика выражена. При осмотре верхних дыхательных путей могут отмечаться признаки субатрофии или атрофии слизистой оболочки. При проведении бронхоскопического обследования выявляются признаки атрофического эндобронхита и трахеита [71]. Основные показатели вентиляции, как правило, сохранены и только в отдельных случаях отмечается снижение $ОФВ_1$ ($<70\%$) [24]. При рентгенологическом обследовании каких-либо специфических отклонений не выявляется [93]. Таким образом, малосимптомность данной стадии заболевания затрудняет своевременную диагностику, хотя именно в этой стадии соответствующие профилактические мероприятия (вывод из рабочей зоны в результате ПМО и лечение) могут предотвратить прогрессирование заболевания.

Прогрессирование патологического процесса приводит к формированию осложненных форм ХПБ, обозначаемых как **ХПБ II стадии**, который проявляется тремя основными клиническими синдромами: астматическим и/или бронхоспастическим,

инфекционно-воспалительным и эмфиземой легких. Наиболее часто присоединяется бронхоспастический синдром. Его присоединение изменяет субъективную и объективную симптоматику. Кроме кашля, появляются приступообразное затруднение дыхания, одышка при физической нагрузке. При выслушивании определяется удлинение выдоха, а на высоте выдоха - сухие свистящие хрипы высокого тембра, которые выявляются посредством форсирования выдоха, а также функциональных проб.

Наиболее достоверны ингаляционные пробы с бронхолитиками и контрольное измерение уровня бронхиальной проходимости при спирографии и пневмотахометрии. Помимо бронхоспастической реакции возможен «клапанный механизм» нарушения механики дыхания. При этом вначале отмечаются явления преходящей дистонии мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов, а затем формируется симптом «воздушной подушки», обусловленный потерей эластичных свойств бронхиальной стенки. Фармакологические пробы с бронхолитиками при «клапанном механизме» отрицательные [47, 66].

При присоединении инфекционно-воспалительных процессов монотонное течение заболевания меняется на волнообразное со сменой ремиссий и обострений. При обострении усиливается кашель, повышается температура тела. Патогенетические механизмы бронхиальной обструкции способствуют формированию эмфиземы легких, прогрессирующей по мере нарастания процесса. Таким образом, главное, что определяет тяжесть больных ХПБ определяют стойкие признаки легочной недостаточности, а при преобладании воспалительного синдрома - еще и частота обострений процесса. Лабораторные и инструментальные методы исследования увеличивают вероятность диагностики. Значительно снижаются спирометрические и пневмотахометрические показатели. При рентгенологическом обследовании определяются начальные признаки перибронхиального пневмосклероза, который проявляется усилением и деформацией легочного рисунка в прикорневых зонах и нижних отделах легких [42]. Степень формирования эмфиземы легких определяется посредством рентгено-функциональных методов (пробы по Соколову, рентгенополипневмографии).

Бронхоскопические исследования позволяют выявить степень атрофических изменений слизистой оболочки и бронхиальных желез, деформацию шпор и устьев верхних отделов бронхов, дистонию мембранозной стенки трахеи и главных бронхов [92].

При присоединении воспаления на фоне указанных изменений появляются участки гиперемии, отека, гиперсекреции, а также

признаки интерстициального пневмосклероза, захватывающего средние отделы легких, что нехарактерно для проявлений непрофессионального бронхита. Избыточное коллагенообразование связано с одновременным проявлением раздражающего и фиброгенного действия пыли. Прижизненное гистологическое исследование слизистой оболочки бронхов подтверждает наличие склерозирующего типа бронхита.

Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к формированию тяжелых форм, квалифицируемых как **ХПБ III стадии** с развитием выраженных легочной и сердечной недостаточности. Развивается смешанный обструктивно-рестриктивный тип нарушения дыхательной функции с резким ухудшением всех спирографических показателей. Клинически эти изменения проявляются одышкой, даже в покое.

При бронхоскопическом исследовании выявляются выраженные нарушения: резкое истончение слизистых оболочек, изменение архитектоники бронхиального дерева с деформацией отдельных его участков и нарастанием дистонии мембранной стенки трахеи и бронхов. У большинства больных выявляются клинико-электрокардиографические признаки легочного сердца [47, 66, 92].

2.1.2. Особенности этиологии, патогенеза и патоморфологии ХПБ

Очевидно, что главным ориентиром в диагностике ранних стадий ХПБ является раскрытие основных патологических механизмов возникновения и развития заболевания, а также анализ морфологических и биохимических изменений клеток и тканей.

Взгляды на *этиологию* пылевых бронхитов существенно изменялись по мере накопления клинических и экспериментальных данных. На ранних стадиях исследований пылевому фактору придавали главенствующее значение. Поэтому в профилактических целях основным считалось уменьшение концентраций пыли в воздухе рабочей зоны. Однако, заболеваемость ХПБ существенно при этом не уменьшилась. В этой связи большее значение стали придавать фактору комплексного воздействия различных сопутствующих факторов: физическому и химическому составу пыли, загазованности рабочей зоны и т.д. Было установлено, что комплексное воздействие производственных факторов на органы дыхания усугубляется пониженной толерантностью к ним бронхиального дерева. Однако, параллельно с этим отмечалось наличие деструктивных изменений слизистой

оболочки бронхов, не связанных с производственными вредностями [10]. Этиологическая и патогенетическая значимость конкретных компонентов в формировании ХПБ трудно доказуема, так как в этом процессе участвуют такие факторы риска как курение, возраст, сопутствующая патология ЛОР-органов, семейная предрасположенность. Промышленная пыль, как этиологический фактор, играет доминирующую роль в патогенезе ХПБ. Само же заболевание классифицируется как *диффузное воспаление слизистой оболочки трахеи и бронхов, возникающее при длительном воздействии промышленных аэрозолей в повышенных концентрациях* [93].

Исторически сложилось, что пылевое воздействие регламентируется двумя показателями: степенью фиброгенности и гравитационностью. Фиброгенность пыли определяется содержанием в ней свободного диоксида кремния или кремнезема (SiO_2), что в свою очередь связано со способностью SiO_2 формировать коллагеновые волокна, состоящие из микрофибрилл, образующихся вне клеток соединительной ткани полимеризацией тропоколлагена, секретируемого коллагенообразующими клетками (фибробластами) [108,132]. По этой причине в показатели гигиенического нормирования закладываются гравиметрические данные о всей массе пыли, витающей в воздухе. Подобный подход в определенной степени оправдан при нормировании фиброгенной пыли, вызывающей пневмокониозы. В этом случае помимо повышения биологической активности среды частицы SiO_2 в большей степени повинны в механическом повреждении клеток, чем в фагоцитозе. Дело в том, что SiO_2 , как минерал, имеет высокую твердость (7,5 единиц по шкале Мооса) [57] и заостренную поверхность. В результате хаотического броуновского движения мелкие частицы SiO_2 (размером менее 2-3 мкм), сталкиваясь с АМ, не захватываются им, а повреждают мембрану. В дальнейшем происходит «склеивание» этих частиц, образование фибробластов с последующим формированием коллагеновых волокон.

Это подтверждает тот факт, что фиброгенность свежеразмолотой кварцевой пыли, имеющей заостренную поверхность, не менее чем в 2 раза выше по сравнению с аморфными разновидностями кремнезема, а также «старой» или оплавленной кварцевой пылью [16].

Поэтому оценка связей между концентрациями пыли, содержащейся в воздухе, и тем ее количеством, которое накапливается в органах дыхания, является научной основой прогнозов, обеспечивающих целенаправленную разработку профилактических мероприятий [93].

Иное дело угольно-породная пыль. Угольные пласты Подмосковского бассейна содержат угольно-глинистую фракцию с повышенным содержанием SiO_2 , что может способствовать формированию пневмофиброза. Однако, основную пагубную роль в этом случае играют угольные частицы. Имея аморфное строение и низкую твердость (2,5 единицы по шкале Мооса) супермелкие частицы размером до 1 мкм фагоцитируются нейтрофилами, мелкие частицы (до 5 мкм) захватываются АМ, что в дальнейшем приводит к возникновению воспалительного процесса. Более крупные частицы оседают в различных отделах трахеи и бронхов.

Таким образом, помимо гравитационного фактора, следует непременно учитывать и дисперсность угольной пыли. Однако, этот показатель в нормативных документах не регламентируется. В литературных источниках лишь указывается, что степень дисперсности пыли определяет задержку пылевых частиц в органах дыхания. При этом тонкие фракции (0,1-10 мкм) проникают в глубокие отделы легких и там задерживаются (60-70%). Однако, их значимость в развитии пылевых поражений может быть незначительна ввиду малой массы [93]. Между тем за рубежом при гигиеническом нормировании используются гравитационные данные не о всей массе пыли, а о количестве частиц с определенными геометрическими размерами, для чего используется понятие «респирабельной» пыли [93].

Различия клинических проявлений ХПБ обусловлены также присутствием примесей металлов в угольных породах, которые следует учитывать при нормировании пыли в воздухе рабочей зоны.

При изучении *патогенеза* ХПБ в 70-80 годы XX века особое значение в повреждающем действии минеральной пыли придавалось усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и связанному с ним фосфолипидного состава мембран АМ [125,126,41,5].

В последние годы ставится под сомнение универсальность ПОЛ как первичного механизма повреждения мембран и формируется представление о том, что указанные процессы являются вторичными и им предшествует ряд биохимических изменений [60]. Перед исследователями, занимающимися изучением патогенеза ХПБ, долгие годы неразрешимым был вопрос о том, каким образом мелкодисперсные и не оказывающие механического травмирующего действия, практически нерастворимые и нетоксичные угольные частицы реализуют свое неблагоприятное влияние на органы дыхания. В настоящее время установлено, что все многообразие патологических изменений, вызываемых пылью, обусловлены одной и той же причиной - ее прооксидантным влиянием, то есть способностью пылевых

частиц стимулировать в легких длительное избыточное образование *активных форм кислорода* (АФК) [19]. Многолетние систематические исследования показали, что в основе этого процесса лежат три механизма [16,19,20,17].

Действие *первого механизма патогенеза ХПБ* является результатом ответа иммунной системы, связанным с обезвреживанием угольной пыли - неинфекционного антигена экзогенного происхождения. На данном этапе главная роль принадлежит гуморальному и местному иммунитету. Роль клеточного иммунитета заключается в том, что с помощью клеток-киллеров (T_K -лимфоцитов эффекторов) уничтожаются перерожденные клетки. Угольная пыль контактирует с T -лимфоцитами, В-лимфоцитами, зрелыми лейкоцитами и АМ. Контакт осуществляется за счет неспецифических дисперсионных или гидрофобных свойств пыли. Механизмы контактирования заключаются в следующем. Антигены, встречаясь с T_K -эффекторами, рецепторы которых комплементарны к детерминантам антигена, вступают во взаимодействие, образуя комплекс «рецептор-антиген» [79]. При встрече с фагоцитами (АМ и нейтрофилами) они прикрепляются рецепторами к мембранам. В результате контакта уровень потребления кислорода резко повышается, что получило название «дыхательного (респираторного) взрыва» [133]. При этом практически весь поглощенный кислород используется не на энергетические и не на пластические потребности клеток. Особая ферментная система, встроенная во внешнюю мембрану фагоцитов (НАДФН-оксидаза), изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая ее в фактор бактерицидной защиты клеток – в кислородные радикалы $O_2^{\cdot -}$, обладающие амфотерными окислительно-восстановительными свойствами и участвующие во многих биохимических реакциях в клетке [130]. Посредством фермента супероксиддисмутазы (СОД) кислородный радикал синтезируется в пероксид водорода H_2O_2 . Это соединение достаточно стабильно в отсутствии металлов переменной валентности и может путем диффузии мигрировать в клетки и ткани, вызывая изменение ферментов и белков. Однако, возможны и другие трансформации H_2O_2 . Посредством ферментов каталазы и глутатионпероксидазы пероксид водорода восстанавливается до молекулы воды без образования свободных радикалов [99].

При участии ионов металлов переменной валентности, чаще всего иона железа Fe^{+2} , происходит каталитическое превращение H_2O_2 в гидроксильный радикал $HO^{\cdot}$ [60]. Интенсивность этих процессов

зависит от химического состава, кристаллического строения и дисперсности пылевых частиц.

Контактированию комплекса «рецептор-антиген» с В-лимфоцитами и зрелыми лейкоцитами присущ иной механизм. Зрелый лейкоцит, имея рецепторы разной специфичности, стимулирует В-лимфоциты, специфичные к пылевым частицам, находящимся на поверхности лейкоцита [79]. Далее В-лимфоциты под влиянием хелперных факторов клонируются с последующим воспроизведением определенных типов иммуноглобулинов. Пылевые частицы, являющиеся «новыми» для иммунной системы, стимулируют выработку IgM, имеющего многодетерминированную основу. В результате происходит настройка системы на борьбу с угольной пылью. Затем воспроизводится IgG, как более подвижный, вследствие чего вероятность его встречи с угольными частицами более высока. В процессе контакта частиц со слизистой оболочкой бронхов функциональные возможности плазматических клеток бронхов истощаются, что приводит к снижению секреторного SIgA.

Результатом иммунного ответа на воздействие пылевых частиц является, во-первых – *мобилизация кислород-зависимой бактерицидной системы фагоцитов с выработкой свободных радикалов*, во-вторых – *изменение количества клеток и иммуноглобулинового состава гуморальной и местной иммунной системы*.

Первый фактор непосредственно влияет на патогенез ХПБ. Избыточное образование АФК может привести к дестабилизации и гибели самих фагоцитирующих клеток и оксидантному повреждению окружающих тканей. Одновременно АФК оказывает токсическое действие на СОД легочной ткани, активность которой снижается уже на ранних стадиях заболевания. Активную роль играют и многочисленные ферменты, освобождающиеся из поврежденных АМ и клеток окружающих тканей: трипсин, плазмин, тромбин, протеаза. В продуктах распада АМ, погибших после фагоцитоза минеральной пыли, содержатся многочисленные факторы, влияющие на дальнейший ход воспаления и фиброзного процесса. Среди них фактор, активирующий и усиливающий синтез коллагена [124,129], и фактор привлекающий нейтрофилы [127]. Нейтрофильные лейкоциты, проникая через эндотелий капилляров, попадают в легочную паренхиму и бронхоальвеолярное пространство. Играя важную роль в фагоцитировании микроскопических пылевых частиц, они обладают более высокой способностью к генерации свободных радикалов, чем АМ [133]. Имеются данные о том, что в отличие от АМ гранулоциты способны не только к внутриклеточной, но и внеклеточной генерации

свободных радикалов. Им принадлежит большая роль в развитии воспалительного процесса и фиброзировании легочной ткани.

Второй фактор иммунного ответа – изменение количества взаимодействующих клеток, а также иммунноглобулинового состава гуморального и местного иммунитета, доступное лабораторному тестированию, способствует ранней диагностике ХПБ. В целом действие 1-го механизма объясняется фиброгенностью и отчасти цитотоксичностью пылевых частиц [20]. Однако, этими свойствами не исчерпываются эффекты и клинические проявления воздействия на организм твердых пылевых частиц.

Если проводить хронологию действия *первого механизма патогенеза ХПБ*, то он соответствует стадии «предбронхита» и началу клинически очерченной I стадии.

Состав накапливающихся вокруг пылевых частиц АФК определяет *второй механизм патогенеза*. При действии 1-го механизма микроскопические и мелкие (до 4-5 мкм) пылевые частицы в основном фагоцитируются нейтрофильными лейкоцитами и АМ. Более крупные частицы остаются относительно свободными и на их поверхности происходит генерация АФК, заключающаяся в развитии каталитических реакций трансформации активного кислорода. Частицы практически не имеют каталитических центров, поэтому их воздействие обусловлено возникающими при активации АМ супероксидными анион-радикалами $\text{HO}^\bullet$. Однако известно, что в угольно-породной пыли присутствует целая гамма металлов низкой концентрации [72]. Каталитические же свойства присущи только ионам металлов переменной валентности. Для активации каталитических свойств необходим перевод ионов данных металлов в низшую степень валентности. Подобный перевод осуществим при добавлении многочисленных восстановительных элементов, которые генерируются ферментами лейкоцитов [135]. Процесс трансформации АФК на поверхности угольных частиц становится по-настоящему каталитическим, непрерывным, в присутствии ионов переходных металлов низшей валентности. Это чрезвычайно важный вывод, так как ввиду низкой концентрации металлов переменной валентности речь по существу идет о роли МЭ в реализации этого механизма патогенеза ХПБ. Данная проблема фактически не нашла своего отражения в проанализированных источниках. Практически значимо использование МЭ в качестве биологических маркеров для диагностики *второго механизма патогенеза ХПБ*, который хронологически соответствует 1-ой и 2-й стадии заболевания.

Третий молекулярный механизм патогенеза ХПБ имеет место при фагоцитозе угольно-породной пыли, при котором происходят внутриклеточная генерация АФК и гибель кониофагов (АМ и нейтрофилов, поглотивших угольные частицы). Кониофаги не только длительное время остаются жизнеспособными, но и увеличиваются в объеме, в них возрастает число и размеры органелл: митохондрий, лизосом и пр. Происходит их «рабочая» гипертрофия на внутриклеточном уровне [16]. Гипертрофированные кониофаги нуждаются в повышенном потреблении кислорода, однако, при этом на единицу массы потребление кислорода уменьшается (из-за прогрессивного снижения отношения площади поверхности кониофага к его массе при увеличении размеров). К тому же создаются дополнительные затруднения для диффузии кислорода к цитоплазме. Со временем поступление кислорода к митохондриям становится недостаточным. Внутриклеточная гипоксия нарушает режим их работы и начинается усиленное образование $\text{HO}^\bullet$. Сразу включается третий механизм внутриклеточной генерации АФК, сопровождающийся гибелью кониофагов, которая может произойти под влиянием любых практически нерастворимых частиц. Для этого потребуются только различные уровни запыленности воздуха и длительность пребывания в запыленной атмосфере. Третий механизм патогенеза соответствует 2-ой и 3-ей стадиям ХПБ.

Активация клеток и генерация ими АФК определяет не только судьбу кониофагов, но и характер *патоморфологии* ХПБ, который определяется атрофическими и склерозирующими изменениями всех структур бронхиального дерева с нарушением моторики бронхов и гиперсекреции уже на начальных стадиях заболевания [2,11,119]. Механизмы воздействия угольной пыли определяют три специфические особенности патоморфологии: частоту поражения респираторного тракта, генез обструктивного синдрома, условия необратимости течения заболевания. Угольная пыль, вызывая физиологическую активность макрофагов, удаляется из легких преимущественно внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта. Такой путь приводит главным образом к развитию «бронхита выведения», когда патоморфологические изменения в легких вызывают гипертрофированные кониофаги, продуцирующие агрессивные АФК. Диффузионно-склерозирующий процесс может возникать в легочной ткани при более высокой пылевой нагрузке, меньшем времени жизнедеятельности гипертрофированного кониофага и, следовательно, большей доли пыли, удаляемой по лимфатическим путям.

Сохранение кониофагом жизненной активности способствует развитию обструктивного синдрома и эмфиземы легких. Ключевую роль в этом процессе играют кислородные радикалы и пероксид водорода, инактивирующие ингибиторы протеазы, в частности, альфа-1-антитрипсин [17].

В результате возникает хроническая недостаточность ингибиторов протеаз, ведущая к деструкции коллагенового и эластичного каркаса легких. Тонкие эластичные волокна межалвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках бронхов, возникает постоянное сужение просвета респираторных путей, особенно резко выраженное в бронхиолах, лишенных хрящевого остова. Развивается обструктивный синдром, в основе которого лежит нарушение равновесия эластичного натяжения между бронхами и легочной паренхимой. При спокойном дыхании воздухообмен может оставаться в норме. При физической нагрузке быстро развивается дыхательная недостаточность. Значительные физические напряжения могут способствовать развитию бронхоспазма - астмы физического усилия.

Со временем ХПБ с выраженным обструктивным синдромом при очередном обострении переходит в необратимое прогрессирование [33,111], обусловленное в основном угнетением кислородозависимой бактерицидной системы лейкоцитов [18]. Подавление свободнорадикального окисления лейкоцитов оказалось тем выраженнее, чем распространеннее атрофические изменения слизистой бронхов. Изменение функционального состояния лейкоцитов больных ХПБ преследует цель предотвращения дальнейшего разрушения легочной паренхимы в процессе элиминации из органов дыхания пылевых частиц и микробов. Однако, это ослабляет защиту воздуховодных путей от проникновения возбудителей инфекции, так как АФК составляет основное бактерицидное оружие клетки. Таким образом, замыкается порочный круг, лежащий в основе развития хронического обструктивного бронхита: открываются «входные ворота» респираторной инфекции и процесс становится необратимым [17].

2.1.3. Диагностика преморбидной стадии хронического пылевого бронхита

Сложившееся в настоящее время представление о ХПБ как полиэтиологическом пансистемном заболевании позволяет

предложить в качестве диагностических критериев ранних стадий заболевания показатели различных НОР [48].

Большинство предложенных методов базируются на фиксации изменений функций внешнего дыхания (ФВД). Известно, что длительный доклинический период – стадия «предбронхита» характеризуется дополнительным напряжением аппарата внешнего дыхания, которое является маркером компенсаторного включения адаптационных механизмов организма в ответ на действие повреждающих факторов.

В работе [52] в качестве диагностических критериев использовали величину полуосновного объема (метод Пэсмюра), параметры вентиляции легких (метод оксиспирографии), статистические легочные объемы (гелиевый метод) и уровень бронхиальной проходимости (метод пневмотахографии). Результаты исследований позволили по показателям ФВД выделить группу пульмонологического риска с защитно-компенсаторным напряжением аппарата внешнего дыхания, с донозологическим проявлением развивающихся хронических болезней и с остаточными явлениями перенесенных заболеваний. Дальнейшее дифференцирование группы риска по изменениям показателей ФВД (защитная мобилизация резервной ткани, повышение возбудимости и замедление газообмена респираторных отделов, а также обструктивные и рестриктивные нарушения в аппарате внешнего дыхания) подтвердило, что данные показатели могут быть использованы в качестве диагностических критериев при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров. Под действием дополнительной физической нагрузки проявляется синдром гиперчувствительности бронхов и существенно изменяются по отношению к контрольной группе показатели реакции кардиореспираторной системы, то есть имеет место снижение резервов аэробной производительности на этапе преморбидного развития ХПБ [98,15].

Поддержание повышенной возбудимости неизбежно вызывает напряжение системы биосинтеза и продукции сурфактанта, так как неспецифическая защита сурфактантной системы принимает на себя роль первого барьера на пути пылевых частиц и других раздражителей [58]. Анализ изменений показателей секреторной иммунной системы (лизоцима и секреторной формы IgA) показал их достоверное уменьшение по отношению к контрольной группе. Для объективной оценки гомеостатического равновесия предложен интегральный показатель – коэффициент сбалансированности ($K_{сб.}$) факторов местного иммунитета, основанный на установлении наиболее существенных связей между IgA, IgG и лизоцимом. Он оказался

наиболее информативным для оценки гомеостаза и может быть использован в качестве диагностического критерия ранних стадий ХПБ.

Для этих же целей исследовались показатели окислительного метаболизма, нейрогуморальной и гормональной регуляции в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), изменение которых при длительном нагружении нейрогуморальных и гормональных механизмов регуляции с последующим их истощением и срывом компенсаторно-адаптивных реакций организма, предшествует проявлению клинических синдромов [36]. В качестве основного показателя окислительного метаболизма выбрана интенсивность ПОЛ: первичных диенкетон (ДК), вторичных конъюгированных диенов (КД) и тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Интенсивность ПОЛ определяется деятельностью систем, генерирующих свободные радикалы (супероксидный радикал O_2^- и гидроксильный $HO^\bullet$), а также ферментной и неферментной составляющими антиокислительной активности (АОА). Их совокупность рассматривается как один из важнейших регуляторных механизмов как в норме, так и в патологии. Установлено синхронное по отношению к контрольной группе изменение этих показателей у здоровых шахтеров, лиц с предпатологией и больных I стадии. У здоровых шахтеров отмечено увеличение показателей примерно в 2 раза, что вызвано адаптивными, компенсирующими реакциями организма. У лиц с предпатологией и больных I стадии наблюдается разбалансировка компенсаторно-адаптационных механизмов: дальнейшее повышение показателей интенсивности ПОЛ при резком (в 6 раз) снижении АОА. Аналогичные изменения наблюдались при измерении гормонов коры надпочечников и щитовидной железы (кортизола, тироксина и трийодтиронина) в КВВ.

В работе [46] исследовалась возможность применения фармакологических проб для диагностики характера обструктивных нарушений в донозологической стадии ХПБ. Признаком данной стадии считали органический бронхоспазм и обтурацию просвета бронхов избыточным количеством вязкого бронхиального секрета. Установлено, что бронхоспазм в донозологической стадии ХПБ обусловлен нарушением иннервационных воздействий со стороны симпатической и парасимпатической нервной системы и в меньшей степени гиперсекрецией и отеком слизистой оболочки дыхательных путей. В качестве фармакологических средств применялись бронхолитики беротек и атровент. Выявлено, что в патогенезе обструктивных нарушений больше выражено снижение тонуса симпатической нервной системы и в меньшей степени – повышение

тонуса парасимпатической нервной системы, что и предлагается использовать в качестве диагностических критериев.

В работах [37,76] клиническими ранними стадиями ХПБ считаются те, при которых выраженность клинических симптомов заболевания, степень функциональных нарушений систем дыхания и кровообращения еще не оказывают существенного отрицательного влияния на физическую работоспособность больных, что обуславливает низкий уровень их обращаемости в поликлинику. В качестве диагностических критериев предложены также показатели местного и системного иммунитета и тромбин-плазминовой системы [25,55].

Исследования проводились у практически здоровых лиц, больных хроническим бронхитом инфекционного генеза и больных ХПБ с начальными проявлениями и с выраженными стадиями заболевания. Иммунологическое исследование включало в себя определение показателей иммунной реактивности, жизнеспособности и клеточного состава биологически активной среды (БАС), а также показателей функциональной активности и количества АМ, уровня гуморального звена местного иммунитета.

Из показателей иммунной реактивности достоверное отличие больных ХПБ от остальных групп отмечено по Т-системе иммунитета (количество Т-лимфоцитов), В-системе (количество В-лимфоцитов) и количество иммуноглобулинов – IgG. Отмечалось существенное повышение показателей, характеризующих фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов (их поглотительную способность). Наибольшие изменения (в 1,5 раза) имели место в уровне циркулирующих иммунных комплексов. У больных ХПБ I и II групп существенных различий по этим показателям не установлено.

Анализ клеточного состава БАС показал изменение соотношения клеток: уменьшилось количество АМ, возростал процент нейтрофилов по сравнению с нормой. Сравнение этих показателей у больных I и II групп не выявляет существенных различий. Можно лишь отметить более высокое содержание лимфоцитов у больных I группы по сравнению с больными II группы, что связано с местным иммунологическим конфликтом.

Результаты исследований адгезионной и поглотительной способности АМ свидетельствуют о том, что у больных I и II групп данные функции резко снижены по сравнению с нормой, что является одним из механизмов хронизации процесса. Показатели в этих группах были идентичны. Следует также отметить снижение уровня SIgA у больных ХПБ по сравнению с данным показателем у здоровых лиц. У

больных ХБ инфекционного генеза наблюдается более резкое снижение уровня SIgA, что связано с истощением функциональной возможности плазматических клеток слизистой оболочки бронхов под влиянием персистирующей инфекции. При сравнении уровней SIgA у больных I и II групп достоверных отличий выявлено не было.

Состояние системы свертываемости крови и фибринолиза показывает, что у больных обеих групп выявляется гиперкоагуляция: свободный гепарин достоверно снижался и повышались количество фибриногена и активность фермента фибриназы. Использование указанных показателей дает возможность объективно оценить направленность гемокоагуляционного потенциала крови. Резкое снижение гепарина, а также укорочение времени рекальцификации плазмы, отмеченное у больных обеих групп, указывает на возможность повышения гемокоагуляционного потенциала. В целом анализ сдвигов в коагулограмме свидетельствует о превалировании тромбоногенеза над процессами фибринолиза у больных с различными стадиями ХПБ. Имеющие место при ХПБ гиперкоагуляция, уменьшение антиокислительной активности плазмы крови, активация иммунной системы – свидетельствуют о кататоксической направленности процессов адаптации.

Отмеченные отличия показателей иммунной и тромбин-плазминовой систем у больных ХПБ по отношению к здоровым лицам и больных ХБ инфекционного генеза показывают, что, в связи с отсутствием достоверной разницы показателей для I и II групп, данный метод диагностики целесообразно использовать при сравнительно небольшом стаже работы (меньше 8 лет).

2.1.4. Значение упреждающих профилактических мероприятий

Под упреждающими профилактическими мероприятиями понимается комплекс инженерно-технических мероприятий, направленных на уменьшение запыленности рабочей зоны, и проведение предварительных и периодических медицинских осмотров [93]. Упреждающая профилактика сохранения работоспособности требует накопления базы данных и базы знаний, корреляционными зависимостями между ослаблением и срывами адаптационных механизмов организма, величиной (дозой) и временем воздействия вредных факторов с учетом конкретных переменных: уровня здоровья, возраста, средств защиты и пр. [66].

Подобные знания могут быть реализованы в программном продукте и дать возможность планировать охрану здоровья при работе

в шахтах, нормировать рабочие циклы, варьировать сроки и содержание реабилитационных процедур, законодательно обосновывать формы и виды социальной защиты. При этом возникает возможность перехода от практикуемой в настоящее время симптоматической терапии ХПБ к этиотропной и патогенической.

Степень запыленности рабочей зоны регламентируется ПДК угольной пыли. Методики определения ПДК вырабатывались в течение двух десятков лет [69, 53, 68, 83] и в настоящее время в законченном виде представляют собой сборник взаимосвязанных методических указаний [30]. В данной методике количественная оценка связи между действующим на организм пылевым фактором и отклонениями в состоянии здоровья (по типу «доза-эффект») производится с помощью вероятностных характеристик пылевого фактора. При этом считается, что концентрация пыли, как случайная величина, подчиняется логарифмически нормальному распределению.

Определенное таким образом значение ПДК относится к среднесменным значениям и имеет пороговый смысл, то есть полагается, что концентрации угольной пыли ниже уровня ПДК безвредны. Для определения срока безопасного пребывания в рабочей зоне используется две характеристики: контрольный уровень пылевой нагрузки КПН и фактическая пылевая нагрузка ПН.

$$\text{КПН} = \text{ПДК} * N * T * Q \quad (1)$$

$$\text{ПН} = K_{\text{cc}} * N * T * Q, \quad (2)$$

где N - стаж работы, в годах;

$T=250$ - количество рабочих дней в году;

Q - объем сменной легочной вентиляции, м^3 ;

K_{cc} - фактическая среднесменная концентрация угольной пыли.

Значения K_{cc} определяются по методу вероятностной бумаги с анализом величины разброса K_{cc} (16% и 84% значения) по отношению к среднему (медианному) значению. При этом в методику вводятся такие нехарактерные для математической статистики величины, как стандартное среднегеометрическое отклонение, уровни отклонений в процентах и т.д. На наш взгляд, целесообразнее пользоваться общепринятыми параметрами – среднеквадратическим отклонением σ , коэффициентом вариации v , квантилями распределения q_α , для определения которых имеются специальные таблицы [112], что приведет к повышению достоверности вероятностных характеристик.

Согласно рассматриваемой методике пороговое значение ПДК обеспечит безопасный для здоровья 25-летний срок пребывания в

рабочей зоне. Исходя из данной предпосылки, определяется предельный фактический безопасный срок работы

$$T = \frac{K_{ПН}^{25}}{K_{cc} \cdot N \cdot Q} \quad (3)$$

Лечебная практика показывает значительные отклонения фактических сроков безопасного пребывания в рабочей зоне от рассчитанного по зависимости (5), что свидетельствует о неточности заложенных в методику основополагающих принципов из-за недоучета основных механизмов патогенеза ХПБ.

Во-первых, при определении ПДК следует ориентироваться не на пороговую, а на линейную концепцию, которой придерживаются в ряде промышленно развитых стран [34,110]. Согласно линейной концепции вредное влияние на человека пропорционально (линейно) зависит от суммарного количества поглощенного вещества, то есть от произведения его концентрации на время. Из этого положения вытекает, что при определении ПДК следует ориентироваться не на среднесменные значения, а на средние значения концентрации, рассчитанные за более длительный срок, (не менее, чем среднегодовые). В этом случае значения ПДК будут ниже, чем среднесменные и точность прогноза на более длительный срок пребывания в рабочей зоне значительно повысится.

Во-вторых, целесообразно отразить в ПДК не только гравитационные показатели, но и дисперсность угольной пыли.

В-третьих, в ПДК необходимо указать концентрацию МЭ металлов переменной валентности, влияющих на патогенез ХПБ. Уточненные таким образом характеристики ПДК будут способствовать установлению биологически допустимых концентраций МЭ в биологических средах (БПДК), целесообразнее – в моче. В этом случае БПДК МЭ будут играть роль биологических маркеров, по которым можно осуществлять диагностику и прогнозирование ХПБ.

Корректное прогнозирование ХПБ открывает возможность разработки моделей профилактического обслуживания, в частности, моделей ПМО. Роль ПМО, как основного средства защиты от развития патологических форм ХПБ, признается практически всеми исследователями [93,55,98,35,82]. Они ограничиваются общими рассуждениями о целесообразности проведения ПМО. В данном случае речь идет о периодичности проведения ПМО и конкретных значениях профилактических параметров. Установление БПДК МЭ при наличии математических моделей профилактики будет

способствовать идентификации параметров БПДК степени заболевания и нахождении математических методов решения уравнений модели. Соответственно, решается и экономическая задача, заключающаяся в минимизации затрат на проведение ПМО и лечение больных разных стадий заболевания. По нашим сведениям, подобные задачи в исследованных литературных источниках лишь обозначались [37,94]. Между тем мировая медицинская практика в качестве одного из основных показателей эффективности методов лечения указывает на затратную часть.

Проведенный анализ литературных источников позволяет утверждать, что ХПБ следует рассматривать как пансистемное заболевание, охватывающее не только легочную систему. Все вышерассмотренные неспецифические ответные реакции организма – это проявление одного общего заболевания, но только с большей или меньшей выраженностью в какой-либо конкретной системе органов.

В этой связи подход к клинике ХПБ должен быть унифицированным и опираться прежде всего на профилактические мероприятия, диагностику на ранних стадиях и своевременную адекватную коррекцию метаболизма всего организма.

2.2. Хронический обструктивный бронхит

ХОБ – это хроническое диффузное неаллергическое воспаление бронхов, ведущее к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем [62, 130]. ХОБ – болезнь второй половины жизни, чаще возникающая у мужчин после 40 лет. Прогрессирование болезни, как обязательный признак ХОБ проявляется ежегодным снижением ОФВ₁ на 50 мл и более.

Рассмотрим схему развития симптомов заболевания [91, 127, 155, 183].

ХОБ I стадии представляет собой клинически очерченную стадию формирования патологического процесса. Информативность стойкого «кашлевого анамнеза» на этой стадии при ХОБ невелика (жалобы могут отсутствовать). Основные показатели вентиляции как правило, сохранены или минимально изменены (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) больше или равен 70%) [111, 128]. При рентгенологическом обследовании каких-либо отклонений не выявляется [91, 124]. Таким образом, малосимптомность данной стадии заболевания затрудняет

своевременную диагностику, хотя именно в этой стадии соответствующие лечебно–профилактические мероприятия могут предотвратить прогрессирование заболевания.

В условиях действия факторов риска (курение, профессиональные вредности и др.) бронхит медленно и постепенно прогрессирует [126]. Развивается *ХОБ II стадии*, который клинически выражается в развитии и прогрессировании обструктивного синдрома. Необратимость обструкции определяется эмфиземой и в меньшей степени перибронхиальным фиброзом. Его присоединение изменяет субъективную и объективную симптоматику. Кроме кашля, появляются приступообразное затруднение дыхания, одышка при физической нагрузке. При аускультации на высоте удлинение выдоха определяются сухие свистящие хрипы высокого тембра, которые выявляются при форсированном выдохе. Наиболее достоверны ингаляционные пробы с бронхолитиками и контрольное измерение уровня бронхиальной проходимости при спирографии, пневмотахометрии, пикфлуориметрии [172, 181]. Из-за нарушения эластических свойств легких изменяется механика дыхания и формируется экспираторный коллапс, являющийся основной причиной необратимой бронхиальной обструкции ХОБ [151].

При присоединении воспалительных процессов монотонное течение заболевания меняется на волнообразное со сменой ремиссий и обострений. При обострении усиливается кашель, повышается температура тела. Таким образом, главное, что определяет тяжесть больных ХОБ – это стойкие признаки дыхательной недостаточности, скрытая легочно–сердечная недостаточность, выявляемая только при физической нагрузке, а при преобладании воспалительного синдрома – еще и частота обострений процесса .

Лабораторно-инструментальные методы позволяют увеличить вероятность диагностики. Значительно снижаются спирометрические и пневмоахометрические показатели (показатель $ОФВ_1$ от 50 до 69% должной величины). При рентгенологическом обследовании определяются начальные признаки бронхитического пневмосклероза, который проявляется усилением и деформацией легочного рисунка в прикорневых зонах и нижних отделах легких [124]. Степень формирования эмфиземы легких можно оценить с помощью рентгеновской компьютерной томографии и высокоразрешающей рентгеновской компьютерной томографии легких, посредством рентгено-функциональных методов (пробы по Соколову, рентгенополипневмография) [184]. Бронхоскопические исследования позволяют выявить степень атрофических изменений слизистой

оболочки и бронхиальных желез, деформацию шпор и устьев верхних отделов бронхов, дистонию мембранозной стенки трахеи и главных бронхов [81].

Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к формированию *ХОБ III стадии* с развитием стойкой легочной и сердечной недостаточности. Развивается смешанный обструктивно-рестриктивный тип нарушения дыхательной функции с резким ухудшением всех спирографических показателей. Клинически эти изменения проявляются одышкой, даже в покое. У большинства больных выявляются клинко-электрокардиографические признаки легочного сердца [91, 125, 127, 167].

IV стадия ХОБ – крайне тяжелая. Для нее характерны приступы экспираторного удушья, одышка в покое, кашель временами с гнойной мокротой, возможны кровохарканья. Течение непрерывно – рецидивирующее. Больные недееспособны, нуждаются в уходе. Показатель ОФВ₁ 35% и меньше от должной величины, нагрузочные пробы невозможны [127].

2.3. Бронхиальная астма

В отличие от ХОБ основой БА является, как правило, персистирующий воспалительный процесс в дыхательных путях с участием тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, характеризующийся развитием полностью или частично обратимой бронхиальной обструкции (либо под воздействием лечения либо спонтанно) [19, 87]. При развитии необратимого компонента обструкции БА является структурной единицей ХОБЛ.

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра [127] в зависимости от этиологии различают аллергическую (АБА), неаллергическую (НБА), смешанную и неуточненную астму. Основным патофизиологическим признаком БА является наличие гиперреактивности бронхов, развивающейся вследствие воспалительного процесса в бронхиальной стенке [119, 120].

В сравнении с ХОБ течение БА переменное, начало заболевания приходится на любой возраст больных. Прямой связи с курением не выявлено. В клинической картине характерно интермиттирующее появление симптомов (приступы удушья, одышка, свистящее дыхание, дистанционные хрипы, кашель). При инструментальном обследовании (при исследовании ФВД) выявляется обструктивный тип дыхательной недостаточности, который является эпизодическим, обычно обратимым. Характерны: суточная переменность пиковой скорости

выдоха (20% и более у лиц, получающих бронхолитики; 10% и более – без применения бронхолитиков); обычно выраженный ответ на бронхолитики (исчезновение или значительное облегчение дыхания и прирост показателей ОФВ₁ на 20% и более). Признаки гипоксемии появляются эпизодически, как правило отсутствуют [176]. Биологическим маркером БА является высокий уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Эволюция болезни эпизодическая [41, 61, 128].

Диагностическими критериями АБА помимо аллергического анамнеза, положительных кожных и провокационных проб на определенные аллергены, являются лабораторные показатели: повышенный уровень иммуноглобулина Е, повышенное содержание в крови и мокроте эозинофилов, базофильный тест Шелли, положительная реакция альтерации нейтрофилов больного с аллергеном, повышенный гликогенолиз в лимфоцитах под влиянием адреналина в присутствии аллергена, повышение вязкости мокроты под воздействием аллергена, выявление особенностей эритроцитов (более 11% микроцитов, возрастание количества гемолизированных эритроцитов в гипотоническом растворе с обзиданом) [154].

Клиническое обследование больных НБА выявляет отсутствие связи приступов удушья с определенным аллергеном, характерна связь БА с перенесенными воспалительными инфекциями. Лабораторные исследования крови выявляют признаки воспаления, в мокроте преобладают нейтрофильные лейкоциты. Осложнения при НБА (эмфизема, пневмосклероз, легочное сердце с хронической легочной и сердечной недостаточностью) развиваются быстрее, чем при АБА. Лечение β_2 -адреностимуляторами умеренно эффективно, а холинолитиками – эффективно, в отличие от АБА. Купирование бронхопульмонального воспалительного процесса улучшает течение НБА. Прогноз болезни в отличие от АБА очень часто неблагоприятный. Инструментальные методы исследования более информативны: рентгенограмма легких, по показаниям – бронхография, томография, рентгенография придаточных пазух (выявляются инфильтративные тени при пневмонии, признаки локального или диффузного пневмосклероза, затемнение придаточных пазух), при фибробронхоскопии – признаки воспаления слизистой оболочки, густой слизисто-гнойный секрет [125, 127].

Согласно [9, 19, 120] в основу классификации БА по степени тяжести положены частота и периодичность клинических проявлений, их влияние на физическую активность и сон, динамика показателей ФВД. *Интермиттирующая БА* (легкое эпизодическое течение)

характеризуется кратковременными симптомами реже 1 раза в неделю, обострения заболевания непродолжительные, ночные симптомы 2 раза в месяц или реже, между обострениями нормальная ФВД, пиковая скорость выдоха или $ОФВ_1 > 80\%$ от нормы, суточные колебания $< 20\%$. Легкая персистирующая астма характеризуется появлением симптомов заболевания 1 раз в неделю или чаще, но не каждый день; обострения заболевания могут нарушать физическую активность и сон, характерны ночные симптомы астмы; суточные колебания $ОФВ_1$ 20-30%. *БА средней степени тяжести* характеризуется наличием ежедневных симптомов, обострения заболевания нарушают физическую активность и сон, ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, показатели пиковой скорости выдоха или $ОФВ_1$ от 60 до 80% от нормы, суточные колебания $> 30\%$. *Тяжелая персистирующая астма* характеризуется прогрессированием симптомов, физическая активность ограничена, $ОФВ_1 < 60\%$ от нормы, суточные колебания $> 30\%$ [137].

3. Роль микроэлементов в диагностике заболеваний органов дыхания

3.1. Общая характеристика микроэлементов

Значение МЭ в возникновении и развитии различных заболеваний, получивших название микроэлементозы, рассматривается в обширной литературе [2, 3, 33, 45, 51]. В данном случае речь идет не о микроэлементозах, а о роли МЭ как средства диагностики, изучением, например, изменений концентрации МЭ в биологических средах (крови, моче, волосах и др.), то есть о значимости МЭ как биологических маркеров. Согласно [21, 123, 138], *биомаркер – это количественно определяемый биологический параметр, который может быть использован для характеристики здоровья, физиологических процессов, факторов риска болезни, диагностических критериев болезни, метаболических процессов с целью определения эпидемиологических исследований* и т.д. Привлекательность данного направления заключается в том, что появляется возможность не только одномоментной количественной оценки содержания МЭ в биологических средах, но и изменений концентраций МЭ во времени.

К жизненно необходимым микроэлементам таблицы Менделеева относят элементы, массовая доля которых не превышает 0,01%. Группа «эссенциальных» химических элементов представлена железом, цинком, медью, марганцем, никелем, хромом, кобальтом, селеном.

Токсические микроэлементы не обнаруживаются в составе нормальных клеточных структур.

МЭ поступают в организм с пищей, водой, жидкостями, воздухом. При этом респираторные поступления минимальны. Однако этот путь при интенсивном воздействии пылевых факторов (производственная пыль, поллютанты окружающей среды, курение) становится приоритетным и делает сопоставимым по значимости респираторный и пероральный путь поступления химических элементов, позволяя говорить о «двойной экспозиции» МЭ в легочную систему. Так для профессиональных ХОБЛ пылевой этиологии аэрогенный путь поступления МЭ является преимущественным. При этом простая сумма источников поступления МЭ в организм (аэрогенный и пищевой) не имеет под собой оснований по целому ряду причин [2, 3, 11].

Во-первых, существуют особенности поступления МЭ в организм. Известно, что для фтора не имеет значения пути его введения в организм (ингаляционный, алиментарный, парентеральный), так как этот МЭ свободно проникает в кровь и быстро элиминируется с мочой, или селективно кумулируется в высокоминерализованных переносчиках. Для других МЭ процесс всасывания в желудочно-кишечном тракте зависит от наличия специальных белков-транспортеров – металлопротеинов. С помощью этого механизма происходит поступление в клетку металлов переменной валентности (железо, хром, марганец, никель и др.) [10, 23].

Во-вторых, до настоящего времени точно неизвестно, какой процент от поступивших аэрозольным и пероральным путем МЭ осаждается или циркулирует в легочных сосудах, оказывая каталитическое воздействие в системе оксиданты–антиоксиданты [113, 114].

В-третьих, экспериментальная и лечебная практика обнаружила пары и даже триады МЭ, которые оказывают синергическое или антагоническое воздействие на различные физиологические и патологические показатели [33, 39].

Знание этих факторов позволит установить количественные зависимости между содержанием МЭ и их метаболитов в биологических средах (например, в моче) и концентрациями МЭ в воздухе (например, производственная и табачная пыль) то есть использовать МЭ как биологические маркеры для диагностики ХОБЛ.

Организм избирательно и активно использует элементы внешней среды для поддержания гомеостаза вне зависимости от меняющихся условий [29]. Значению МЭ в поддержании гомеостаза организма, а также в патогенезе различных заболеваний, посвящена множественная

литература. Проанализируем роль некоторых МЭ в развитии ХОБЛ, в том числе профессиональной этиологии.

3.2. Диагностическая значимость микроэлементов при заболеваниях органов дыхания

Рядом исследователей доказана роль металлов переходной валентности (железо, хром, марганец, никель) в патогенезе ХПБ от воздействия угольно-породной пыли [2, 3, 23]. Установлена важная роль кальция, магния, цинка и меди в патогенезе БА в регуляции бронхиальной проходимости, сократительной активности дыхательных мышц, процессов сенсибилизации и реакций чувствительности [5, 13, 166, 173, 188, 189]. Имеются отдельные сообщения о значимости участия цинка, меди в реализации эффектов стероидных гормонов [35, 36]. По мнению других авторов, изменения метаболизма химических элементов являются одним из побочных эффектов стероидной терапии и применения β_2 -адреномиметиков [151, 180].

В трудах [5, 33, 121] показана роль натрия, калия, магния, кальция, цинка, меди, железа, кобальта и никеля в патогенезе БА и ХОБ, рассмотрен метаболизм этих элементов при обострении заболевания, в период ремиссии, а также на фоне базисной терапии обструктивных поражений легких. Однако литературные данные, характеризующие особенности динамики изменений *микроэлементного состава* у данной категории пациентов, практически отсутствуют.

Сообщения о роли **цинка** у больных с бронхообструктивным синдромом малочисленные и разноречивые. Так B.D. Vallee [185] сообщил о снижении содержания цинка плазмы крови при хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ). V. Norinchi et al. [162] пишет о более высоком уровне цинка плазмы и эритроцитов на фоне пневмонии с обструктивным синдромом у детей. Н.И. Берзинь [13] отметила повышение содержание цинка в эритроцитах и снижение его в плазме у больных с бронхогенным раком легкого. В исследованиях А.В. Емельянова [38] у больных БА уровень цинка в плазме крови достоверно выше, чем у здоровых лиц, а различий в содержании этого элемента в эритроцитах получить не удалось. I.C. Godfrey et al. [156] установлено, что снижение концентрации цинка в сыворотке крови у больных ХОБЛ способствует дестабилизации лизосомальных мембран и выделению избыточных количеств протеаз. Ф.С. Таджиев [115] обнаружил в КВВВ увеличение цинка у больных ХОБ, а в цельной крови и мокроте его уменьшение у больных НБА и ХОБ; автор отмечал об-

ратную зависимость между тяжестью течения заболевания и снижением цинка в цельной крови. Считается, что изменение содержания цинка в крови является одной из причин формирования вторичных иммунодефицитных состояний при заболеваниях органов дыхания [147, 178]. В серии исследований продемонстрировано дозозависимое торможение физиологической концентрацией цинка иммуноглобулина класса Е (IgE) – опосредованного освобождения гистамина и лейкотриена C_4 из тучных клеток и базофилов [146]. Дефицит цинка увеличивает вероятность обострений аллергических заболеваний [179].

Таким образом, исследования цинка у больных с бронхообструктивным синдромом не проводились одномоментно в различных биологических средах; не оценивалось влияние немедикаментозной терапии; не сопоставлялись с различными фазами и тяжестью заболевания; не было динамического наблюдения за изменением содержания микроэлемента, возможно, ответственного за гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов.

В норме в организме человека ежедневно около 0,5 мг меди включается в состав церулоплазмينا и выделяется с желчью. У человека преобладающая часть поступающей в организм меди выделяется с калом; выделение с мочой ограничено и составляет 20 - 60 мкг в сутки [2]. Ю.А. Осипов [86] обнаружил повышение концентрации сывороточной меди у 76% больных ХБ в фазе обострения, причем степень гиперкупремии находилась в прямой зависимости от выраженности и характера течения воспалительного процесса в бронхах. Ряд исследователей [35] при БА обнаружили повышение концентрации меди в цельной крови и сыворотке. В то же время в [115] отмечено снижение концентрации меди в сыворотке крови у больных БА, но эти данные были получены на неоднородном материале, не учитывался клиникопатогенетический вариант БА. В.Б. Спиричев [110] установил позитивную корреляционную связь между содержанием меди в питьевой воде и показателями бронхиальной проходимости. При искусственных медь-дефицитных состояниях у млекопитающих наблюдалось развитие первичной эмфиземы вследствие резкого снижения содержания эластина и повышения коллагена в легких [158].

Материалы экспериментальных и клинических исследований доказывают, что медь выступает в качестве регулятора аллергических реакций немедленного типа, различных стадий воспаления, контролирует функциональную активность клеточного и гуморального звеньев иммунитета. У больных затяжной пневмонией найдено снижение концентрации биоэлемента в сыворотке крови, сочетающегося с Т и В-клеточным дисбалансом и депрессией ферментов метаболизма ксено-

биотиков [40, 115]. У пациентов с АБА инаktivация антиоксидантной системы может быть одним из первичных дефектов, лежащих в основе заболевания, что подтверждается результатами изучения содержания церрулоплазмينا (ЦП) и его оксидазной активности у клинически здоровых кровных родственников [115]. Описано повышение уровня меди в плазме крови при ХНЗЛ при одновременном ее снижении в эритроцитах [38, 115]. Обнаружено повышение уровня меди в форменных элементах крови при ХОБ, у больных БА – достоверное повышение содержания меди в эритроцитах и снижение ее уровня в КВВВ, снижение супероксиддисмутазы (СОД) и ЦП в крови при тяжелом обострении заболеваний дыхательных путей [35, 40, 88, 0148].

Повышение уровня меди в плазме крови рассматривается как компенсаторное перераспределение с мобилизацией ее из печени при воспалительных процессах в легких [116]. В очаге воспаления отмечается тенденция к снижению содержания меди при отсутствии изменений в интактных зонах легкого. В исследованиях Г.Б. Федосеева и соавт. [119] установлено, что у больных БА имеется внутриклеточный дефицит меди, коррелирующий с концентрацией продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активностью СОД и показателями бронхиальной проходимости.

Таким образом, в приведенных литературных источниках показано значение меди в процессах воспаления, ПОЛ, что несомненно оказывает влияние на патогенез бронхообструктивного процесса. Вместе с тем, суммируя работы исследователей, нужно отметить больший их удельный вес в области ХНЗЛ. Что же касается больных БА и ХОБ, то обращает внимание их малочисленность, неоднородность групп исследований, использование для оценки, в основном, цельной крови и сыворотки; не указывались клиничко-патогенетические варианты БА; разноречивость приведенных данных; отсутствие динамического наблюдения; разный технический подход к определению содержания меди в биологических средах.

Хром является жизненно необходимым МЭ. Из пищи адсорбируется не более 1% Cr^{3+} и примерно 10% Cr^{6+} . Соединения Cr^{3+} настолько плохо всасываются, что их применяют в качестве фекальных маркеров у человека [143]. Всасывание хрома (Cr) зависит от присутствия хелатирующих элементов. Лиганды, повышающие всасывание хрома, предупреждают его выпадение в осадок в виде основных солей в близкой к нейтральной среде кишечного тракта [2]. На всасывание хрома оказывают влияние также железо и цинк. При недостаточности этих МЭ усвоение хрома возрастает, а при их одновременном поступлении снижается, что свидетельствует об

общих путях усвоения этих МЭ [134]. В крови хром транспортируется в связанном виде с белком трансферрином и в эритроцитах. Не менее 2/3 введенного Cr^{3+} в течение 8-12 часов выводится с мочой и желчью. Известно, что Cr^{6+} образуется при сварочных работах, хромировании, других видах промышленных производств, как правило, в виде чрезвычайно летучих соединений, которые раздражают слизистую оболочку дыхательных путей и являются одной из причин ХНЗЛ. В угольных частицах он находится в физически связанном состоянии, будучи как бы «вкрапленным» в химически нейтральные угольные пылинки. В угольной системе, имеющей структуру мелкокристаллического графита [21], под действием биологической среды происходит сегрегация (перемещение к поверхности пылинки) катиона Cr^{6+} [10], который легко проникает через физиологические преграды, например, через клеточные мембраны, и легко восстанавливается в Cr^{3+} . В отличие от Cr^{3+} Cr^{6+} достаточно легко преодолевает гистогематические барьеры, проникает в ткани с экссудатами и транссудатами, проходит через плазматические мембраны и накапливается в клетках. При этом Cr^{6+} практически не выводится с мочой и желчью. Недостаток Cr^{3+} сопряжен с уменьшением чувствительности тканей к инсулину у больных сахарным диабетом II типа [29].

Примерно 40% депонированного хрома (Cr^{6+}) задерживается в легких, при этом его определенная часть под действием восстановительных эквивалентов переходит в Cr^{3+} , в легких Cr^{3+} поглощен альвеолярными макрофагами или связан альбумином. При клиренсе Cr^{3+} период полувыведения составляет 0,56; 12,7 и 192 суток [134]. Почечный же клиренс растворимого Cr^{6+} происходит значительно быстрее, что также может быть использовано для биологической индикации. Эти выводы подтверждаются полученными *in vitro* экспериментальными данными по содержанию в легких различных модификаций хрома. Оказалось, что отношение Cr^{6+} к Cr^{3+} составляет 0,22 [143]. Установлено снижение содержания хрома в моче при ХПБ [76].

Таким образом, при ингаляционном поступлении хрома имеет место его задержка в организме, в частности, в легочной ткани, что должно сказаться на оценке хрома как биологического маркера.

Железо – широко распространенный в природе элемент, относящийся к группе незаменимых микроэлементов. Установлено, что 20 – 25% железа является резервным, 5 – 10% входит в состав миоглобина, около 1% содержится в дыхательных ферментах,

катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях, участвует в реакциях ПОЛ (реакция Фентона) [2].

Исследования метаболизма железа у больных ХОБЛ – единичные и касаются в основном крови. Так, увеличение содержания железа в плазме замечено при воспалительных заболеваниях в легких и развитии гипоксии. Отмечается вторичное влияние железа на иммунную систему, а при его дефиците происходит угнетение клеточного иммунитета, нарушение функции лейкоцитов, что коррелирует с уровнем комплемента [115, 141]. Накопление железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы катализирует увеличение свободных радикалов, повреждающих клеточные и лизосомальные мембраны и митохондрии, что приводит к развитию интерстициального фиброза и дегенерации клеток [122], Fe^{+3} также связывается сидерофилинами, имеющими для этого два участка. Гомеостаз железа обеспечивается регуляцией его всасывания в связи с ограниченной способностью организма к выделению, хотя существует и обратная зависимость между обеспеченностью железом и всасыванием, механизм которого недостаточно изучен [2, 168]. С увеличением в клетке ионизированного железа и модификации фосфолипидного состава мембран, ионы кальция в концентрации $10^4 - 10^5$ М оказывают прооксидантное действие [116]. В работе [115] прослежены изменения содержания железа у больных БА и ХОБ в цельной крови, мокроте и КВВВ. Так, в цельной крови отмечено увеличение железа у больных НБА, без четких изменений его у больных ХОБ, также как и в КВВВ у этих больных. Значимо выше было содержание железа в мокроте у больных ХОБ, при незначительном содержании цинка и меди. В других исследованиях имеются сведения о нарушении метаболизма железа при болезнях органов дыхания при изучении содержания железа в крови в зависимости от клинических проявлений болезни [62]. Обнаружено, что АМ курильщиков высвобождают *in vitro* больше железа, чем клетки некурящих. На начальных этапах оно связывается ферритином и другими железотранспортными белками. Однако при ХОБЛ это процесс нарушается, так как со временем белки насыщаются, соответственно, увеличивается количество железа в свободном пуле. Этому процессу способствуют также генерируемые в легких АФК и оксиданты табачного дыма [126, 164].

Таким образом, несмотря на данные, что избыток ионизированного железа в клетке оказывает прооксидантное действие [116], тем самым активно участвуя в ПОЛ, а также влияние железа на клеточный иммунитет – следует подчеркнуть недостаточность работ о влиянии метаболизма железа на патогенез БА и ХОБ при различных клинικο-патогенетических вариантах в фазе обострения, ремиссии.

Никель – условно эссенциальный микроэлемент [172]. По механизму своего биологического действия он обнаруживает заметное сходство с другими 3-D – элементами: железом, кобальтом. Наибольшее содержание никеля найдено в костях и легких. В литературе крайне малочисленные данные о метаболизме никеля у больных БА и бронхообструктивным синдромом, исследуется содержание никеля при воспалительных заболеваниях легких. Никель – микроэлемент, который наиболее загрязняет окружающую среду, в 2000 году ожидается его 10-кратное увеличение поступления в атмосферу. Наибольшее содержание никеля отмечается в легких, причем с возрастом оно увеличивается. При сегрегации из угольной пыли нерастворимые соединения никеля могут задерживаться в легких в течение длительного времени. По некоторым данным период его полувыведения из легких может достигать 330 дней. В свою очередь растворимые соединения никеля вскоре выделяются с мочой. Установленное *in vitro* его содержание в легочной ткани составляет $1,45 \pm 1,11$ мкмоль/кг [2].

При воспалительных и опухолевых заболеваниях легких установлено повышение содержания никеля в крови [61], он уменьшает жизнеспособность АМ, снижает содержание лизоцима, вырабатываемого АМ и трахеобронхиальными слизистыми железами; замедляет колебательные движения ресничек мерцательных клеток респираторного эпителия. Сообщается о роли никеля в стабилизации цитоплазматических мембран, в которых он играет роль структурного компонента [2].

В экспериментальных исследованиях получены данные, которые позволяют считать, что никель играет определенную роль в системе комплемента [172]. Это свидетельствует о значимости изучения метаболизма никеля у больных с заболеваниями легких.

Среди других микроэлементов железо, селен и марганец могут претендовать на участие в защитных механизмах и патогенетических процессах БА и ХОБ, а также иметь практическую значимость в лечении этих заболеваний.

Селен входит в состав активного центра глутатионпероксидазы – важного компонента внутриклеточной антирадикальной защиты. Его соли использовали в качестве антиоксидантной терапии при лечении больных хроническим бронхитом, в результате чего наблюдалось снижение интенсивности свободнорадикальных процессов [113, 139, 171].

Марганец является важной составляющей митохондриальной фракции СОД [148]. Его комплексы с естественными и синтетическими кислотами (молочной, салициловой и др.) обладают выраженной АОО [161]. Таким образом, в доступной литературе подтверждается

АОА роль селена и марганца, которые, по-видимому, участвуют в клеточной защите против свободнорадикального повреждения при ХОБ и БА.

Можно предположить, что нарушения обмена химических элементов играют заметную роль в формировании воспалительных изменений бронхов и легких, развитии бронхообструктивного синдрома и гиперреактивности бронхов, а также нуждаются в фармакологической коррекции у больных БА и ХОБ.

3.2.1. Роль микроэлементов в диагностике хронического пылевого бронхита

Значению МЭ в поддержании гомеостаза организма, а также в патогенезе различных заболеваний, посвящена обширная литература, что дало основание ряду исследователей классифицировать заболевания, связанные с изменениями микроэлементного статуса под влиянием аэрозольного фактора как «техногенные микроэлементозы» [1,103].

По мнению А.П. Авцына, термин «пылевой бронхит» представляет собой сборное понятие, под которым объединяется результат влияния патогенных факторов с различными физико-химическими и биологическими свойствами [1]. Практичность подобного определения обусловлена тем, что:

- 1) это одно короткое и вытекающее из современного развития науки обозначение;
- 2) это логическое объединение обширного круга разнообразных патологических процессов, имеющих принципиально единый химизм;
- 3) это централизует внимание исследователей на причинах явлений и дает возможность глубже понять их закономерные следствия, болезней, синдромов и патологических признаков.

Вопрос не ограничивается семантическими воззрениями, а затрагивает гносеологические возможности использования понятия «микроэлементозы» для диагностики. В этой связи целесообразнее рассматривать роль МЭ в диагностике ХПБ в ряду неспецифических ответных реакций организма на воздействие неблагоприятных факторов.

Под неблагоприятными факторами в данном случае следует понимать присутствие в горных породах примесей переходных металлов, ионам которых присущи каталитические свойства. Перевод ионов данных металлов в низшую степень валентности под влиянием восстановительных эквивалентов вызывает каталитическое

превращение пероксида H_2O_2 в супероксидные анионрадикалы. Некомпенсированное накопление свободных радикалов сопровождается фрагментацией ряда белков, разрывами ДНК. Окислительная модификация протеинов цитоскелета, мембранных рецепторов, G-белков, ферментов, транспортных протеинов – активируют фосфолипазы, эндонуклеазы, протеазы с угрозой необратимых повреждений.

С другой стороны нарушение микроэлементного гомеостаза в биологических средах может служить диагностическим средством для различных стадий заболевания.

Из переходных металлов в углях Подмосковского угольного бассейна содержатся следующие металлокоферменты: железо (Fe), хром (Cr), марганец (Mn) и никель (Ni) [58]. К указанным металлам следует добавить и селен (Se), антиоксидантные свойства которого хорошо известны [61,120,57].

С позиции использования МЭ для диагностики заболеваний необходимо рассмотреть схему «поступление – элиминация» МЭ. Поступление МЭ в основном происходит перорально и через респираторный тракт. У здорового человека основной путь поступления МЭ – желудочно-кишечный, поскольку в двенадцатиперстной кишке имеется особый высокоспециализированный резорбционный аппарат, связанный с кровеносными и лимфатическими сосудами, а также с центральной, вегетативной нервной и эндокринной системами [1]. Адекватное физиологическим возможностям всасывание у здорового человека уравнивается соответствующей элиминацией, в которую включаются не только удаление МЭ из организма, но и отложение их в определенных тканевых и клеточных структурах.

Таблица 1

Суточный баланс МЭ для условного человека
(М.А. Motenbocker, A.L. Tappel, 1984)

МЭ	Единица измерения	Поступление с		Выделение с			
		пищей и жидкостью	воздухом	мочой	калом	потом	волосами
Fe	мг	179,4	0,3	2,8	168,1	5,6	0,10
Cr	мг	1,8	0,001	0,844	0,962	0,012	0,008
Mn	мг	41,9	0,02	0,34	40,6	0,44	0,02
Ni	мг	4,26	0,01	0,12	3,94	0,21	0,009
Se	мг	1,186	-	0,394	0,156	0,625	0,008

Как видно из табл. 1, респираторные поступления МЭ минимальные, в то время как этот путь предопределяет непосредственное по-

ступление МЭ в легочную систему и быстрые каталитические превращения их ионов. Естественно, что при воздействии пылевого фактора картина может резко измениться. В этом случае значимость респираторного и перорального поступления МЭ в легочную систему сопоставимы, то есть возникает своего рода «двойная экспозиция» МЭ. Однако, простое аддитивное наложение двух источников поступления МЭ не имеет под собой оснований по целому ряду причин.

Во-первых, для отдельных МЭ существуют определенные особенности, которые оказывают заметное влияние на гомеостаз. Известно, что для фтора не имеют значения пути его введения в организм (ингаляционный, алиментарный, парентеральный), так как этот МЭ свободно (без носителя) проникает в кровь и быстро элиминируется с мочой или селективно кумулируется в высокоминерализованных носителях. Для других МЭ процесс всасывания в желудочно-кишечном тракте зависит от наличия специальных носителей - металлопротеинов, которые вместе с МЭ поступают в клетки, где разрушаются лизосомальными ферментами, а металл восстанавливается и используется в обмене. Есть основания полагать, что с помощью этого механизма происходит поступление в клетку металлов переменной валентности [1].

Во-вторых, неизвестно, какой процент от поступивших респираторным и пероральным путем МЭ осаждается или циркулирует по сосудам легочной системы, оказывая каталитическое воздействие согласно 2-му механизму патогенеза.

В-третьих, экспериментальная и лечебная практика обнаружила, что действие МЭ нельзя рассматривать только с позиций их реальной или гипотетической активности. Дело в том, что широко распространены координированные влияния нескольких МЭ. Есть основания обратить внимание на пары и даже триады МЭ, которые оказывают синергическое или антагоническое воздействие на различные физиологические и патологические показатели [135].

Только с учетом этих факторов для МЭ могут быть установлены количественные зависимости между содержанием МЭ и их метаболитов в биологических средах (например, в моче) и концентрациями МЭ в воздухе рабочей зоны, то есть в данном случае рассматривается возможность использования МЭ как биологических маркеров для диагностики ХПБ.

Проанализируем эти возможности для отдельного МЭ по единому плану – поступление, транспортирование, депонирование и выделение из организма, физиологическая роль и патологические процессы, обусловленные «двойной экспозицией» МЭ в организме.

Хром. Особенностью ингаляционного поступления в легкие соединений хрома как и других переходных металлов, является то, что прежде чем оказывать какое-либо химическое или биологическое воздействие на организм, соединения хрома должны быть «извлечены» из частиц угольно–породной пыли. В доступных литературных источниках не описаны механизмы подобного «извлечения», в них речь идет о соединениях хрома, находящихся в свободном физическом состоянии.

Основываясь на механизмах патогенеза, можно предположить определенную последовательность биологических воздействий "связанного" хрома в легочной системе. Эта последовательность определяется размерами угольных частиц, степенью окисления хрома и растворимостью его соединений. Мелкие частицы фагоцитируются нейтрофилами и АМ, а более крупные ($> 5-6$ мкм) находятся в окружении АМ, прикрепленных к их поверхности мембранными рецепторами. Далее метаболизм хрома определяют его валентность и растворимость соединений в водной среде. Соединения 3-х валентного хрома (Cr_2O_3 , CaCrO_4) нерастворимы в воде и вследствие этого, поглощаясь вместе с угольной частицей, нейтрофилами и АМ, находятся в легочной системе длительное время (вплоть до начала функционирования 3-го механизма патогенеза). Соединения шестивалентного хрома (CrO_3 , K_2CrO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), хорошо растворимы в воде и по этой причине могут распадаться на катионы Cr^{+6} и анионы. Можно предположить, что в угольной системе, имеющей структуру мелкокристаллического графита [13], под действием биологической среды происходит сегрегация (перемещение к поверхности пылинки) катиона Cr^{+6} [6], который легко проникает через физиологические преграды, например, через клеточные мембраны, и легко восстанавливается в Cr^{+3} . В свою очередь Cr^{+3} , попадая в кровь, связывается с альбумином и плохо выводится из организма.

Таким образом, при ингаляционном поступлении хрома имеет место его задержка в организме, в частности, в легочных тканях, что должно сказаться на оценке хрома как биологического маркера. Кроме того, необходимо отметить два важных момента. Во-первых, восстановление Cr^{+6} в Cr^{+3} происходит по одной из возможных реакций:



то есть выделяется супероксидный радикал $\text{O}_2^{\cdot -}$. Во-вторых, в живом организме не обнаружено окисления Cr^{+3} , и в практических целях можно считать, что восстановление Cr^{+6} до Cr^{+3} в легких и других тканях носит необратимый характер.

Пероральное поступление хрома в организм имеет свои особенности. Рассматривая этот вопрос, многие исследователи обращали внимание на значительные различия в эффективности всасывания соединений Cr^{+6} и Cr^{+3} [116]. Многие соединения Cr^{+3} всасываются настолько плохо, что их применяют в качестве фекальных маркеров у человека. Всасывание Cr^{+6} значительно эффективнее, но не превышает 5% от введенной дозы [117]. По разным данным эти величины колеблются в пределах 1-5%. Всасывание хрома зависит от присутствия хелатирующих элементов. Лиганды, повышающие всасывание хрома, предупреждают его выпадение в осадок в виде основных солей в близкой к нейтральной среде кишечного тракта [1]. На всасывание хрома оказывают влияние также железо и цинк. При недостаточности этих МЭ усвоение хрома возрастает, а при их одновременном поступлении снижается, что свидетельствует об общих путях усвоения этих МЭ [113].

В кровяном русле хром специфически связывается с трансферрином, который служит переносчиком не только железа, но и хрома. После всасывания хром быстро выводится из кровотока и задерживается в тканях (~65%) или экскретируется с мочой (~35%). Примерно 40% депонированного хрома (Cr^{+6}) задерживается в легких, при этом определенная часть его под действием восстановительных эквивалентов переходит в Cr^{+3} . Таким образом, в легких Cr^{+3} поглощен АМ или связан альбумином. При клиренсе Cr^{+3} период полувыведения составляет 0,56; 12,7 и 192 суток [118]. Почечный же клиренс растворимого Cr^{+6} происходит значительно быстрее, в связи с чем элиминация остатков Cr^{+6} и почечный клиренс могут быть использованы в качестве биологических индикаторов для оценки различных стадий ХПБ. В целом данные выводы подтверждаются полученными *in vitro* экспериментальными данными по содержанию в легких различных модификаций хрома. Оказалось, что отношение Cr^{+6} к Cr^{+3} составляет 0,22 [118]. Таким образом, несмотря на «двойную респираторно-парентеральную экспозицию» хрома в легких, его содержание в моче должно быть пониженным по отношению к норме в течение определенного промежутка времени.

Железо. Механизм биологического воздействия железа на легочную систему при ингаляционном его поступлении аналогичен воздействию хрома. Мелкие угольные частицы с «вкрапленными» соединениями железа фагоцитируются макрофагами и нейтрофилами, оставаясь там до гибели кониофага. Из более крупных угольных частиц под действием органических веществ железо сегрегирует к

поверхности частицы. При этом окись железа Fe_2O_3 участвует в восстановительной реакции



В свою очередь восстановленное или сегрегированное Fe^{+2} в связи с отсутствием окислительной среды остается достаточно стабильным и является кофактором. Каталитические свойства Fe^{+2} (реакция Фентона) установлены давно [1]. На это указывает тот факт, что каталитическая способность Fe^{+2} подавляется хелатором железа – дезоксиферритом [135]. В желудочно-кишечном тракте железо находится в основном в виде Fe^{+2} , чему способствует кислая среда, что и благоприятствует всасыванию.

Транспортировка и депонирование железа осуществляется группой белков под общим названием «сидерофилины», из которых наиболее значим трансферрин. Главная функция трансферрина – это транспорт всосавшегося железа в его депо (печень, селезенка) и в ретикулоциты. Накопление железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы катализирует накопление свободных радикалов, повреждающих клеточные, лизосомальные мембраны и митохондрии, что приводит к развитию интерстициального фиброза и дегенерации клеток [104], Fe^{+3} также связывается сидерофилинами, имеющими для этого два участка. Гомеостаз железа обеспечивается в первую очередь регуляцией его всасывания в связи с ограниченной способностью организма к выделению, хотя существует и обратная зависимость между обеспеченностью железом и всасыванием, механизм которого недостаточно изучен [1]. Убедительных данных о проценте попадания железа в легочную систему в литературных данных нет. Отмечается, что, помимо депо (печень, селезенка) в прочие ткани (костный мозг, клетки крови, миоглобин), трансферрин доставляет в 4 раза меньшее количество железа (около 6 мг/сут) и примерно столько же поступает из них в плазму крови [1]. Плазма крови транспортирует в сутки 25-40 мг железа. Это железо имеет довольно короткий период полувыведения (90-100 мин) [131].

Железо выводится из организма путем слущивания эпителия слизистой оболочки, с мочой, желчью и потом. Общее количество выделяемого таким образом железа у здорового человека составляет 0,6-1 мг в сутки.

Марганец. В природе в различных породах марганец находится в рассеянном состоянии чаще всего в форме Mn^{+2} . Окись марганца MnO легко растворима в воде, в то время как двуокись марганца MnO_2 в воде нерастворима. Соединения Mn^{+3} в виде Mn_3O_4 в природе

встречаются, но крайне неустойчивы. В этой связи при включении механизма сегрегации при воздушном поступлении растворимые соединения Mn могут свободно усваиваться кровью и поступать в ткани. Нерастворимые соединения марганца скорее всего остаются в АМ и нейтрофилах.

В желудочно-кишечном тракте соединения Mn^{+2} всасываются в тонкой кишке с периодом полураспада 312 дней. Всего всасывается 3–4% марганца независимо от его содержания в рационе [1]. Небольшая часть Mn^{+3} связывается с трансферрином и поступает через кровь в ткани. Гомеостаз марганца контролируется механизмом его выведения. Марганец обладает выраженными кумулятивными свойствами, накапливаясь в печени, почках и железах. Попав в клетку, марганец включается главным образом в митохондрии, в связи с чем клетки печени, поджелудочной железы и почек, богатые этими органеллами, содержат повышенное количество марганца. Глюкокортикоиды вызывают переход марганца из печени в другие органы и ткани. Тем не менее достоверных сведений о содержании марганца в легких нет.

В биологических структурах марганец преимущественно находится в форме Mn^{+2} и вступает в прочносвязанные компоненты молекул ферментов, относящихся к истинным металлоферментам. Из этих ферментов наибольшее значение для трансформационного перехода Mn^{+2} в Mn^{+3} имеет супероксиддисмутаза (Mn-СОД). Каталитический цикл этого фермента включает поочередное восстановление и окисление марганца в ходе его взаимодействия с радикалами супероксида. При недостатке Mn-СОД супероксид вступает в реакцию с пероксидом с образованием гидроксильного радикала, который способен вызывать ПОЛ и повреждение мембран митохондрий. При избытке Mn-СОД происходит устранение супероксидного ион-радикала, вызывающего повреждение тканей, в первую очередь тех, которые содержат повышенное содержание липидов [1]. Подобная трансформация валентных форм марганца должна отразиться на его содержании в биологических средах (моче), но такие данные в литературе отсутствуют. Марганец в небольших количествах выделяется с мочой, а, поступая в желчь, экскретируется из организма преимущественно с калом. Некоторое количество марганца выделяется также поджелудочной железой.

Никель. В природе никель чаще всего находится в форме Ni^{+2} , при этом закись NiO практически нерастворима в воде, в то время как соли никеля, за исключением солей угольной кислоты, хорошо растворимы в воде. При сегрегации из угольной пыли нерастворимые

соединения никеля могут задерживаться в легких в течение длительного времени. По некоторым данным период полувыведения никеля из легких может достигать 330 дней [1]. В свою очередь растворимые соединения никеля вскоре выделяются с мочой. Всасывание никеля в желудочно-кишечном тракте даже при его повышенном содержании колеблется в пределах 1-10% и осуществляется общей с железом транспортной системой, функционирующей в проксимальной части тонкой кишки. Никель способствует всасыванию железа, участвуя в ферментном механизме превращения Fe^{+3} в легкоусвояемый Fe^{+2} [134]. Транспорт никеля в крови осуществляется в основном альбумином, который образует с ним пентакоординированный комплекс. Из крови по градиенту концентрации никель поступает в межклеточную жидкость, а затем с помощью специальных белков – в клетки. Установленное *in vitro* содержание никеля в легочной ткани составляет $1,45 \pm 1,11$ мкмоль/кг [1]. Большая часть никеля выделяется с калом и только ограниченное его количество – с мочой и потом.

Таким образом, возможность диагностики ХПБ по изменениям содержания Cr, Fe, Mn и Ni в биологических средах (в частности, в моче) можно признать реальной.

Селен. В природе существуют аморфная и кристаллическая аллотропические модификации селена. Из окислов селена наиболее устойчив SeO_2 . В литературе описаны многочисленные случаи заболеваний, связанных как с дефицитом селена в организме (гипоселенозы), так и с его избытком – гиперселенозы, но применительно к легочным заболеваниям пылевой этиологии такие сведения отсутствуют [26,3,40]. Важна протекторная функция селена, так как фермент глутатионселенозависимая пероксидаза является универсальным антиоксидантом, оберегающим от пероксидного окисления как мембранные, так и немембранные структуры клетки.

Механизм антиоксидантного действия связан с элиминацией уже образовавшихся свободных радикалов селеносодержащей глутатионпероксидазой [107]. Установлены также и закономерности метаболических взаимодействий селена с другими МЭ. Так, селен снижает токсичность тяжелых металлов, к примеру, шестивалентных соединений хрома, марганца и никеля [123, 122]. Всасывание селена осуществляется через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и кожу. Описаны высокие концентрации селена в моче рабочих, подвергшихся его воздействию на воздухе. При нахождении соединений селена в угольной пыли механизм его проникновения в легкие, очевидно, аналогичен описанным ранее. Усвоение

растворимых форм селена в пищеварительном тракте происходит на 80-100%. Наиболее интенсивно всасывание селена происходит в двенадцатиперстной и в несколько меньшей степени – в тощей и подвздошной кишках [1]. Транспорт и депонирование селена осуществляется особыми белками, названными соответственно селенопротеином Р из плазмы крови и селенопротеином Р₁ из почек и печени [132]. Имеются немногочисленные данные о распределении селена у человека. После всасывания значительная часть селена связывается с белками плазмы. При этом оказалось, что эритроцитам в данном случае принадлежит важнейшая роль, так как через 1-2 минуты после всасывания в эритроцитах концентрируется 50-70% всего селена крови. Через 15-20 минут почти весь селен выходит из эритроцитов, связываясь сначала с альбумином, а затем с глобулинами плазмы крови и затем депонируется в тканях. Биологические периоды полураспада существования селена в тканях следующие: для мышц – 100 сут., для печени 50 сут., для сыворотки крови - 28 сут. [134].

Из организма селен элиминировается тремя основными путями: через почки, кишечник и выдыхаемый воздух. Однако в большинстве экспериментов и клинических наблюдений установлено, что в физиологических условиях гомеостаз селена регулируется в основном экскрецией через мочу, с концентрацией в пределах 0,9-3900 мкг/л.

4. Диагностика нарушений вентиляций и микроциркуляций

4.1. Диагностика вентиляционных нарушений

Одной из наиболее важных причин высокой распространенности болезней органов дыхания являются большие изменения факторов окружающей среды, особенно связанные с загазованностью, загрязненностью воздуха, попадающего в дыхательные пути. В связи с этим в органах дыхания происходят специфические вентиляционные нарушения, по результатам регистрации и анализа которых проводится оценка состояния здоровья человека.

Оценку нарушения вентиляционной функции при ХОБЛ проводят по исследованию бронхиальной проводимости, изменения структуры статических объемов, нарушения эластических свойств и диффузионной способности легких, снижения физической работоспособности.

Общепринятыми методами регистрации и мониторинга вариабельности бронхиальной обструкции являются спирометрия и пневмотахометрия, проведенные при выполнении форсированного экспираторного маневра. Основным критерием, позволяющим гово-

ритель о том, что у больного имеет место хроническое ограничение воздушного потока, или хроническая обструкция, является падение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду – FEV₁ до уровня, составляющего менее 70% от должных величин. При этом данные изменения должны регистрироваться как минимум 3 раза в течение одного года несмотря на проводимую терапию.

Хорошо известно, что выраженные симптомы заболевания проявляются, когда легочная функция уже существенно нарушена, а назначаемая терапия и отказ от курения уже не будут столь эффективны. Поэтому ранняя диагностика респираторных нарушений при ХОБЛ является проблемой чрезвычайно актуальной.

С внедрением в практику массовых диагностических скрининг-тестов в последние годы стало возможным значительное повышение эффективности первичного выявления различных отклонений в состоянии здоровья, функционального статуса организма. Однако, многие тесты инвазивны, трудоемки, основаны на использовании дорогостоящей техники. В этой ситуации весьма актуальным является использование методических приемов, воспроизводимых на базе передвижных лабораторий и несущих информацию интегрального характера, повышающим или, по крайней мере, облегчающим верификацию диагноза, получаемого клиническими методами.

Существенной трудностью определения параметров ФВД по известным методам (спирометрия) является необходимость выполнения некоторых форсированных маневров, например, выполнение форсированного выдоха. Последнее требует значительного физического усилия, что не всегда возможно из-за тяжести состояния больного, и, кроме того, может спровоцировать астматическую атаку. Существующее аппаратное обеспечение не обеспечивает полноты информации, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Разработанный В.С. Малышевым [77] метод бронхофонографии значительно упростил методику проведения и оценку параметров ФВД. Двухмерное представление респираторного цикла в системе координат является удобным средством визуального контроля за динамикой развития патологического состояния или правильности управляющего воздействия (адекватности выбранной лекарственной терапии).

Одним из методов, который позволяет зарегистрировать поражение или «болезнь» мелких бронхов очень долго не проявляющееся спирометрически является определение так называемого «внутригрудного компрессионного объема» (VComp) – той частью внутрилегочного объема воздуха, которая вследствие нарушения проводимости мелких бронхов, во время форсированного экспираторного маневра под-

вергается компрессии и определяется разницей между изменением легочного объема и интегрированным ротовым потоком [169]. Исследование парциальной кривой потокообъем позволяет диагностировать поражение преимущественно мелких бронхов диаметром менее 2-3 мм, характерное для дебюта заболевания ХОБЛ [151].

Для определения степени обратимости обструкции при проведении дифференциального диагноза между БА и ХОБ используются рутинные пробы с ингаляционными бронходилататорами [142]. Оценка теста проводится по показателю кривой поток-объем – объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, FEV₁). Параметры, обозначающие уровень форсированных экспираторных потоков при различных уровнях выдыхаемой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, FVC), не могут сравниваться между собой, т. к. сама ФЖЕЛ, по отношению к которой рассчитываются эти потоки, изменяется при повторных тестах.

Установлена вариабельность обратимости обструкции у одного и того же больного в периоды обострения и ремиссии заболевания [169]. На бронходилатационный ответ влияют доза; время, прошедшее после ингаляции; бронхиальная лабильность во время исследования; состояние легочной функции, погрешности исследования. Согласно [186, 187] величина прироста FEV₁ равная и превышающая 15% от должного признана в качестве маркера положительного бронходилатационного ответа и при получении такого прироста бронхиальная обструкция документируется как обратимая.

Еще одним дифференциально-диагностическим критерием ХОБ и БА является степень нестабильности дыхательных путей, то есть выраженность ответа на различные экзо- и эндогенные стимулы. Для выявления бронхиальной гиперреактивности используется провокационный или бронхоконстрикторный тест [183].

Важным методом, позволяющим подтвердить обструктивный синдром, является мониторинг FEV₁ – многолетнее повторное спирометрическое измерение этого показателя: в зрелом возрасте в норме отмечается ежегодное падение FEV₁ в пределах 30 мл в год, для больных ХОБ характерно ежегодное падение показателя FEV₁ более 50 мл в год.

Бронхиальная проводимость характеризует компонент респираторной функции. Однако, бронхиальная обструкция, в свою очередь, может приводить к изменению воздухонаполненности (или структуры статических объемов) в сторону гипервоздушности легких.

Основным проявлением гипервоздушности легких является повышение уровня общей емкости легких, полученной при бодиплетиз-

мографическом исследовании или методом разведения газов [160, 158]. Одним из механизмов повышения общей емкости легких при ХОБЛ является снижение по сравнению с нормальными величинами давления эластической отдачи по отношению к соответствующему легочному объему.

Выявление нарушения диффузионной способности легких у больных ХОБ применяется для выявления и выработки дальнейшей тактики лечения пациентов с подозреваемым или подтвержденным поражением легочной паренхимы вследствие эмфиземы [152, 169]. Для диагностики эмфиземы исследование DLCO – показателя диффузионной способности легких и ее отношения к альвеолярному объему DLCO/Va является наиболее информативным, чем определение легочной растяжимости [170, 158, 184, 164].

Возрастание при бронхиальной обструкции вентиляционной работы дыхательного аппарата приводит к метаболическим расстройствам, связанным с относительной недостаточностью поступления питательных веществ, которая возникает вследствие повышенной потребности больных ХОБЛ в энергетических субстратах [191, 150, 159].

Эффективное контролируемое снижение метаболических вентиляционных потребностей становится важной частью общетерапевтических мероприятий. В связи с этим исследование газообмена методом непрямой калориметрии с расчетом расходования энергии в покое представляется очень важным у больных с обструкцией. Полученная в результате исследования информация позволяет оптимизировать терапию, наладить адекватное энтеральное и парентеральное питание и избежать потери веса.

Непрямая калориметрия сегодня все чаще используется для определения кислородной стоимости дыхания (КСД) и прогнозирования возможности перехода на спонтанную вентиляцию [176, 190].

Вследствие того, что ХОБ и БА, как и другие легочные заболевания, сопровождаются снижением физической работоспособности и потребления кислорода [140, 188], а также вследствие роста количества больных легочной патологией с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, когда требуется определить «долевое участие» респираторного и циркуляторного компонента в ограничении физической работоспособности, роль нагрузочных тестов при проведении функциональных исследований все больше возрастает [181, 174].

4.2. Диагностика нарушения микроциркуляции крови

При ХПБ, ХОБ и БА происходят морфофункциональные изменения не только бронхиального дерева и респираторного отдела, но и сосудов легких, клеток крови с постепенным появлением стойких нарушений вентиляции и гемодинамики.

Многочисленными экспериментальными и клинко-физиологическими исследованиями установлено, что уменьшение содержания в альвеолярном воздухе кислорода и увеличение содержания в нем углекислого газа приводят к повышению тонуса мелких артерий и артериол легких — это известно как рефлекс Эйлера-Лильестранда. Если изменения состава альвеолярного воздуха возникают в небольшом участке легочной ткани, то наблюдается местная вазоконстрикция. В нормальных условиях данный рефлекс обеспечивает приспособление легочного кровотока к интенсивности вентиляции легких.

Если альвеолярная гиповентиляция развивается в обширных отделах легких или в целом легком, то наступает генерализованное повышение тонуса мелких легочных артериальных сосудов, развивается легочная артериальная гипертензия.

Изменения микроциркуляторного русла легких при обструктивном синдроме проявляется в виде сдавления и запустевания артериол и капилляров вследствие эмфиземы и фиброза; редукции капиллярной сети, истинной и обусловленной набуханием эндотелия, либо утолщением стенок за счет фиброза; васкулитов с пролиферацией интимы, сужением и облитерацией просвета; множественных микротромбозов. Мелкие артерии и артериолы приобретают усиленный эластический каркас, гипертрофируется мышечный слой, появляются так называемые артерии замыкающего типа, всегда свидетельствующие о легочной гипертензии (ЛГ) [39]. Вены не гипертрофируются, наблюдается их расширение и дистония веноулярного отдела; развивается склероз и запустевание лимфатических терминалов. В интима ветвей второго и третьего порядка развиваются атеросклеротические процессы, являющиеся характерным признаком ЛГ. Легочный ствол постепенно расширяется. Все эти изменения способствуют возрастанию сосудистого сопротивления и повышению давления в системе легочной артерии; они ведут к закономерной гипертрофии миокарда правого желудочка с постепенным истощением его энергетических возможностей и формированию легочного сердца. Большое значение в увеличении сопротивления кровотоку в легких и нарастании ЛГ приобретают гемореологические нарушения: компенсаторный эритроцитоз, полицитемия, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии часто со-

четаются со структурными и функциональными изменениями тромбоцитов и эритроцитов. Наблюдаются набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных (вазоактивных) веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения.

Уменьшается количество нормальных дискоцитов, преобладают дезэнергизированные формы эритроцитов с высоким содержанием холестерина на мембране, нарушается их деформируемость. Нарастают процессы агрегации тромбоцитов и эритроцитов; наряду с изменениями плазменных факторов гемостаза они становятся активными участниками развития ДВС-синдрома при дыхательной недостаточности и легочном сердце. Нарушается кислородотранспортная функция крови, в результате чего еще более возрастает гипоксия.

При повторных обострениях бронхолегочной инфекции прогрессируют нарушения аэрогематического барьера с отеком эндотелия капилляров, изменением проницаемости, развитием периваскулярного фиброза и формированием синдрома капиллярнотрофической недостаточности.

Еще одним фактором, способствующим повышению давления в системе легочной артерии, является развитие бронхопульмональных анастомозов, возрастание внутрилегочного шунтирования. Установлена важнейшая роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровообращения [167].

«Микрососудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни гомеостаз». Микроциркуляция обеспечивает доставку клеткам кислорода, энергетических и пластических субстратов, биологически активных веществ (гормонов, медиаторов, антител) и удаление из тканей продуктов метаболизма. Микроциркуляция - это зона формирования информационной обратной связи и зона реализации управляющих эффектов. Таким образом, знание состояния микроциркуляции у данного конкретного пациента представляется очень важным при широком спектре общей патологии, в том числе ХОБЛ. Важным представляется контроль за мониторингом лечения при патологии, проявляющейся микроциркуляторными нарушениями.

У больных ХОБЛ увеличена воздушонаполненность легких. При этом сосуды легких удлиняются, их поперечное сечение уменьшается, что приводит к росту сосудистого сопротивления, тогда как при спадении легких (при эмфиземе) мелкие сосуды становятся извитыми, что

также способствует увеличению их сопротивлению. Появляются признаки нарушения микроциркуляции и гемодинамики.

Офтальмология является одной из специальностей, отличающихся наиболее активным внедрением современных достижений науки и техники. В настоящее время практически все методы обследования в офтальмологии компьютеризированы. Цифровая обработка изображений глазного дна позволяет объективизировать данные кровотока в сосудах глазного дна. Gilchrist (1987) применил методы компьютерной обработки изображений для выделения и количественной оценки характерных патологических изменений при ранних стадиях диабетической ретинопатии [153]. Levy W.S., Mainster M.A. (1985); Goldberg R.E. et al., (1989) использовали аналогичный метод для выявления динамики ишемических зон сетчатки у пациента с препролиферативной диабетической ретинопатией [165,157].

В настоящее время разработан метод сравнения компьютерных гистограмм с использованием цветового маркера, позволяющий проводить компьютерный анализ изображений, полученных при помощи фундус-камеры (офтальмофотография) [117]. Методы обследования сосудов глаза позволяют оценить наличие деструктивных изменений стенок микрососудов, внутрисосудистых нарушений (гемодинамических – изменение скорости кровотока, реологических – агрегация эритроцитов, сгустки, стаз), а также нарушений проницаемости сосудистой стенки – микрогеморрагии, периваскулярный отек, экссудация. Широкое распространение артериальной гипертензии, атеросклероза приводит к поражению сосудов дна глаза и к ишемии. Ишемия – это симптом нарушения микроциркуляции [129].

По мнению многих авторов, изменения микроциркуляции глаза отражают проявления общей сосудистой патологии. Ишемия, которая является следствием микроциркуляторных нарушений, приводит к поражению практически всех оболочек глаза и зрительного нерва. Биомикроскопическое исследование глаз выявляет их существенные изменения, которые находятся в прямой зависимости от стажа работы под воздействием комплекса вредных производственных факторов в основном глубоких угольных шахт и соматических изменений других органов и систем [18, 118].

Применение дистанционной компьютерной термографии с помощью тепловизоров является новым методом исследования, позволяющим получить визуализированную информацию о патологическом процессе в органах и системах организма. Полученные термограммы при исследовании опорно-двигательного аппарата, в частности позво-

ночника, позволяют выявлять дискогенные поражения позвоночника: выявлен «тепловизионный синдром грыж межпозвонковых дисков», установлены характерные изменения в нижних конечностях в зоне иннервации компрессированного корешка в виде снижения инфракрасного излучения, что важно при имеющем место частом сочетании заболеваний органов дыхания с нарушением вегетативной регуляции, вызванном патологией позвоночника [123].

ГЛАВА II

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ (ПЫЛЕВОЙ) БРОНХИТ

1. Клинико-статистическая характеристика обследованных больных и методы исследования.

С целью изучения возможности осуществления ранней диагностики ХПБ с помощью биологических маркеров (концентрации МЭ в моче) были сформированы 2 группы (основная и контрольная), всего – 107 человек, в которые вошли лица мужского пола трудоспособного возраста, проживающие в районах Тульской области. Основная группа (всего – 55 человек) состояла из трех подгрупп. В первую подгруппу вошли шахтеры, больные ХПБ, в возрасте от 18 до 50 лет в количестве 25 человек, имеющие различный стаж работы (табл.2).

Таблица 2

Распределение шахтеров с ХПБ по возрасту и стажу работы

Возраст, лет	Стаж работы, лет	Количество обследованных	
		Абсолютное, чел.	Относительное, %
18-23	до 5	5	20
24-30	до 10	5	20
31-35	до 15	6	24
36-40	до 20	7	28
41-50	свыше 20	2	8
Всего		25	100

Вторая подгруппа включала в себя лиц с фиксированным стажем работы в 7 лет и состояла из 15 человек.

К третьей подгруппе (15 человек) относились шахтеры, больные ХПБ, различного возраста и стажа работы, не имеющие контакта с производственной средой в течение ряда лет (табл. 3).

Таблица 3

Распределение шахтеров по срокам отсутствия контактов с производственной средой

Стаж работы, лет	Отсутствие контактов с производственной средой лет	Количество	
		Абсолютное, чел.	Относительное, %
до 10	3	2	13,3
до 15	3	3	20
до 20	2	4	26,7
свыше 20	5	6	40
Всего	—	15	100

В контрольную группу вошли лица, никогда не подвергавшиеся воздействию угольно-породной пыли в количестве 52 человека различного возраста (табл. 4).

Таблица 4

Распределение лиц контрольной группы по возрасту

Возраст, лет	Количество обследованных	
	Абсолютное, чел.	Относительное, %
18–23	10	20
24–30	10	20
31–35	12	24
36–40	15	28
41–50	5	8
Всего	52	100

Клиническое обследование больных проводилось по схеме, представленной на рис.2.

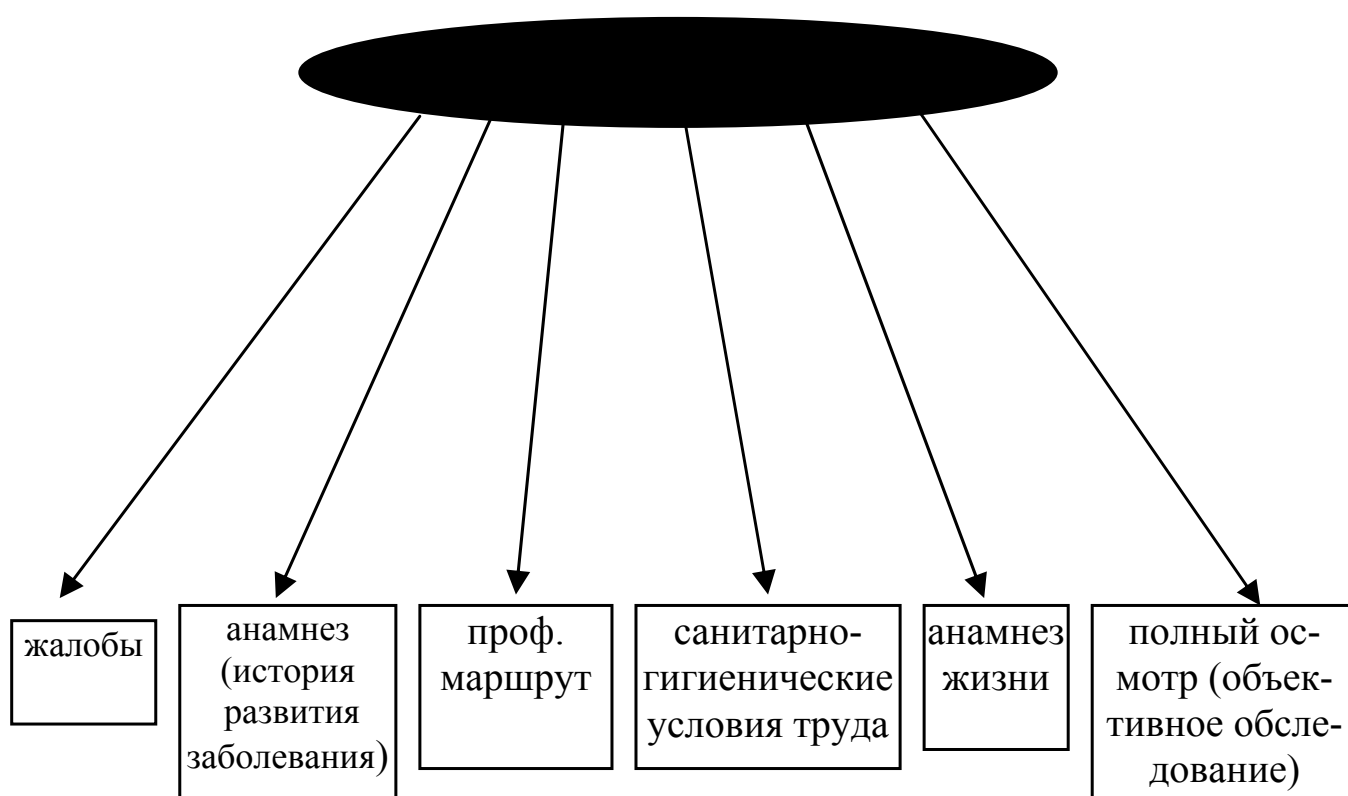


Рис.2. Схема клинического обследования больных хроническим пылевым бронхитом

При анализе жалоб особое внимание обращалось на наиболее частые симптомы ХПБ: жалобы на кашель, постепенно нарастающую одышку. Вариант течения, степень тяжести и период заболевания (обострение/ремиссия) влияли на выраженность этих симптомов.

Стадия «предбронхита», обусловленная особенностями формирующегося под воздействием промышленной пыли патологического процесса в бронхиальном дереве, сопровождалась жалобами на постоянный кашель и одыш-

ку лишь при значительных физических нагрузках. Кашель сопровождался выделением скудной слизистой мокроты или был сухим, приступообразным. При латентном бронхите наличие изменений в бронхиальном дереве подтверждалось бронхофиброскопическим и гистологическим исследованиями. Вентиляционные объемы в этой стадии заболевания не были изменены, но сравнение их в динамике выявило постепенное снижение функциональных показателей, хотя и в пределах нормальных колебаний.

Сопоставление жалоб больных ХПБ с эндоскопической картиной показало, что приступообразный характер кашля в большинстве случаев объясняется рано развивающейся дистонией мембранозной стенки трахеи и бронхов, дискинезией сегментарных бронхов. Наличие сухого кашля не исключало гиперсекреции в бронхах, однако откашливание секрета было затруднено из-за дистонии, деформации участков бронхиального дерева, повышенной вязкости секрета.

При изучении анамнеза заболевания обращалось внимание на то, что ХПБ развивается постепенно как первично-хронический процесс, но некоторые больные указывали на перенесенный острый бронхит или острую пневмонию как на начало заболевания. При детальном изучении анамнеза удавалось выяснить, что острому эпизоду предшествовал длительный период кашля, но больной, не придавая этому значения, к врачу не обращался. Это трактовалось как первое клинически выраженное обострение инфекционного характера уже существующего ХПБ. Обострениям ХПБ не были свойственны яркие проявления инфекции: значительное повышение температуры тела, выделение большого количества гнойной мокроты, выраженные воспалительные сдвиги в крови. Как правило, обострение заболевания характеризовалось появлением жалоб общего характера (недомогание, слабость, потливость) и нарастанием явлений ДН. В выраженных стадиях заболевания отмечалось усиление симптомов, характерных для того или иного клинического варианта течения заболевания.

При объективном обследовании выявляемый при аускультации измененный характер дыхания и сухие рассеянные хрипы, тембр и количество которых зависели как от варианта течения и степени тяжести, так и от периода заболевания. Клинические проявления в выраженных стадиях ХПБ (II—III) мало отличались от таковых при хроническом бронхите непрофессиональной этиологии.

Вариант течения бронхита определялся этиологическим фактором. При воздействии преимущественно кварцсодержащей пыли, как правило, развивался обструктивный бронхит с малой выраженностью воспалительного процесса, быстро прогрессирующей эмфиземой легких обструктивного генеза. У шахтеров-угольщиков чаще встречался астматический вариант ХПБ. Наличие в пыли токсических компонентов (сернистых соединений, формальдегида и др.) способствовали развитию ХПБ с более четкими проявлениями инфекционного процесса в бронхах (частые обострения с температурной реакцией, выделение слизисто-гнойной или гнойной мокроты, соответствующие изменения показателей клинического и биохимического анализа крови).

Анализ жалоб и анамнеза позволили подтвердить критерии диагностики ХПБ: 1) данные о длительной работе в условиях повышенной запыленности (первые признаки заболевания, как правило, появляются через 7—10 лет); 2) повышенная распространенность ХПБ у рабочих данного или аналогичного производства; 3) особенности клинических проявлений заболевания в отличие от хронического бронхита непрофессиональной этиологии (постепенное развитие заболевания с длительной латентной стадией, часто и рано развивающийся обструктивный или астматический синдром, ведущая роль диффузной обструктивной эмфиземы легких, малая выраженность бронхиальной инфекции); 4) результаты эндоскопического исследования.

Анализ санитарно-гигиенических условий труда, профмаршрута с учетом анамнеза болезни, результатов предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров, осмотр больного проводились при решении вопроса о профессиональном характере бронхита. Наличие у работающего в пылевых условиях заболеваний верхних дыхательных путей, перенесенных пневмоний и частых ОРВИ, а также курение – сами по себе не давали оснований для исключения профессионального характера бронхита, но принимались во внимание при решении вопросов экспертизы.

При анализе условий труда основное внимание уделялось превышению ПДК угольно-породной пыли в течение всего срока работы шахтеров первой подгруппы [83,85,32]. Целью дальнейшего анализа полученных данных служило определение достоверности установленных ПДК угольно-породной пыли для всего срока работы шахтеров.

В результате клинических обследований осуществлялась предварительная диагностика стадии течения ХПБ. При этом на основании статистической обработки полученных данных по предварительной диагностике определялись средние вероятности P_{ij} установления диагноза ХПБ для каждого из методов диагностики и полученные результаты заносились в специальную таблицу (табл. 5). В табл. 5 с целью упрощения дальнейшей обработки результаты клинического обследования объединены в две группы: анамнез и объективное обследование.

Таблица 5

Средние вероятности P_{ij} установления диагноза ХПБ

Стадии заболевания	Методы диагностики					
	1*	2*	3*	4*	5*	6*
0 – «предбронхит»	P_{11}	P_{12}	-	-	-	-
1	P_{21}	P_{22}	P_{23}	-	-	-
2	P_{31}	P_{32}	P_{33}	P_{34}	P_{35}	P_{36}
3	P_{41}	P_{42}	P_{43}	P_{44}	P_{45}	P_{46}

Примечание: 1* – анамнез, 2* – объективное обследование, 3* – спирометрия, 4* – рентгеноскопия, 5* – бронхоскопия, 6* – гистология

Для уточнения степени тяжести ХПБ проводились лабораторно-инструментальные методы исследования.

Лабораторные методы обследования:

- клинические исследования крови (количество эритроцитов, гемоглобин, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ),
- общий анализ мочи,
- биохимические исследования крови (фибриноген, сиаловая кислота, белок и белковые фракции, глюкоза, общие белковые липиды) – проводились по общепринятым методикам;
- общий анализ мокроты включал макро- и микроскопическое исследование с окрашиванием мазков по Граму. Собиралась утренняя порция бронхиального содержимого после естественного откашливания с предварительной обработкой полости рта (полоскание водой) с целью снижения обсеменения мокроты микрофлорой ротовой полости. Исследование мокроты на ВК и атипичные клетки проводилось по общепринятой методике.

Инструментальные исследования включали:

Оценку функции внешнего дыхания на установке «Spirosift» с микрокомпьютерной обработкой сигналов, поступающих с датчиков флуометра во время дыхания. Точность определения параметров в пределах 2,5...5%. С помощью прибора «Spirosift» определялись должные значения основных трех показателей: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и индекс Тиффно-Вотчала (ИТ) – соотношение ЖЕЛ/ОФВ₁. Встроенная в микрокомпьютер программа позволяла автоматически осуществлять диагностику путем сравнения полученных значений ЖЕЛ, ОФВ₁ и ИТ с нормативными [10] с распечаткой полученных результатов. При тестировании основное внимание уделялось воспроизводимости и повторяемости полученных результатов. Воспроизводимость – это тот диапазон, в пределах которого значения показателя закономерно колеблются при повторных, следующих непосредственно друг за другом измерениях у одного и того же обследованного. Повторяемость характеризует естественные колебания показателя при длительном (через несколько дней, недель и т.д.) наблюдении. Оценку повторяемости и воспроизводимости осуществляли с использованием двухфакторного анализа с вычислением сигма повторяемости ($\sigma_{\text{п}}$) и сигма воспроизводимости ($\sigma_{\text{в}}$) [10].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось на рентгеновской установке “GE Medical Systems” (США). Для точного анализа состояния всех легочных сегментов обследование пациентов обязательно проводилось в двух проекциях (прямой и боковой). При этом учитывалось состояние легочной ткани, положение и контуры диафрагмы, корней легких, сердечно-сосудистой тени, состояние скелета.

Для уточнения характера и отдельных деталей патологического процесса, состояния сосудов, бронхов, трахеи, лимфатических узлов проводилась рентгенотомография органов дыхания на аппарате “GE Medical Systems” (США) при угле качания 40° с помощью симультанной кассеты с шагом в 1 см.

Для уточнения характера, глубины и уровня поражения бронхиального дерева проводилось *бронхоскопическое* обследование пациентов фиброброн-

хоскопом OES OLYMPUS BF модель P30 (Япония). Во время бронхоскопии получали материал для бактериологического (путем аспирации содержимого бронхов через инструментальный канал бронхофиброскопа) и цитологического (прямая биопсия бронхов) исследования. Мазки, аспираты бронхиального содержимого и отпечатки биопсированных кусочков ткани подвергали микроскопическому исследованию, проводимому по стандартным методикам.

Концентрации МЭ в моче ($K_{МЭ}$) определялись методом атомно-абсорбционной спектроскопии (пламенной) с пределом определения 0,002 мг/л на установке “Сатурн-3П-1” (Россия) в Тульской областной токсико-экологической лаборатории при МУЗ МСЧ №5 г. Тулы. Определение МЭ в биологических материалах требуют особой тщательности и осторожности, так как некоторые из них, например, хром и никель, присутствуют в очень низких концентрациях. Избегали загрязнения проб, так как, например, пробы мочи могут вбирать в себя хром из сосудов. Кроме того, реагенты, используемые при растворении, разделении, хелатировании, кислотном переваривании, могли приносить значительные количества МЭ. Биологически активные концентрации МЭ в моче находятся около пределов определения большинства чувствительных методов, таких, как нейтронный активационный анализ или атомная абсорбционная спектрометрия. Поэтому $K_{МЭ}$ в моче определялись с учетом того, что мешающие вещества, присутствующие в исходной пробе, не переходят в органический растворитель [64? 112].

2. Результаты инструментальных исследований.

В настоящем разделе приведены результаты обследования ($K_{МЭ}$ в моче и спирометрические данные) шахтеров основной и сравнительной групп. Для первой подгруппы основной группы полученные данные приведены в табл. 6.

Таблица 6

Спирометрические и биологические показатели лиц первой подгруппы основной группы

№ п/п	Стаж работы, τ_1 , лет	Концентрация МЭ в моче $K_{МЭ}$, мг/л				Спирометрия, % от должн.		
		Fe	Cr	Mn	Ni	ЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ
1	3	0,60	0,04	0,030	0,05	70	56	80
2	4	0,80	0,025	0,035	0,04	68	67	98
3	4	0,58	0,035	0,040	0,035	57	62	108
4	5	0,60	0,03	0,025	0,03	54	59	109
5	5	0,50	0,02	0,028	0,025	51	55	107
6	7	0,60	0,03	0,02	0,02	58	52	89
7	7	0,50	0,02	0,010	0,015	51	49	96
8	8	0,40	0,015	0,015	0,02	47	44	94
9	10	0,40	0,02	0,010	0,01	41	40	99

Продолжение табл.6

10	10	0,35	0,01	0,015	0,015	35	37	106
11	12	0,3	-	0,05	0,03	24	53	221
12	13	0,20	0,01	0,03	0,027	31	33	106
13	14	0,50	0,02	0,01	0,01	28	30	107
14	15	0,70	0,02	-	0,06	30	33	110
15	15	0,60	0,02	0,01	0,07	55	50	90
16	15	0,80	0,02	0,01	0,08	36	38	105
17	18	0,30	0,04	0,01	0,03	54	50	94
18	18	1,00	0,02	0,01	0,02	32	30	94
19	19	0,45	0,01	0,02	0,04	38	34	89
20	20	0,60	0,02	0,02	0,07	44	31	77
21	20	0,30	0,015	0,03	0,06	51	58	114
22	20	0,50	0,05	0,07	0,03	52	68	130
23	20	0,70	0,018	0,01	0,01	43	52	120
24	25	0,50	0,04	0,01	0,01	38	46	120
25	27	0,57	-	0,03	-	29	32	110

В результате предварительной статистической обработки данных табл.6 определены средние значения Кмэ и спирометрических показателей:

$$\overline{K_{Fe}} = 0,55 \text{ мг/л; } \overline{K_{Cr}} = 0,028 \text{ мг/л; } \overline{K_{Mn}} = 0,016 \text{ мг/л; } \overline{K_{Ni}} = 0,028 \text{ мг/л}$$

$$\overline{\text{ЖЕЛ}}_{\text{больных}} = 45 \quad \overline{\text{ОФВ}_1}_{\text{больных}} = 46,7 \quad \overline{\text{ИТ}}_{\text{больных}} = 107$$

Аналогичные показатели инструментальных измерений для контрольной группы приведены в табл.7.

Таблица 7

**Спирометрические и биологические показатели лиц
контрольной группы**

№ п/п	Концентрация МЭ в моче Кмэ, мг/л				Спирометрия, % от должн.		
	Fe	Cr	Mn	Ni	ЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ
1	1,0	0,04	0,01	0,08	94	81	86
2	0,8	0,02	0,01	0,07	81	75	93
3	0,36	0,03	0,009	-	71	58	82
4	0,57	0,03	0,09	0,06	78	68	87
5	0,30	0,03	0,09	0,06	75	62	83
6	0,56	0,02	0,012	0,047	72	59	82
7	0,60	0,07	0,005	0,025	78	71	91
8	0,80	0,01	0,007	0,05	83	74	82
9	0,60	0,01	-	0,10	83	71	85
10	0,80	0,007	0,01	0,10	90	74	82
11	0,60	0,015	0,02	0,08	89	77	86
12	0,53	0,03	0,055	0,08	82	76	93

Продолжение табл. 7

13	0,33	0,06	0,036	0,05	71	56	79
14	0,90	-	0,01	0,10	74	60	81
15	0,23	0,036	0,007	0,041	70	55	78
16	0,54	0,024	0,04	0,082	76	64	90
17	0,54	0,03	0,01	0,04	71	60	85
18	1,40	0,07	0,007	0,09	95	85	89
19	0,80	0,07	0,01	0,04	84	75	89
20	1,20	0,03	0,007	0,02	92	81	88
21	0,50	0,01	0,016	-	70	59	84
22	0,60	0,026	0,011	0,04	78	63	80
23	0,80	0,06	0,04	0,12	82	75	91
24	0,60	0,04	0,015	0,047	74	71	96
25	0,55	0,035	0,02	0,05	77	72	93
26	0,58	0,02	0,018	0,06	71	65	85
27	0,70	0,035	0,02	0,07	86	75	91
28	0,80	0,04	0,04	0,08	94	80	94
29	0,60	0,03	0,012	0,04	72	69	81
30	0,70	0,05	0,02	0,03	77	75	86
31	0,68	0,04	0,005	0,06	89	74	93
32	0,53	0,024	0,015	0,04	74	63	83
33	0,60	0,036	0,01	0,07	77	71	87
34	0,40	0,015	-	0,02	70	55	78
35	0,54	0,03	0,02	0,05	81	73	89
36	0,33	0,02	0,016	0,04	79	64	89
37	0,80	0,03	0,01	0,10	78	74	90
38	1,20	0,07	0,055	0,09	90	84	94
39	1,40	0,024	0,06	0,07	82	76	90
40	0,60	0,02	0,01	0,03	80	60	91
41	0,50	0,03	0,015	0,05	75	56	78
42	0,70	0,04	0,01	0,08	85	72	91
43	0,33	0,015	0,009	0,02	73	59	80
44	0,70	0,04	0,07	0,06	86	81	89
45	0,90	0,015	0,08	0,06	81	74	85
46	0,56	0,02	0,011	0,06	71	63	85
47	0,60	0,01	0,03	0,04	82	68	85
48	0,65	0,06	0,04	0,05	83	71	88
49	0,70	0,05	0,02	0,082	83	74	83
50	0,55	0,03	0,01	0,04	77	66	79
51	1,0	0,04	0,023	0,06	83	78	94
52	0,70	0,035	0,02	0,06	81	70	91

Средние значения Кмэ и спирометрических показателей контрольной группы равны соответственно:

$$\bar{K}_{Fe} = 0,68 \text{ мг/л}; \bar{K}_{Cr} = 0,035 \text{ мг/л}; \bar{K}_{Mn} = 0,022 \text{ мг/л}; \bar{K}_{Ni} = 0,056 \text{ мг/л}$$

$$\overline{\text{ЖЕЛ}}_{\text{контр. гр.}} = 79,6 \quad \overline{\text{ОФВ}}_1_{\text{контр. гр.}} = 70 \quad \overline{\text{ИТ}}_{\text{контр. гр.}} = 86,5$$

С целью определения величины разброса биологических показателей при фиксированном стаже работы $\tau = 7$ годам исследовалась вторая подгруппа основной группы в количестве 15 человек (табл.8).

Таблица 8

**Биологические показатели лиц основной группы
при стаже работы $\tau = 7$ годам**

№ п/п	Концентрация МЭ в моче Кмэ, мг/л			
	Fe	Cr	Mn	Ni
1	2	3	4	5
1	0,4	0,011	0,035	0,025
2	0,45	0,03	0,02	0,04
3	0,5	0,02	0,035	0,03
4	0,35	0,04	0,02	0,02
5	0,7	0,015	0,03	0,01
6	0,5	0,035	0,022	0,02
7	0,6	0,027	0,03	0,04
8	0,55	0,04	0,018	0,03
9	0,7	0,025	0,025	0,025
10	0,65	0,04	0,02	0,035
11	0,6	0,035	0,03	0,02
12	0,7	0,02	0,04	0,04
13	0,5	0,04	0,03	0,03
14	0,8	0,05	0,015	0,02
15	1,0	0,05	0,015	0,05

Для проверки предположения о наличии вероятности пролонгированного действия МЭ на легочную патологию после окончания контакта с производственной средой спирометрические и биологические показатели определялись у лиц третьей подгруппы основной группы (табл.9).

Данные табл. 9 обрабатывались методами корреляционного анализа. Результаты расчетов в виде коэффициентов парной корреляции r_{k, τ_2} между концентрациями МЭ в моче и количеством лет τ_2 без контакта с рабочей средой приведены в табл.10.

Статистическая значимость полученных результатов определялась путем их сравнения с критическими значениями коэффициентов корреляции, вычисленными в предположении, что выборки концентраций МЭ и времен τ_2 имеют двумерное нормальное распределение [75]. При количестве пациентов $n=15$, уровне значимости $p=0,1$ и доверительной вероятности $q=0,95$ коэффициент корреляции $[r_{i,j}]$ равен 0,4124. Ввиду того, что

все r_{k, τ_2} из табл. 10 имеют значения меньше, чем 0,4821, гипотеза о наличии корреляции между концентрациями микроэлементов ($K_{MЭ}$) и τ_2 отвергается, следовательно, все исследованные МЭ обеспечивают пролонгированное действие. Это обстоятельство свидетельствует о надежности и стабильности использования МЭ в качестве биологических маркеров для диагностики ХПБ.

Таблица 9

**Спирометрические и биологические показатели шахтеров
при отсутствии контакта со средой**

№ п/п	Концентрация МЭ в моче $K_{MЭ}$, мг/л				Стаж работы τ_1 , лет	Отсутствие контакта τ_2 , лет	Спирометрия		
	Fe	Mn	Ni	Cr			ЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ
1	0,60	0,020	-	-	16	4	31	17	54
2	0,80	0,010	0,080	0,020	16	3	38	34	89
3	0,60	0,020	0,070	0,020	20	8	44	31	70
4	0,30	0,030	0,030	0,040	12	1	24	53	211
5	1,00	0,010	0,020	0,020	18	4	32	30	91
6	0,20	0,030	0,024	0,010	13	2	31	33	155
7	0,50	0,010	0,010	0,040	27	5	43	58	135
8	0,57	0,030	-	0,010	25	4	50	39	77
9	0,30	0,030	0,060	0,015	20	1	51	58	114
10	0,50	0,025	0,030	0,050	20	1	52	68	130
11	0,70	0,010	0,010	0,018	20	1	48	53	110
12	0,60	0,010	0,060	0,020	15	3	55	50	90
13	0,30	0,010	0,030	0,040	18	2	54	50	93
14	0,70	0,010	0,020	0,040	5	2	56	48	90
15	0,50	0,005	0,010	0,020	10	3	57	51	93

Таблица 10

Коэффициенты парной корреляции r_{k, τ_2}

МЭ	Fe	Mn	Ni	Cr
r_{k, τ_2}	0,34	-0,25	0,21	0,21

3. Статистическая обработка результатов

Обработка статистического материала проводилась в соответствии с общепринятыми нормативами.

Сглаживание экспериментальных зависимостей осуществлялось методом наименьших квадратов (МНК), при этом основная сложность заключалась в том, что экспериментальные зависимости носили нелинейный характер. В этой связи для решения задачи сглаживания использовался ряд простых приемов, позволяющих методом последовательных приближений найти независимые коэффициенты функций типа $y=a/x^b$, $y=e^{-ax}$ и $y=ax^b$ [21].

Статистическая значимость коэффициентов парной корреляции и коэффициентов множественной регрессии проверялась различными методами. Для коэффициентов парной корреляции проверка производилась путем их сравнения с критическими значениями коэффициентов корреляции, вычисленными в предположении, что выборки экспериментальных данных имеют двумерное нормальное распределение [75]. Статистическая значимость частных коэффициентов множественной регрессии проверялась с помощью критерия Стьюдента – Фишера по стандартной методике [96].

4. Анализ динамики МЭ в организме шахтеров

Среднее количество МЭ, поступающее в организм из воздуха рабочей зоны, определялось косвенным методом. Из литературных источников [72] известно среднее содержание интересующих нас МЭ (хрома, железа, марганца и никеля) в сухих углях Подмосковского угольного бассейна (табл.11).

Таблица 11

Средние концентрации МЭ в угольно-породной пыли для шахт Подмосковского бассейна

Наименование МЭ	ПДК угольно-породной пыли и средние концентрации МЭ с учетом выбросов, мг/м ³	
	2,0...4,5	4,0...9,0
Cr	0,008...0,018	0,016...0,036
Fe	0,1...0,45	0,2...0,9
Mn	0,028...0,064	0,056...0,126
Ni	0,003...0,007	0,006...0,014

Суточное поступление МЭ в организм определялось по зависимости (4) с учетом объема сменной легочной вентиляции $Q=10 \text{ м}^3$ [10]:

$$\text{СП}=\text{С}_\text{к}*10, \quad (6)$$

где СП – суточное поступление МЭ, $\text{С}_\text{к}$ – средние концентрации МЭ в угольной пыли.

Расчетные данные по формуле (6) были сопоставлены с аналогичными данными для поступления МЭ через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (табл.1). При сравнительном анализе следует учитывать, что МЭ, поступающие в организм через ЖКТ, только в небольших количествах достигают легочной системы.

Анализ данных табл.1 позволяет говорить о «двойной экспозиции» поступления МЭ в организм шахтеров в примерно равных количествах. Вместе с тем есть ряд веских причин утверждать, что респираторный способ является доминирующим источником поступления МЭ в легочную систему шахтеров.

Во-первых, нерастворимые соединения МЭ напрямую осаждаются в легочной ткани, а растворимые циркулируют прежде всего по кровеносным сосудам легких.

Во-вторых, при пероральном поступлении точно не установлено (за исключением Cr) какой процент МЭ депонируется в легких. По имеющимся экспериментальным данным этот процент весьма невелик.

В табл. 13 приведены расчетные данные (по данным табл. 11 и формуле (2)) суточного поступления МЭ респираторным путем в организм шахтеров. Там же с учетом параметров, приведенных в табл. 1, и примерного процента всасывания МЭ в организм из ЖКТ даются аналогичные данные перорального поступления.

Таблица 12

Сравнительные данные суточного респираторного и перорального поступления МЭ в организм

МЭ, мг	Способ поступления в организм				
	Респираторный		Пероральный		
	с учетом ПДК	с учетом внезапных выбросов	в суточном рационе [125]	% всасывания	всасывается в организм
Cr	0,1...0,2	0,2...0,4	1,8	5,5 [113]	0,1
Fe	1,0...4,0	4,0...9,0	180	5 [109]	9,0
Mn	0,3...0,6	0,6...1,3	42	3 [1]	1,26
Ni	0,03...0,06	0,06...0,14	4,2	5 [130]	0,13

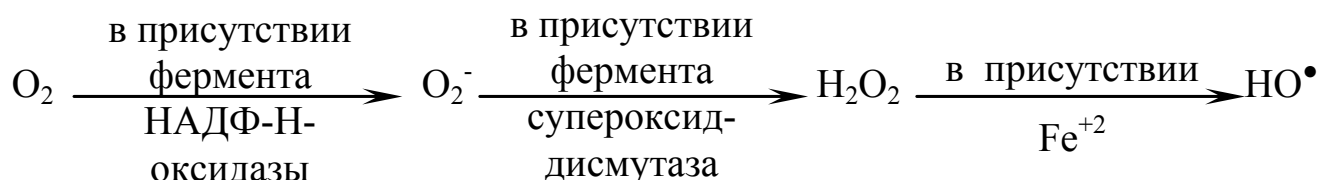
Анализ данных табл. 12 позволяет говорить о «двойной экспозиции» поступления МЭ в организм шахтеров.

Предварительный анализ данных по концентрациям МЭ ($K_{МЭ}$) в моче у больных ХПБ показал волнообразный характер их изменений во времени, что указывает на определенную связь $K_{МЭ}$ с патогенезом заболевания.

Определение средних значений концентрации МЭ ($\bar{K}_{МЭ}$) в моче показало, что для основной группы эти значения в 1,25...2 раза ниже, чем у контрольной. Таким образом, возникает необъяснимый на первый взгляд парадокс: почему несмотря на «двойную экспозицию» поступлений МЭ в организм шахтеров, $K_{МЭ}$ в моче у них ниже, чем у здоровых людей. Объяснение было получено при изучении механизмов патогенеза ХПБ, изложенному в главе I.

Согласно *первому механизму* патогенеза происходит активация иммунной системы организма с целью подавления чужеродных частиц, появившихся в легочной системе. При действии первого механизма происходят химические реакции, в результате которых организм вырабатывает главное оружие бактерицидной защиты – кислородные радикалы, участвующие во многих биохимических реакциях в клетке.

При действии первого механизма химическая реакция в конечном виде выглядит следующим образом:



Важным следствием действия первого механизма является то, что макрофаги, на которые осела фиброзная пыль, сохраняют жизнеспособность, адекватно отвечают на дополнительные стимулы. При этом кумуляции МЭ в легочной ткани не происходит, следовательно, уровень концентрации МЭ в моче остается в течении ряда лет (до 5 лет) постоянным, равным $K_{\text{мэ}}$ контрольной группы (рис.3 – 6). Несколько отличное поведение Мп связано с особенностями его взаимодействия с клеточными структурами. Под действием фермента супероксиддисмутаза (Мп – СОД) осуществляется циклический трансформационный переход $\text{Mn}^{+2} \leftrightarrow \text{Mn}^{+3}$. Каталитический цикл Мп – СОД включает поочередное восстановление и окисление Мп в ходе его взаимодействия с радикалами супероксида.

Таким образом, для первого механизма патогенеза воздействие МЭ на легочную патологию для контрольной группы и исследуемой (шахтеры) идентично, с той разницей, что у шахтеров «срабатывает» иммунная система и постоянно идет поступление фиброзной пыли в легких.

Второй механизм определяется составом накапливающейся пыли, в частности присутствием в горных породах примесей переходных металлов (Cr, Fe, Mn и Ni), которым, особенно железу, присущи каталитические свойства. При этом микроскопические и мелкие (до 4 – 5 мкм) пылевые частицы в основном фагоцитируются альвеолярными макрофагами (АМ) и нейтрофильными гранулоцитами (НГ). Более крупные частицы угольной пыли остаются относительно свободными и на их поверхности происходит генерация активных форм кислорода (АФК), заключающаяся в развитии каталитических реакций трансформации активного кислорода. Данные частицы практически не имеют каталитических центров, поэтому их воздействие целиком обусловлено супероксидными анион-радикалами ($\text{HO}^\bullet$), возникающими при активации АМ под действием каталитических свойств металлов переменной валентности, присутствующих в горных породах (Cr, Fe, Mn и Ni). В результате на данном этапе происходит кумуляция в легких высоковалентных растворимых форм переходных металлов (Cr^{+6} , Fe^{+3} , Mn^{+3} и Ni^{+3}), всасывающихся из организма. Для активации каталитических свойств необходим перевод данных металлов в низкую степень валентности ($\text{Cr}^{+6} \rightarrow \text{Cr}^{+3}$; $\text{Fe}^{+3} \rightarrow \text{Fe}^{+2}$; $\text{Ni}^{+3} \rightarrow \text{Ni}^{+2}$; $\text{Mn}^{+3} \leftrightarrow \text{Mn}^{+2}$). Подобный перевод осуществим при добавлении многочисленных восстановительных эквивалентов, которые генерируются ферментами лейкоцитов. Таким образом, процесс трансформации АФК на поверхности угольных частиц становится по-настоящему каталитическим, то есть непрерывным, в присутствии ионов переходных металлов низкой валентности.

Таким образом, при включении в действие второго механизма патогенеза происходит усиленная востребованность легкими в МЭ. Однако, к этому времени низковалентные формы переходных металлов уже связались с труд-

норастворимыми формами ферментов (например, Cr^{+3} связался с альбумином, трудно выводящимся из организма). Соответственно в моче происходит уменьшение $K_{\text{МЭ}}$ во времени.

Для третьего механизма характерно разрушение АМ и НГ, поглотивших угольную пыль, в результате чего происходит некоторое увеличение $K_{\text{МЭ}}$ в моче. Математическое описание этого сложного циклического процесса позволит построить модели диагностики, прогнозирования и профилактики ХПБ по изменениям биологических и спирометрических показателей.

5. Прогностическая значимость математических моделей в диагностике ХПБ

Целью математического моделирования полученного статистического материала является разработка моделей диагностики, прогнозирования и профилактики ХПБ, а также определение на основании линейной концепции ПДК обоснованных концентраций угольно-породной пыли, позволяющих увеличить срок безопасного для здоровья пребывания шахтеров в рабочей зоне.

5.1. Модель диагностики ХПБ

Предлагаемая модель диагностики ХПБ основывается на механизме патогенеза ХПБ. Переход от начальной (преморбидной) к I стадии ХПБ сопровождается переводом МЭ-металлов переменной валентности (Cr, Fe, Mn и Ni) в низшую форму валентности, обладающую каталитическими свойствами по отношению к формированию свободных радикалов. Данный процесс сопровождается кумуляцией МЭ низкой валентности биологическими средами, например, мочи. Таким образом, инструментальные (лабораторные) показатели содержания МЭ в моче определенным образом связаны со степенью тяжести поражения организма и при заболевании должны существенно отличаться от значений, соответствующих здоровому состоянию организма.

В настоящее время концентрация МЭ в моче измеряется в клинике для контроля за состоянием пациента и практически не связывается со степенью тяжести заболевания.

Для отражения этой связи необходим определенный обобщенный показатель, так как относительно большая размерность вектора $K_{\text{МЭ}}$, представляющего собой скалярную функцию вектора состояния, затрудняет оценку состояния больного и осуществление контроля за ходом заболевания. Ввод подобного обобщенного показателя существенного упрощает анализ данных по $K_{\text{МЭ}}$ и уточняет диагностику, так как дисперсия обобщенного показателя σ_{Σ}^2 в n раз меньше дисперсии σ_i^2 каждого из показателя $K_{\text{МЭ}}$ (где n – количество анализируемых МЭ).

Из вышесказанного следует, что при разработке модели диагностики ХПБ по показателям концентрации МЭ в моче необходимо решить ко край-

ней мере две задачи: обоснованно выбрать обобщенный показатель тяжести поражения организма и установить связь (линейную или нелинейную) между данным показателем и концентрацией МЭ в моче.

Существуют различные подходы к выбору обобщенного показателя. В большинстве работ обобщенный показатель рассматривается как линейная комбинация коэффициентов, оценивающих в баллах (от 0 до 3) состояние больного [65,81,39]. В качестве обобщенных показателей нами выбраны относительные спирометрические данные y_i , показывающие отклонения среднеарифметических значений спирометрических показателей больных ХПБ в долях от среднеарифметических значений аналогичных величин у контрольной группы [78]:

$$y_i = \frac{\overline{\text{СП}}_{i \text{ больных}}}{\overline{\text{СП}}_{i \text{ контр. гр.}}} \quad (7)$$

где $\overline{\text{СП}}_{i \text{ больных}}$ и $\overline{\text{СП}}_{i \text{ контр. гр.}}$ - соответственно среднеарифметические спирометрические показатели у больных ХПБ и здоровых людей; y_1 – относительная ЖЕЛ; y_2 – относительная ОФВ₁; y_3 – относительная ИТ

Таблица 13 [10]

Нормативные показатели при спирографическом обследовании и градации отклонения от нормы (в % к должным величинам)

Показатель	Отсутствие нарушений		Нарушения		
	норма	условная норма	умеренные	выраженные значительно	резко выраженные
ЖЕЛ	>90	90-95	84-70	69-50	<50
ОФВ ₁	>85	85-75	74-55	54-35	<35
ИТ	>65	65-60	59-50	49-40	<40

Выбор спирометрических показателей в качестве обобщенных – не случаен. Во-первых, имеются достаточно точные нормативные значения спирометрических показателей (табл. 13) [101].

Во-вторых, с целью исключения элементов субъективизма при проведении спирометрических измерений все замеры проводились многократно с тщательным контролем и определением средних значений, что при проведении массовых осмотров сделать практически не представляется возможным.

В качестве способа определения связи между спирометрическими показателями и концентрациями МЭ в моче использован метод множественного регрессионного анализа, то есть выбрана линейная связь между данными показателями.

В предлагаемой модели в качестве переменных аргументов x_{ij} (концентрацией МЭ в моче) также использованы их относительные значения:

$$x_{ij} = \left(\frac{\bar{K}_{ij} \text{ МЭ}_{\text{больных}}}{\bar{K}_{ij} \text{ МЭ}_{\text{контр.гр.}}} \right), \quad (8)$$

где $(\bar{K}_{ij} \text{ МЭ}_{\text{больных}})$ и $(\bar{K}_{ij} \text{ МЭ}_{\text{контр.гр.}})$ –соответственно среднеарифметические значения концентраций МЭ в моче у больных и здоровых людей.

Тогда система уравнений множественной регрессии – *модель диагностики* в общем виде записывается следующим образом:

$$y_i = a_i + b_{i1} x_{i1} + b_{i2} x_{i2} + \dots + b_{ij} x_{ij}, \quad (9)$$

где a_i –постоянные члены уравнений; b_{ij} – частные коэффициенты множественной регрессии.

Таким образом, степень заболевания ХПБ идентифицируется посредством концентрации МЭ в моче через спирометрические показатели.

Значения b_{ij} находятся из частных линейных уравнений:

$$\begin{aligned} b_1 * \Sigma (x_1)^2 + b_2 * \Sigma (x_1 x_2) + b_3 * \Sigma (x_1 x_3) + b_4 * \Sigma (x_1 x_4) &= \Sigma (x_1 y_1) \\ b_1 * \Sigma (x_1 x_2) + b_2 * \Sigma (x_2)^2 + b_3 * \Sigma (x_2 x_3) + b_4 * \Sigma (x_2 x_4) &= \Sigma (x_2 y_1) \\ b_1 * \Sigma (x_1 x_3) + b_2 * \Sigma (x_2 x_3) + b_3 * \Sigma (x_3)^2 + b_4 * \Sigma (x_3 x_4) &= \Sigma (x_3 y_1) \\ b_1 * \Sigma (x_1 x_4) + b_2 * \Sigma (x_2 x_4) + b_3 * \Sigma (x_3 x_4) + b_4 * \Sigma (x_4)^2 &= \Sigma (x_4 y_1) \end{aligned} \quad (10)$$

В уравнениях (10) $\Sigma(x_i)^2$ – дисперсия величины x_i ; $\Sigma(x_i y_i)$ – корреляционный момент величин x_i и x_j ; $\Sigma(x_j y_i)$ - корреляционный момент величин x_{ij} и y_i . Решение системы уравнений (10) производится методом Гаусса.

Модели диагностики ХПБ по концентрации МЭ в моче были получены по данным табл. 6 и 7 как результат решения линейных уравнений множественной регрессии (6) и (7) по стандартной программе:

$$\hat{ЖЕЛ} = 0,013 + 0,243 \hat{K}_{Fe} + 0,03 \hat{K}_{Mn} + 0,108 \hat{K}_{Ni} + 0,287 \hat{K}_{Cr} \quad (11)$$

$$\hat{ОФВ_1} = -0,745 + 0,49 \hat{K}_{Fe} + 0,54 \hat{K}_{Mn} - 0,06 \hat{K}_{Ni} + 0,668 \hat{K}_{Cr} \quad (12)$$

$$\hat{ИТ} = 0,33 - 0,78 \hat{K}_{Fe} + 0,44 \hat{K}_{Mn} + 0,35 \hat{K}_{Ni} + 1,08 \hat{K}_{Cr}, \quad (13)$$

где $\hat{ЖЕЛ} = \frac{\text{ЖЕЛ}_{\text{больных}}}{\text{ЖЕЛ}_{\text{контр.гр.}}} = 0,56$; $\hat{ОФВ_1} = 0,67$; $\hat{ИТ} = 1,23$ – относительные спирометрические показатели;

$$\hat{K}_{Fe} = \frac{(\bar{K}_{Fe})_{\text{больных}}}{(\bar{K}_{Fe})_{\text{контр.гр.}}} = \frac{0,55}{0,68} = 0,81; \quad \hat{K}_{Mn} = \frac{0,016}{0,022} = 0,75; \quad \hat{K}_{Ni} = \frac{0,028}{0,056} = 0,5;$$

$$\hat{K}_{Cr} = \frac{0,028}{0,035} = 0,8 \text{ – относительные биологические показатели.}$$

Статистическая значимость полученных частных коэффициентов множественной регрессии b_i проверялась с помощью критерия Стьюдента-Фишера t по стандартной методике [96]. При числе степеней свободы $m=10$, уровне

значимости $p=0,1$ и доверительной вероятности $q=0,95$ все коэффициенты b_i оказались статистически значимыми.

Для численного определения обобщенных показателей степени заболевания (показателей спирометрии) у конкретного больного необходимо определить относительную концентрацию по каждому МЭ, к примеру

$$\hat{K}_{Fe} = \frac{(\overline{K}_{Fe})_{\text{больных}}}{(\overline{K}_{Fe})_{\text{контр. гр.}}} - \text{для железа, и полученные результаты ввести в}$$

соответствующее уравнение (34), (35) или (36). После сложения всех составляющих данных уравнений получается относительный расчетный показатель спирометрии, например, $\hat{ЖЕЛ}$. Абсолютное значение спирометрического показателя вычисляется по зависимости: $ЖЕЛ = \hat{ЖЕЛ} * \frac{\overline{ЖЕЛ}_{\text{контр. гр.}}}{\overline{ЖЕЛ}_{\text{норм.}}}$. На

окончательном этапе с целью диагностики заболевания полученные расчетные значения сравниваются с нормативными, приведенными в табл. 13.

Оценим модели диагностики (11–13) по точности и чувствительности. Точность моделей определим по средним значениям спирометрических показателей для контрольной группы и первой подгруппы основной группы (табл. 6 и 7). Результаты расчетов по зависимостям (11–13) приведены в табл. 14.

Таблица 14

Средние значения обобщенных спирометрических показателей

Наименование исследуемой группы	Спирометрические показатели		
	ЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ
Основная	45	46,7	107
Контрольная	79,6	75	86,5

Сравнение нормативных показателей (табл.13) со значениями аналогичных расчетных показателей, приведенных в табл.14, показывает следующее. Показатель ИТ для основной группы значительно больше и нормативного (ИТ = 65) и показателя для контрольной группы. Это связано с тем, что почти все замеры по показателю ИТ для основной группы (табл. 6) выше нормативных. В этой связи индекс ИТ не может быть использован для целей диагностики.

Показатель ЖЕЛ также нецелесообразно использовать в диагностических целях, так как его точность является недостаточной. К примеру, среднее значение ЖЕЛ для основной группы (ЖЕЛ = 45) значительно ниже предельного нормативного ($ЖЕЛ \leq 50$), характеризующего резко выраженные нарушения в функционировании легочной системы, что не соответствует действительности.

В то же время индекс ОФВ₁ по точности вполне удовлетворяет как основной, так и контрольной группе. В этой связи в дальнейшем за **модель диагностики ХПБ** на ранних стадиях заболевания принимается уравнение (12), оценивающее показатель ОФВ₁:

$$\text{ОФВ}_1 = -0,745 + 0,49 \hat{K}_{\text{Fe}} + 0,54 \hat{K}_{\text{Mn}} - 0,06 \hat{K}_{\text{Ni}} + 0,668 \hat{K}_{\text{Cr}}$$

Произведенные для основной группы расчеты по зависимости (12) для конкретных больных показали, что отклонения расчетных показателей от показателей, зарегистрированных приборами, находились в пределах $\pm 5\%$.

Чувствительность модели диагностики (12) оценивали по крайним значениям показателя ОФВ₁ в зависимости от стажа работы. Для этих целей производили определение показателя ОФВ₁ для двух групп больных по 5 человек в каждой: с малым стажем работы (3-5 лет) и средним стажем работы (10-14 лет). Результаты расчетов приведены в табл. 15.

Таблица 15

Граничные показатели ОФВ₁ по стажу работы

Средний стаж работы, лет	Средний индекс ОФВ ₁
4,25	72,4
12	31,5

Расчеты показывают, что при превышении верхней границы среднего рабочего стажа в 12 лет показатели ОФВ₁ начинают резко увеличиваться, что объясняется особенностями кумуляции и элиминации МЭ в организме, связанных с механизмами патогенеза ХПБ. Подробно данный вопрос будет проанализирован в следующих разделах. Таким образом, верхняя граница диагностики ХПБ определена в $\tau = 12$ годам. Нижняя граница диагностики ограничена средним стажем $\tau = 4 \dots 4,5$ годам, что также связано с механизмом патогенеза ХПБ.

Отметим при этом высокую чувствительность модели в пределах нижней границы. Если для контрольной группы $\overline{\text{ОФВ}_1} = 75$, то для нижней границы ОФВ₁=72,4. Таким образом, модель диагностики позволяет “улавливать” конечный этап «предбронхита» (нулевая стадия) с переходом в I стадию. Модель диагностирует I стадию ХПБ полностью с переходом во II стадию и частично диагностирует II стадию (по верхней границе).

Значение полученной математической модели диагностики не ограничивается возможностью расчета обобщенного показателя степени заболевания, а служит также основой для оценки влияния МЭ на легочную патологию. Анализ частных коэффициентов множественной регрессии позволяет сделать вывод, что наибольшее влияние на показатели спирометрии оказывают железо и хром, влияние марганца носит переменный характер, в то время как никель статистически не связан с этими показателями.

Более точную оценку воздействия указанных МЭ на легочную патологию можно осуществить на основе корреляционного анализа. В табл. 16 приведены значения коэффициентов парной корреляции между показателями спирометрии и концентрациями МЭ в моче, определенные по результатам регрессионного анализа. При уровне значимости $p=0,1$ и доверительной вероятности $q=0,95$ статистически значимыми являются коэффициенты корреляции больше, чем $[r_{ij}]=0,4124$ [75].

Таблица 16

**Значения коэффициентов парной корреляции между показателями
спирометрии и МЭ**

Показатели спирометрии	Микроэлементы			
	Fe	Mn	Ni	Cr
ЖЕЛ	0,374	-0,446	0,239	0,458
ОФВ ₁	-0,43	-0,21	0,048	0,888
ИТ	-0,674	0,5	-0,008	0,63

Из данных табл. 16 можно сделать вывод, что влияние никеля статистически незначимо, марганец оказывает противоположное влияние на ЖЕЛ и ИТ, влияние железа связано с ОФВ₁ и ИТ, хром статистически тесно связан со всеми тремя показателями, но наибольшее влияние он оказывает на индекс ОФВ₁.

Определенный интерес представляют и коэффициенты парной корреляции между концентрациями в моче самих МЭ (табл.17).

Таблица 17

Коэффициенты парной корреляции между концентрациями МЭ в моче

Fe	Mn	Ni	Cr
*	-0,96	0,45	-0,006
P<0,05	*	0,23	-0,44
P<0,05	P<0,05	*	-0,3
P<0,05	P<0,05	P<0,05	*

Никель имеет корреляционную связь с железом, что подтверждает представление о том, что никель, участвуя в ферментном механизме, превращающем Fe^{+3} в легкоусвояемое Fe^{+2} , способствует всасыванию железа в ЖКТ [130].

Следует отметить сильную степень антагонизма между Fe и Mn. Антагонизм же между Cr и Fe, который ряд исследователей связывали с наличием у них общего носителя в крови - трансферрина [109], нашими исследованиями не подтверждается.

Оценивая разработанную модель диагностики в целом, необходимо отметить, что она адекватно отражает механизм патогенеза ХПБ, основанный на прооксидантном влиянии осажденных в легких угольных частиц и МЭ, то есть их способности стимулировать длительное избыточное образование в легких активных форм кислорода. В свою очередь в ходе болезни изменяются обобщенные показатели (спирометрия), корреляционную связь которых с биологическими маркерами - концентрациями МЭ в моче - и устанавливает модель диагностики.

5.2 Оценка степени информативности различных методов диагностики ХПБ

Количественная оценка степени информативности различных методов диагностики осуществлялась посредством основных положений теории информации [111]. Точность диагностики оценивается по избыточности системы R:

$$R = 1 - \frac{H_i}{H_0}, \quad (14)$$

где H_i – «условная» энтропия, т.е. суммарное количество информации, заключенной в $(1+2+\dots+i)$ методах; H_0 – наибольшая информация, содержащаяся в одном методе

$$H_0 = \log n, \quad (15)$$

где $n = 6$ – количество методов диагностики, следовательно $H_0 = 2,585$ бит.

$$H_i = H(i) - H(i-1), \quad (16)$$

где $H(i)$ – суммарная энтропия, содержащаяся в $(1+2+\dots+i-1)$ методах.

Известно, что

$$H(i) = -P_1 \log P_1 - P_2 \log P_2 - \dots - P_i \log P_i \quad (17)$$

При определении H_i для методов, которые не диагностируют данную стадию заболевания, значения $P_{i,j} = 0,5$ (по типу «да» – «нет»).

Дадим количественную оценку степени информативности существующей и предлагаемой методикам диагностики для каждой стадии заболевания. Для этих целей первоначально необходимо оценить степень достоверности каждого из методов для всех стадий заболевания посредством, например, вероятности диагноза заболевания P_{ij} , где $i=1,2\dots 6$ – количество диагностических методов системы, $j=0,1,2,3$ – количество диагностируемых стадий заболевания. На основе проведенных в течение ряда лет наблюдений за больными на разных стадиях заболевания были определены средние значения P_{ij} , которые приведены в табл.18.

Таблица 18

Средние вероятности P_{ij} установления диагноза по существующей методике

Стадия заболевания	Методы диагностики ^{*)}					
	1	2	3	4	5	6
0- "предбронхит"	0,25	0,05	-	-	-	-
1	0,25	0,15	0,1	-	-	-
2	0,35	0,35	0,25	0,15	0,1	0,1
3	0,35	0,35	0,35	0,20	0,15	0,1

Примечание: ^{*)}1-анамнез, 2-объективное обследование, 3-спирометрия, 4-рентгеноскопия, 5-бронхоскопия, 6-гистология

Точность диагностики определим по избыточности системы R.

В предлагаемую методику диагностики ХПБ для 0 и 1 стадий заболевания введено определение $K_{МЭ}$ в моче. Диагностическая точность данного метода определялась сравнительным способом следующим образом.

Для группы лиц с фиксированным стажем работы в 7 лет по результатам измерений $K_{МЭ}$ в моче (табл.10) по модели диагностики было осуществлено предварительное диагностирование заболевания. В последующие годы за данной группой осуществлялось систематическое наблюдение.

Когда стаж работы у данных лиц достиг 10 лет и болезнь фактически перешла во II стадию, проводили диагностирование по существующей методике. Полученные в двух случаях результаты сравнивались между собой и определялись значения P_{ij} (табл.19).

Таблица 19

Средние вероятности P_{ij} установления диагноза ХПБ по предлагаемой методике

Стадия заболевания	Методы диагностики ^{*)}					
	1	2	3	4	5	6
0	0,25	0,05	0,25	-	-	-
1	0,30	0,25	0,35	0,35	-	-

Примечание: ^{*)}1-анамнез, 2-объективное обследование, 3-биологические исследования, 4-спирометрия, 5-бронхоскопия, 6-гистология

Степень информативности двух методик определялась по зависимостям (14–15) и приведена в табл. 20 и 21.

Наиболее важный показатель табл. 20 и 21 - это избыточность R , определяющая точность диагностики. К примеру, для стадии "предбронхита" $R=0,12$, т.е. только в 12 процентах случаев диагностика будет достоверной. Отсюда следует, что анализируемая система диагностики дает удовлетворительные результаты только для II и III стадий заболевания.

Таблица 20

Энтропия $H(i)$, «условная» энтропия H_i и избыточность R системы диагностики для разных стадий ХПБ по существующей методике

Стадия заболевания	Энтропия $H(i)$, бит						«Условная» энтропия H_i , бит	Избыточность R
	1	2	3	4	5	6		
0	0,5	0,22	-	-	-	-	2,28	0,12
1	0,5	0,41	0,33	-	-	-	1,76	0,32
2	0,53	0,53	0,5	0,41	0,33	0,33	0,365	0,86
3	0,55	0,53	0,53	0,46	0,41	0,33	0,21	0,92

Таблица 21

Энтропия $H(i)$, "условная" энтропия H_i и избыточность R системы диагностики для разных стадий ХПБ по предлагаемой методике

Стадия заболевания	Энтропия $H(i)$, бит						"Условная" энтропия H_i , бит	Избыточность R
	1	2	3	4	5	6		
0	0,5	0,22	0,5	-	-	-	1,76	0,32
1	0,53	0,50	0,53	0,53	-	-	0,88	0,66

Очевидность данного вывода, вообще говоря, была интуитивно ясна и без проведенных расчетов. Однако, полученные результаты позволяют количественно оценить информативную достоверность диагностической системы. В этой связи можно с уверенностью утверждать, что существующая система диагностики является высокоинформативной для II и III стадий пылевого бронхита.

Сравнение данных табл. 20 и 21 показывает, что для ранних стадий ХПБ предлагаемая методика позволяет повысить точность диагностики в 2-2,5 раза по сравнению с существующей.

5.3. Модель прогнозирования ХПБ

Предложенная модель диагностики ХПБ, отражая динамику развития болезни, позволяет осуществлять диагностирование заболевания в целом. Более перспективным является направление, связанное с прогнозированием ХПБ. Зная общий ход развития ХПБ во времени в виде, например, математической модели – возникает возможность управления заболеванием: определить время вывода работника из вредных условий рабочей среды, при превышении которого возможно развитие необратимых патологических изменений в легких, и назначить интенсивные методы терапии.

Для разработки модели прогнозирования результаты исследований по количественному составу МЭ в моче (табл. 8 и 9) представлялись в виде графиков изменения концентраций $K_{МЭ}$ в зависимости от стажа работы τ и описывались соответствующими уравнениями

$$K_{МЭ\ i} = \frac{\beta_i}{\alpha_i \tau}$$

неизвестных которых определялись методом наименьших квадратов (МНК). С учетом необходимости введения в модель прогнозирования обобщенного показателя тяжести поражения организма y_i (модель диагностики) – окончательно модель прогнозирования получается в результате совместного решения систем уравнений (9) и (11) [62].

Для нахождения параметров, позволяющих осуществить прогнозирование, указанные уравнения представлялись в логарифмических координатах «lg $K_{МЭ}$ - lg τ », в которых уравнения превращались в ломаные прямые (рис. 5-8).

Общим для графиков, за исключением концентрации Mn, оказался характер изменения функций: вначале $K_{МЭ}$ уменьшалась по сравнению со средней концентрацией микроэлементов контрольной группы ($\overline{K_{МЭ\ контр. группы}}$) до определенного момента времени $\tau_{кр}$, затем шло увеличение $K_{МЭ}$, т.е. функции $K_{МЭ}=\varphi(\tau)$ имели два участка и описывались соответственно уравнениями следующих видов:

$$\begin{array}{llll} K_{Cr}^I = 0,28/\tau^{1,3} & \text{и} & K_{Cr}^{II} = 0,08 \tau^{1,9} & \\ K_{Fe}^I = 5,8/\tau^{1,3} & (18a) & \text{и} & K_{Fe}^{II} = 0,55 \tau^{2,3} & (186) \\ K_{Ni}^I = 0,16/\tau^{1,3} & & \text{и} & K_{Ni}^{II} = 0,04 \tau^{2,3} & \\ K_{Mn}^I = 0,018 + 0,0013\tau & (4,5 \leq \tau \leq 10) & & & \end{array}$$

На графиках в виде прямых линий нанесены также средние концентрации МЭ в моче у контрольной группы и ПДК, указанные в [54]. Обращают на себя внимание заниженные значения ПДК, так как они относятся к детской возрастной группе. Согласно литературным данным [104] до настоящего времени еще не определены единые объективные оценки и санитарно-гигиенические критерии обеспеченности организма человека МЭ.

На данных графиках четко выделяются три типа изменения $K_{МЭ}$ в моче: участки с условно постоянным уровнем $K_{МЭ}$ ($\tau_1 \leq 5$ лет), участки кумуляции МЭ ($\tau_1 \leq 12$ лет) и участки элиминации МЭ ($\tau_3 > 12$ лет). Несколько отличное поведение Mn связано с особенностями его взаимодействия с клеточными структурами. Под действием фермента супероксиддисмутазы ($Mn - СОД$) осуществляется циклический трансформационный переход $Mn^{+2} \leftrightarrow Mn^{+3}$. Каталитический цикл $Mn - СОД$ включает поочередное восстановление и окисление Mn в ходе его взаимодействия с радикалами супероксида.

Определенный теоретический и практический интерес представляет сопоставление участков изменения $K_{МЭ}$ в моче с механизмами патогенеза ХПБ. Для первого механизма характерно, что АМ и НГ, на которые осела фиброзная пыль, сохраняют жизнеспособность, адекватно отвечают на дополнительные стимулы. При этом кумуляции МЭ (в основном Fe и Cr) в легочной ткани не происходит, следовательно, уровень концентрации МЭ в моче остается в течение ряда лет (до 5 лет) постоянным, равным $K_{МЭ}$ контрольной группы.

Таким образом, на первом «латентном» этапе, продолжительность которого соответствует окончанию действия первого механизма, когда изменений концентрации МЭ в моче по сравнению с контрольной группой не происходит, задача прогнозирования состоит в определении срока действия первого механизма. Если судить по графикам, приведенным на рис. 3 – 6, для каждого МЭ этот срок (точка пересечения нисходящей ветви $K_{МЭ}$ с $\overline{K}_{МЭ \text{ контр. гр.}}$) различен.

Однако, согласно рассмотренной модели диагностики основной вклад в показатель спирометрии ОФВ₁ вносят хром и железо. Поэтому период действия «латентного периода» составляет примерно от 4 до 5 лет (рис. 3,4).

Циклы «кумуляция – элиминация» $K_{МЭ}$ объясняются и совпадают по времени с действиями второго и третьего механизмов патогенеза.

При включении в действие второго механизма происходит усиленная возбудимость легкими в МЭ и в этой связи осуществляется процесс кумуляции МЭ за счет клиренса крови, в том числе и накопленных за «латентный» период «излишков». Соответственно в моче происходит уменьшение концентрации МЭ во времени, оценить которое можно по степени кумуляции МЭ в организме.

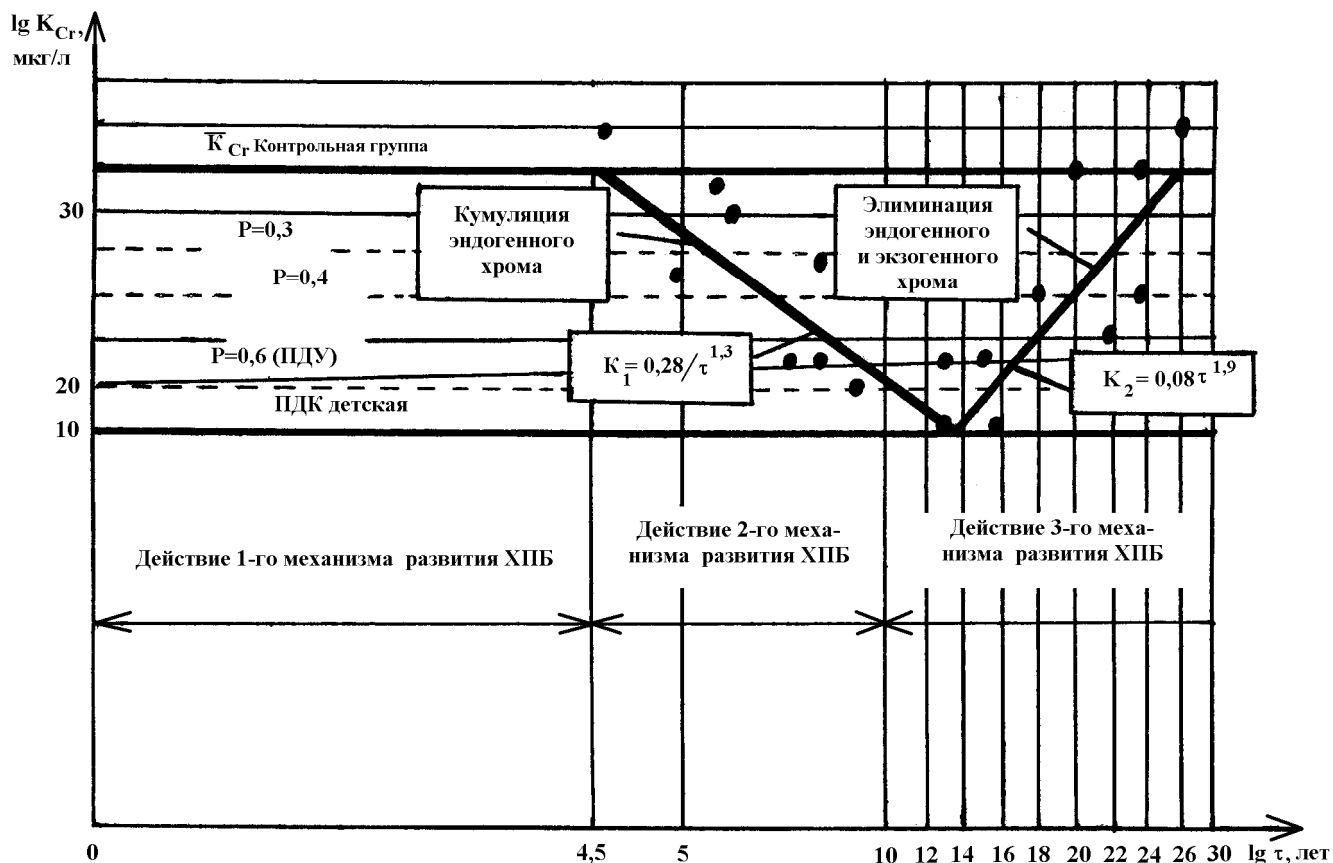


Рис.3. Изменение K_{Cr} в моче в зависимости от стажа работы:
 ● – индивидуальные значения K_{Cr}

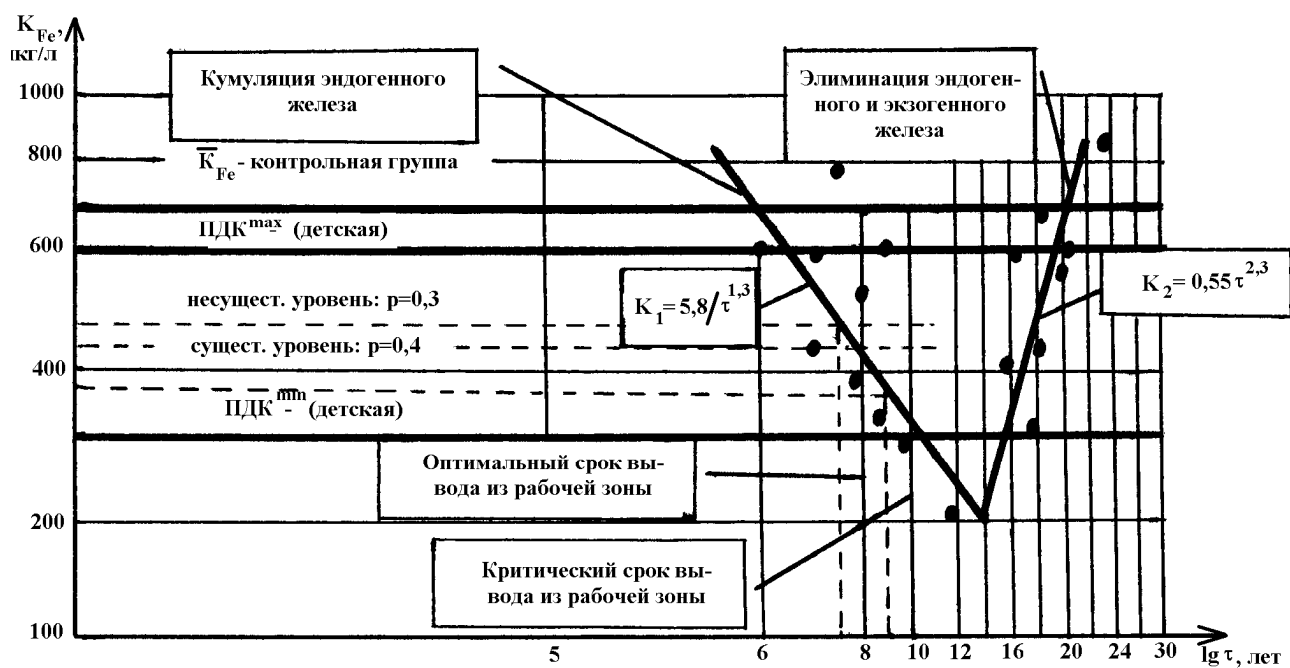


Рис.4. Изменение K_{Fe} в моче в зависимости от стажа работы:
 ● – индивидуальные значения K_{Fe}

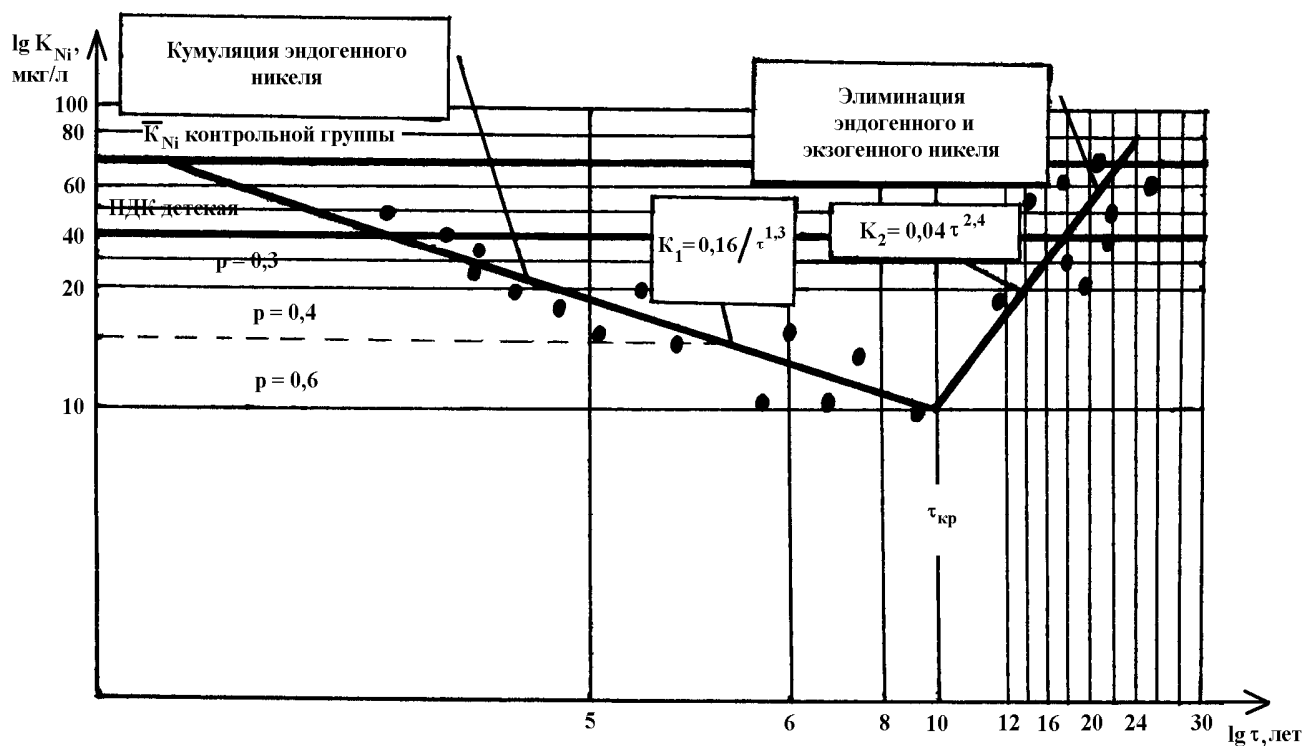


Рис.5. Изменение K_{Ni} в моче в зависимости от стажа работы:

● – индивидуальные значения K_{Ni}

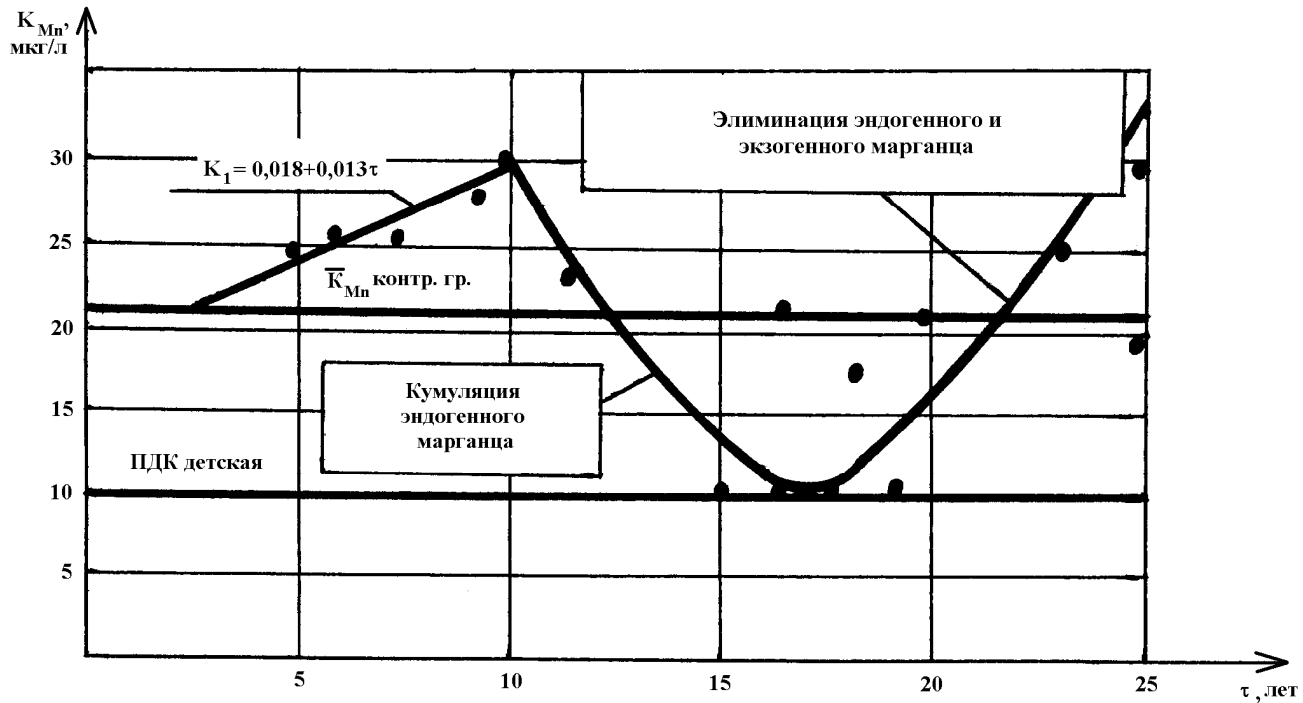


Рис.6. Изменение K_{Mn} в моче в зависимости от стажа работы:

● – индивидуальные значения K_{Mn}

В связи с тем, что ПДК_{мэ}, определенные санэпидстанцией по Тульской области, относятся к детской возрастной группе, то за начальную ПДК_{мэ} следует принять среднюю концентрацию K_m контрольной группы $\bar{K}_{мэ}$ (рис.3–6). За конечную ПДК $K_{мэ}$ принимается концентрация МЭ, соответствующая критической точке $\tau_{кр}$.

Для целей ранней диагностики и прогнозирования наибольший интерес представляют участки кумуляции МЭ.

Степень кумуляции МЭ в организме равняется тангенсу угла наклона прямых K_1 к оси τ и вычисляется по зависимости:

$$\xi = 0,458 \lg \frac{\text{ПДК}_{\text{нач}}}{\text{ПДК}_{\text{кон}}} \quad (19)$$

Значения ξ приведены в табл.22.

Таблица 22

Степень кумуляции МЭ в организме

№ п/п	Вещество	ПДК, мг/л		Степень куму- ляции ξ
		начальная	конечная	
1	Хром	0,035	0,01	0,245
2	Железо	0,65	0,20	0,235
3	Никель	0,063	0,01	0,377
4	Марганец	0,023	0,01	Переменная*

Примечание: * Марганец в зависимости от условий участвует попеременно в окислительно-восстановительных реакциях $Mn^{+2} \leftrightarrow Mn^{+3}$.

С учетом вышесказанного модель прогнозирования связана, с одной стороны, с изменениями концентрации МЭ в моче во времени τ , а с другой – с соответствующими изменениями показателей спирометрии во времени, что позволяет для целей прогнозирования воспользоваться регрессионной моделью диагностики (12), в которой концентрации МЭ K_{Fe} , K_{Mn} , K_{Ni} и K_{Cr} в свою очередь являются временными функциями (18а).

При действии первого механизма развития ХПБ ($0 < \tau \leq 4,5$ года) показатель ОФВ₁ остается постоянным и равным аналогичному показателю для контрольной группы. Согласно данным табл.13 абсолютное значение

$$\text{ОФВ}_1 = \hat{\text{ОФВ}}_1 * 81,7 = 0,893 * 81,7 = \text{const} \quad (0 < \tau \leq 5)$$

Модель прогнозирования для второго и третьего механизмов определяется в результате совместного решения уравнений (12) и (18). В конечном виде модель прогнозирования ранних стадий ХПБ имеет вид

$$\text{ОФВ} = \frac{710}{\tau^{1,38}} \quad (5 \leq \tau \leq 12) \text{ лет} \quad (20)$$

где τ – время контакта с рабочей средой (в годах).

Модель прогнозирования (20) удобнее представить в другой форме, основанной на концепции риска [27]. Согласно этой концепции прогнозируемое значение $ОФВ_1$ оценивается относительной величиной – степенью риска P ($0 \leq P \leq 1$) и может быть выражено аналитической зависимостью дискретного типа

$$P = \frac{(ОФВ_1)_{\max} - (ОФВ_1)_{\text{тек}}}{(ОФВ_1)_{\max} - (ОФВ_1)_{\min}}, \quad (21)$$

где $(ОФВ_1)_{\max} = (ОФВ_1)_{\text{контр.гр.}} = 75$, $(ОФВ_1)_{\text{тек}}$ – текущее значение $ОФВ_1$, определяемое по зависимости (20); $(ОФВ_1)_{\min} = 35$ (табл. 13).

Тогда

$$P = 1,875 - \frac{17,75}{\tau^{1,38}} \quad (5 < \tau < 12) \text{ лет} \quad (22)$$

В графическом виде зависимость (22) представлена на рис. 7.

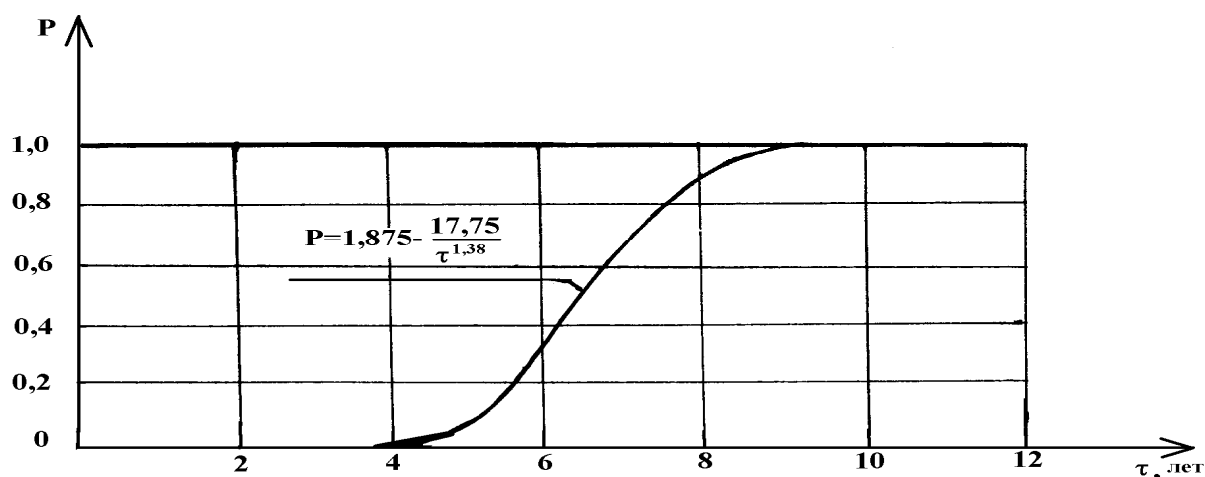


Рис.7. Зависимость степени риска заболевания ХПБ от стажа работы

Зависимость (22) является очень компактной формой модели прогнозирования ХПБ по степени риска заболевания. Для удобства пользования зависимостью (22) в табл.23 приведены различные формы оценки тяжести заболевания по степени риска, представляющие по существу табличную форму прогнозирования ХПБ.

Разработанная модель прогнозирования легочных заболеваний пылевой этиологии позволяют в определенной степени упростить работу врачей – клиницистов за счет возможности проведения анализов по одному параметру – концентрации МЭ в моче. Кроме решения этой чисто диагностической задачи с помощью модели возникает возможность управлять ходом течения заболевания за счет профилактических мероприятий: выводом работающего из контакта с рабочей средой через строго определенные промежутки времени и возможного уменьшения ПДК фиброзной пыли.

Однако, практическое использование полученных результатов затрагивает необходимость решения гораздо более широкого круга проблем и, прежде всего, организационно – правовых и экономических.

В самом деле, отмеченные два направления требуют от работодателей дополнительных финансовых затрат. Между тем вопросы регулирования правовых отношений между работником и работодателем не узаконены в полной мере. К примеру, известна масса случаев, когда администрациям выгоднее уволить заболевшего работника или отправить его на пенсию по инвалидности, т.е. свалить заботы на государство, а на его место нанять здорового человека, чем тратиться на проведение профилактических работ.

Таблица 23

Табличная форма прогнозирования ХПБ

Нормативные показатели спирометрии и градации отклонений от нормы n ₀ [101]		Расчетные показатели спирометрии	Концентрации МЭ в моче, мг/л				Клинико-функциональная форма, по [58]	Степень риска, Р, по [35]	Время контакта с рабочей средой, лет	
Форма заболевания	ОФВ ₁	ОФВ ₁	Fe	Cr	Ni	Mn				
Норма	>85	-	-	-	-	-	Необструктивная	0	0-5	
Условная норма	85-75	75	0,67	0,035	0,062	0,024	Необструктивная	0	0-5	
Нарушения норм:	умеренные	74-55	57	0,56	0,027	0,016	0,026	Необструктивная, нестабильный вариант	0-0,45	5-6
	выраженные значительно	54-35	40	0,39	0,019	0,011	0,028	Необструктивная, нестабильный вариант	0,45-0,85	6-9
	резко выраженные	<35	<35	0,2	0,01	0,01	0,031	Обструктивная	0,85-1	>9

Выходом из сложившейся ситуации служило бы восстановление уже существовавшей ранее системы профилактических осмотров на узаконенной государством основе с определенными источниками финансирования [44]. Подобная оптимизированная система для болезней легких пылевой этиологии могла быть разработана на основе предложенной нами модели прогнозирования, которая носит детерминированный характер, но с введением в нее параметров, отражающих индивидуальные особенности организма каждого из обследованных шахтеров, она превращается в стохастическую (вероятностную) модель профилактического обслуживания, методы решения которой известны [22, 23].

5.4. Модель профилактических медицинских осмотров для ХПБ

Рассмотренный в предыдущем параграфе метод построения модели прогнозирования ХПБ позволяет получить детерминированную модель, описывающую групповые (средние) оценки степени тяжести заболевания в зависимости от стажа работы.

При введении в данную модель параметров, отражающих индивидуальные особенности организма обследованных шахтеров, модель превращается

в стохастическую (вероятностную) модель, которая и является основой модели ПМО [22,23,63].

Графическая интерпретация модели представлена на рис.8.

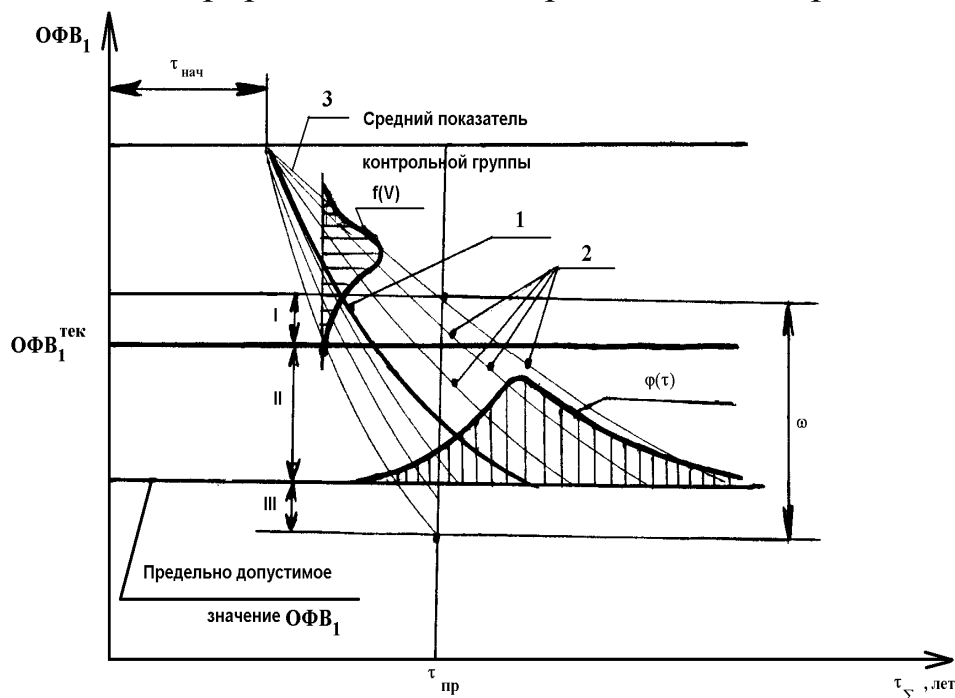


Рис.8. Схема процесса ПМО

На графике модель прогнозирования (усредненные групповые показатели) представлена случайной функцией

$$\bar{y}_i = \frac{\beta_i}{\tau^{\alpha_i}} \quad (23)$$

Индивидуальные показатели степени тяжести заболевания представлены неслучайными реализациями. Если в фиксированный момент времени $\tau_{пр}$ произвести замеры y_i (или рассчитать их по модели прогнозирования через концентрации МЭ в моче), то будет иметь место разброс ω показателей y_i . По результатам определения значений y_i всех обследованных можно разбить на три группы:

I – лица, не имеющие признаков воздействия факторов производственной среды (практически здоровые);

II – группа риска неблагоприятного развития ХПБ;

III – больные ХПБ II или III стадии.

Распределение проверяемых лиц по группам производится по контрольным значениям y_i : за верхнее значение y_i принимается средний показатель значений y_i у контрольной группы, за нижнее – предельно допустимое значение y_i , определенное по показателям табл.13.

Из рис.8. следует, что количество обследованных, отнесенное к той или иной группе, зависит от характера функции $\bar{y}_i = \frac{\beta_i}{\tau^{\alpha_i}}$ и разброса ω индивиду-

альных показателей y_i ; от режимов ПМО – периода (сроков) $\tau_{пр}$ проведения

осмотров и глубины профилактики, определяемой значениями $(y_i)_{\text{тек}}$. В этом случае для вероятностной оценки наиболее важных характеристик процесса профилактики используются следующие зависимости:

$$H = \tau_n \frac{N - N_n}{\tau_\Sigma}; \quad p = \tau_n \frac{N_n}{\tau_\Sigma}; \quad P = \frac{N_n}{N}; \quad \bar{T}_n = \frac{\tau_\Sigma}{N}, \quad (24)$$

где H – среднее число больных ПЗ, выявленных в интервале между ПМО; p – вероятность того, что в момент профилактики будут выявлены лица, отнесенные к группе II; P – доля лиц II группы; $\bar{T}_n$ – среднее количество лет работы на одного человека; N , N_n , τ_Σ – соответственно общее число обследованных, число лиц I и II групп, суммарное время наблюдений.

Очевидно, что при клинических наблюдениях определить достоверные оценки характеристик (24), а тем более осуществить оптимизацию системы ПМО – нахождение оптимальных режимов профилактики ($\tau_{\text{пр}}$ и $y_i^{(\text{пр})}$) не представляется возможным из-за длительности и дороговизны наблюдений. В этой связи остается единственное направление – моделирование системы ПМО на основе ее количественного описания. Моделирование имеет неограниченные возможности для экспериментирования и за короткий срок просмотреть массу вариантов и выбрать из них наиболее перспективные.

Для моделирования прежде всего необходима вероятностная количественная модель изменения показателя y_i . Из литературных источников [28,29] известно, что наиболее проста и в тоже время достаточно корректна для описания многих практических ситуаций линейная (веерная) модель. В ней предполагается, что разброс скорости V изменения исследуемого показателя (в данном случае y_i) определяется в основном наследственными факторами и мало зависит от “внешних” факторов (изменения пылевой нагрузки, изменения концентрации МЭ в угольной пыли и принимаемой пище и т.д.). В этом случае перемешивание (пересечение) случайных реализаций будет незначительно. Требуемая согласно веерной модели линейность случайных реализаций может быть получена соответствующим функциональным преобразованием масштабов $ОФВ_1$ и τ .

Для определения вероятностных характеристик (23) необходимо знать скорость V их изменения во времени. Скорость V изменения y_i меняется, во-первых, функционально во времени. Беря производную по времени из выражения (23) получим

$$V = \frac{\alpha_i \beta_i}{\tau^{\alpha_i + 1}}. \quad (25)$$

Во-вторых, V меняется случайным образом (случайные реализации на рис.8). Но случайная величина V однозначно определяется законом распределения, в частности, плотностью распределения $f(V)$. Конкретный вид функции $f(V)$ может быть априорно определен с помощью имеющихся в теории вероятности моделей с последующей апостериорной проверкой экспериментально полученных статистических данных.

Апостериорная проверка осуществляется методом вероятностной бумаги. С этой целью значения V , расположенные в вариационный ряд, наносятся на вероятностную бумагу соответствующего теоретического определения [93]. В случае наложения экспериментальных данных по V на прямую линию можно считать принятие данного теоретического распределения корректным. Доверительные границы для заданной доверительной вероятности определяются оценкой квантилей распределения $f(V)$ для уровней $p=0,01; 0,1; 0,5; 0,9; 0,99$.

Для заболеваний легких пылевой этиологии, когда возникновение заболевания и его развитие определяются в первую очередь оседанием фиброзной пыли на макрофагах легких [78], естественно предположить, что процесс развития заболевания зависит от размеров пылевых частиц. Для данного случая теоретически установлено, что плотность распределения $f(V)$ – логарифмически нормальная [50]. Дополнительным подтверждением корректности использования данного распределения для $f(V)$ служит схема, приведенная в известной работе [51]. Применительно к рассматриваемому случаю данная схема предполагает, что каждое осаждение на легких пылевых частиц приводит к некоторому импульсу развития заболевания, эффект от которого зависит от силы импульса и достигнутой к данному моменту степени заболевания. С учетом вышесказанного имеем

$$f(V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma \cdot V} \cdot e^{-\frac{(\ln V - \ln \hat{V})^2}{2\sigma^2}}, \quad (26)$$

где $\hat{V}$ – медианное значение V , σ – показатель рассеяния V .

Отметим, что для y_i в фиксированный момент времени $\tau_{пр}$ плотность распределения также логарифмически нормальная, но с параметрами $\hat{V}^* \tau$ и σ .

Переходя к определению функции распределения времени (стажа) работы τ , представим выражение (25) в линейной форме, что соответствует «верной» модели:

$$\ln V = \ln(\alpha_i \beta_i) - (\alpha_i + 1) \ln \tau \quad (27)$$

Однако, использование выражения (16) предполагает переход от системы координат « $y_i - \tau$ » к новой системе « $\ln y_i - \ln \tau$ ». Используя известные правила преобразования случайных величин [21] с учетом уравнения (25) получим:

- плотность распределения V в логарифмических координатах

$$\psi(\ln V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma} \cdot e^{-\frac{(\ln V - \ln \hat{V})^2}{2\sigma^2}} \quad (28)$$

это нормальное распределение;

- плотность распределения τ в логарифмических координатах

$$\varphi(\ln \tau) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \delta(\tau - \tau_{нач})} \cdot e^{-\frac{[(\ln \tau - \ln \tau_{нач}) - \ln \bar{\tau}]^2}{2\delta^2}}, \quad (29)$$

$$\text{где} \quad \delta = \frac{\sigma}{\alpha_i + 1}, \quad \ln \bar{\tau} = \frac{\ln(\alpha_i \beta_i) - \ln \hat{V}}{\alpha_i + 1} \quad (30)$$

Распределение (29) нестандартного вида, близкое к логарифмически нормальному. Это обстоятельство позволяет при моделировании использовать логарифмически нормальное распределение, т. к. согласно [22] тип распределения мало влияет на определяемые характеристики (24), которые зависят в основном от параметра рассеивания (8).

Уравнения (28) и (29) служат основой для определения искомых характеристик процесса профилактики (24). Однако зависимость этих характеристик от параметров τ_{np} и $y_i^{(np)}$ довольно сложна и в аналитическом виде может быть получена только после решения системы интегральных уравнений нестандартного вида [49]. Более удобным является метод статистического моделирования (метод Монте-Карло) [14], позволяющий исключить этапы составления и непосредственного решения интегральных уравнений. Процесс статистического моделирования иллюстрируется рис. 4, на котором по оси абсцисс отложен логарифм суммарного стажа работы, по оси ординат - логарифм y_i а наклонные прямые - случайные реализации логарифма V , образующие пилообразный график реализации процесса изменения y_i и профилактики в логарифмических координатах. Наклон реализации $\ln V$ при ПМО изменяется случайно в распределения $\psi(\ln V)$.

Блок-схема алгоритма статистического моделирования процесса профилактики описана в [22]. Плотность распределения (28) приведена в нормированном виде, т.е. медиана $\ln(V)$ принята равной единице.

При вычислениях, выполненных на персональном компьютере "PENTIUM", осуществлялось проигрывание $N=1000$ обследованных и при доверительной вероятности 0,95 ошибка вычислений $\Delta < 0,03$ и только в 5% случаев $\Delta \geq 0,03$. Для большей точности в некоторых случаях N увеличивалось до 5000.

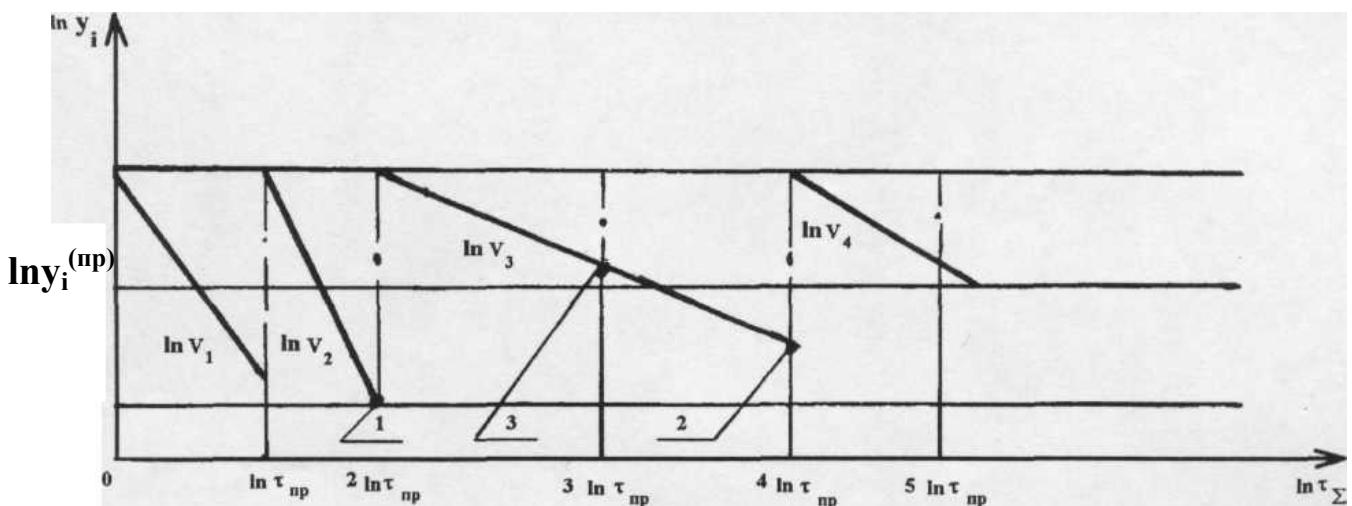


Рис.9. Отрезок реализации процесса заболевания и профилактики: 1- больной ХПБ; 2- пациент, относящийся к группе риска по развитию ХПБ; 3 - профилактический осмотр

Анализ модели ПМО показывает, что изменение режимов (сроков) профилактики $\tau_{\text{пр}}$ и $(y_i)_{\text{тек}}$ производит двоякое действие: с уменьшением $\tau_{\text{пр}}$ уменьшается доля заболевших ХПБ, но увеличиваются затраты на профилактические осмотры, увеличение $(y_i)_{\text{тек}}$ также увеличивает долю лиц II группы, но растет недоиспользованный режим стажа работы.

Таким образом, в данном случае целесообразна постановка вопроса об оптимальных значениях $\tau_{\text{пр}}$ и $(y_i)_{\text{тек}}$ и задании критерия оптимальности. В качестве такого критерия целесообразно принять экономический критерий: средние затраты, связанные с профилактическим обслуживанием (I группа), выводом работающих из рабочей зоны (II группа) и лечением больных ПЗ (III группа), отнесенные к периоду профилактики $\tau_{\text{пр}}$:

$$\psi(\ln V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma} \cdot e^{-\frac{(\ln V - \ln \hat{V})^2}{2\sigma^2}}, \quad (31)$$

где $\mathcal{E}_{\text{пр}}$ - средние затраты, связанные с одним профилактическим осмотром; $\mathcal{E}_{\text{выв}}$ - средние затраты, связанные с одним выводом работающего из рабочей зоны; $\mathcal{E}_{\text{ПЗ}}$ - средние затраты, связанные с лечением одного больного ПЗ.

Для большей общности все параметры приведены к безразмерному виду:

$$\beta = \frac{\mathcal{E}_{\text{пр}}}{\mathcal{E}_{\text{ПЗ}}}; \gamma = \frac{\mathcal{E}_{\text{выв}}}{\mathcal{E}_{\text{ПЗ}}}; t_{\text{пр}} = \ln \frac{\tau_{\text{пр}}}{\hat{\tau}}; \chi = \ln(y_i^{(\text{пр})}); \nu = \ln(\theta \cdot \frac{\hat{\tau}}{\mathcal{E}_{\text{ПЗ}}}) \quad (32)$$

Нахождение оптимальных значений $t_{\text{пр}}^*$ и χ^* , минимизирующих значение функции (28), определялось двумя методами:

- сканированием (перебором вариантов),
- наискорейшего спуска [92].

Это связано с тем, что функция θ имеет несколько локальных минимумов. Области, подозреваемые на минимум, выявлялись перебором вариантов с большим шагом, а затем для данных областей использовался метод наискорейшего спуска.

Естественно встает вопрос относительно оптимальности различных систем ПМО, то есть определения такой системы, которой соответствуют наименьшие затраты θ . Системы сравнивались при оптимальных для каждой из них режимах и одинаковых условиях: одинаковых экономических показателях $\mathcal{E}_{\text{пр}}$, $\mathcal{E}_{\text{выв}}$ и $\mathcal{E}_{\text{ПЗ}}$ и одинаковых служебных характеристиках y_i , δ и $\hat{T}$.

Вследствие роста числа профессиональных заболеваний, в результате чего народное хозяйство теряет высококвалифицированные кадры, в масштабах России в настоящее время осуществляется комплексная программа, включающая в себя и возрождение существовавшей в прежние годы системы ПМО [89,45].

Система ПМО должна прежде всего базироваться на представлениях о механизме действия неблагоприятных факторов и патогенезе возникающих нарушений, когда не клиническая симптоматика, и прежде всего морфологи-

ческие и биохимические изменения клеток и тканей служат главным ориентиром в диагностике. В свою очередь данные изменения имеют диагностическую ценность только при условии их сопоставления с показателями степени заболеваемости.

В этой связи в основу модели ПМО естественно положить модель прогнозирования ХПБ, базирующуюся на биологических ПДК (БПДК) – предельном уровне МЭ в моче работающих. Тогда соблюдение обоснованных значений БПДК станет наиболее надежной защитой работающего от воздействия вредных производственных факторов. Модель прогнозирования в наиболее обобщенном и компактном виде представлена зависимостью (20), отражающую средние (групповые) показатели. Вероятностный аспект, необходимый для учета индивидуальных показателей степени заболеваемости, отражается прежде всего скоростью V изменения этих показателей и ее разбросом. Для их определения использовались зависимость (14) и данные табл. 24, в которой для фиксированного стажа $\tau = 7$ лет определены значения V , расположенные в вариационный ряд.

Таблица 24

Значения скорости V изменения обобщенного показателя и функции распределения $F(V)$

№ п/п	Обобщенный показатель ОФВ ₁	Относительное значение $O \hat{\Phi} B_1$	Скорость V изменения ОФВ ₁	Функция распределения $F(V)$
1	32	470	6,32	0,067
2	35	514	6,88	0,134
3	36	529	7,09	0,201
4	38	560	7,50	0,268
5	39	573	7,68	0,335
6	40	588	7,88	0,402
7	48	710	9,51	0,469
8	49	720	9,65	0,536
9	50	735	9,85	0,603
10	52	764	10,24	0,670
11	55	808	10,83	0,737
12	57	838	11,23	0,804
13	60	882	11,82	0,871
14	64	941	12,61	0,938
15	67	985	13,20	0,998

Значения V и $F(V)$ наносились на вероятностную бумагу логарифмически нормального распределения (рис. 10). Из рисунка видно, что соответствующие точки хорошо “ложатся” на прямую линию 1, что свидетельствует о правильности априорно выбранного распределения $F(V)$. Помимо этого из рис. 10 следует, что все эмпирические значения V лежат в доверительной области, ограниченной кривыми линиями 2 и 3.

Статистическое моделирование системы ПМО производилось при следующих градациях безразмерных параметров: параметр разброса (рассеивание) σ значений V варьировался с шагом 0,1 в интервале 0-1, а режимы профилактики – период профилактики $\tau_{пр}$ и степень риска $p_n^{(в)}$ – с шагом 0,05, первый в интервале 0,1-2, второй 0-1. В результате моделирования получены значения характеристик из уравнений (24): p и H для различных режимов ПМО при различных степенях рассеивания σ . В табл. 25 отражены только некоторые результаты моделирования. Другие характеристики (P и $\bar{T}_n$) определяются через p и H по формулам (24).

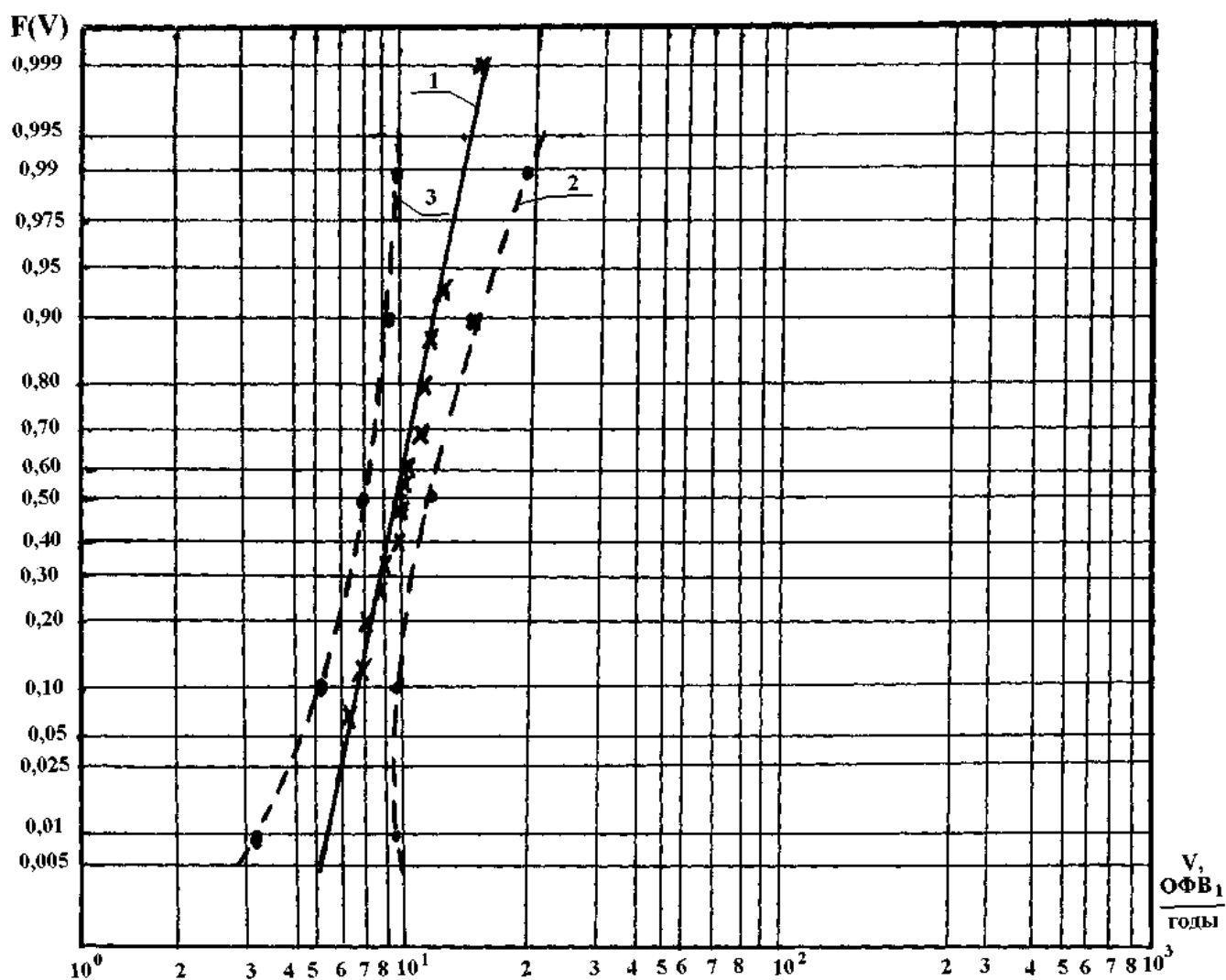


Рис.10. Вероятностная бумага для логарифмически нормального распределения V :

- 1- эмпирическая функция распределения V ; 2-правая граница доверительной области; 3-левая граница доверительной области

Таблица 25

Результаты моделирования процесса ПМО ($\sigma = 0,1$)

$p_n^{(B)}$	0,0		0,2		0,4		0,6		0,8	
$\ln \tau_{пр}$	p	H	p	H	p	H	p	H	p	H
0,3	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,99	0,001	0,75	0,08
0,4	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,95	0,02	0,49	0,22
0,5	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,68	0,18	0,40	0,31
0,6	0,99	0,002	0,99	0,005	0,99	0,005	0,62	0,28	0,34	0,42
0,7	0,98	0,01	0,98	0,02	0,98	0,015	0,91	0,08	0,29	0,51
0,8	0,95	0,05	0,90	0,10	0,84	0,11	0,88	0,12	0,28	0,60
0,9	0,85	0,17	0,77	0,24	0,73	0,28	0,70	0,30	0,44	0,54
1,0	0,68	0,47	0,50	0,55	0,43	0,61	0,34	0,69	0,30	0,72
1,1	0,57	0,76	0,34	0,88	0,24	0,92	0,17	0,96	0,12	0,99
1,2	0,50	0,99	0,39	0,99	0,28	1,00	0,22	0,98	0,13	1,08

Анализ результатов табл.25 и расчетов, произведенных по зависимости (13) показывает, что с ростом $\tau_{пр}$ доля лиц с повышенным риском развития ПЗ (II группа) убывает, но не монотонно, т.е. возможно при некоторых $\tau_{пр}$ и возрастание P. Характер изменения среднего количества лет работы T_n и вероятности p того, что в момент ПМО будут выявлены лица, относящиеся ко II группе, в зависимости от $\tau_{пр}$ при различных величинах $p_n^{(B)}$ подтверждает, что с ростом $\tau_{пр}$ вероятность колеблется около значения $1 - p_n^{(B)}$, асимптотически приближаясь к нему.

Оценивая результаты моделирования в целом, следует отметить, что изменение режимов профилактики $\tau_{пр}$ и $p_n^{(B)}$ производит двоякое действие: с уменьшением $\tau_{пр}$ уменьшается доля заболевших ПЗ, но увеличиваются затраты на профилактические осмотры: снижение $p_n^{(B)}$ (тек) увеличивают долю лиц II группы, но растет недоиспользованный ресурс стажа работы.

Данный вывод хорошо иллюстрируется рис.11, на котором приведены графические результаты проведенных “вручную” по зависимостям (31) и (32) расчетов стоимости обслуживания и лечения больных ХПБ в координатах $\tau_{пр}$ и χ . На графике видны три области локальных минимумов (“овраги”), получающиеся при различных сочетаниях $\tau_{пр}$ и χ .

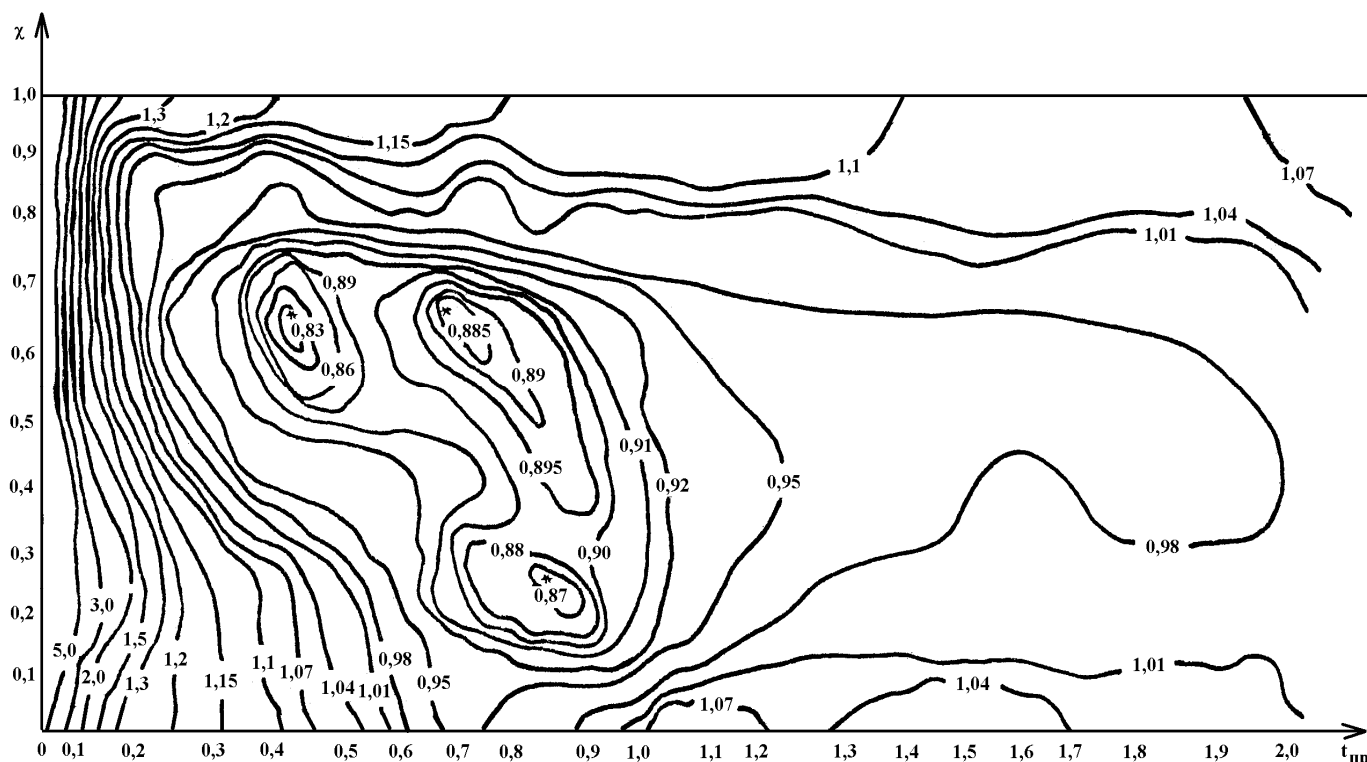


Рис.11. «Топография» относительной стоимости обслуживания и лечения больных ХПБ

В этой связи при оптимизации режимов системы ПМО области, подозреваемые на минимум, выявлялись предварительно методом перебора вариантов с относительно большим шагом, а затем использовали метод кратчайшего спуска. Если $t_{пр}^* = \infty$, то это означает, что оптимальной является система без проведения ПМО (что имеет место в настоящее время на практике). Частично результаты оптимизации приведены в табл.26.

Анализ табл. 26 показывает, что с увеличением разброса V (с ростом σ) эффективность профилактического обслуживания при прочих равных условиях снижается, что находит свое отражение, в частности, в сужении области значений параметров γ и β , при которой система ПМО выгоднее системы без проведения ПМО.

Естественно, что в этой связи встает вопрос относительно оптимальности самих систем, т.е. определении такой системы, которой соответствуют меньшие затраты θ . Системы надо сравнивать при оптимальных для каждой из них режимах и одинаковых условиях, т.е. одинаковых экономических показателях $\mathcal{E}_{пр}$, $\mathcal{E}_{выв}$ и $\mathcal{E}_{пз}$ и одинаковых служебных характеристиках $ОФВ_1$, σ .

Результат сравнения системы ПМО с профилактическими осмотрами и имеющему в настоящее время на практике амбулаторному обслуживанию уже заболевших пациентов представлен графически на рис. 12. Чтобы определить, какая из двух систем предпочтительнее, следует определить, куда при данном показателе разброса σ попадает точка с координатами (γ, β) (пунктирные линии на рис. 12).

Проиллюстрируем основные этапы оптимизации ПМО на примере обслуживания больных ХПБ в МУЗ МСЧ №5 г. Тулы. Данное учреждение в

настоящее время производит стационарное лечение больных ХПБ, т.е. лиц, отнесенных к III группе, т.к. в Тульской области отсутствует система ПМО для данной категории работающих. Определим оптимальные режимы профилактики, оптимальную систему ПМО и связанные с ними расходы.

Необходимая информация о скорости изменения V параметра ОФВ₁ была получена по формуле (9) для фиксированного момента времени $\tau = 7$ годам.

Параметры закона распределения $F(V)$ определялись по табличным данным методом моментов:

математическое ожидание: $\bar{V} = 10,27$

дисперсия D_V и среднеквадратичное отклонение σ_V :

$$D_V = 5,1 \quad \sigma_V = \sqrt{D_V} = 2,26$$

коэффициент вариации: $v(V) = \frac{\sigma_V}{\bar{V}} = 0,22$.

Показатель разброса σ логнормального распределения находился графически из зависимости

$$v(v) = \sqrt{\frac{\Gamma\left(1 - \frac{2}{\alpha}\right)}{\Gamma^2\left(1 - \frac{1}{\alpha}\right)} - 1}, \quad (33)$$

Таблица 26

Результаты оптимизации режимов профилактики

β	γ	$\sigma=0,1$			$\sigma=0,3$			$\sigma=0,4$			$\sigma=0,6$		
		$\tau_{пр}^*$	χ^*	V^*	$\tau_{пр}^*$	χ^*	V^*	$\tau_{пр}^*$	χ^*	V^*	$\tau_{пр}^*$	χ^*	V^*
0,02	0,2	0,45	0,50	0,29	0,35	0,50	0,39	0,40	0,50	0,41	0,25	0,65	0,82
	0,3	0,45	0,50	0,42	0,20	0,75	0,51	0,20	0,75	0,52	0,15	0,75	0,88
	0,4	0,45	0,50	0,54	0,20	0,75	0,62	0,20	0,75	0,63	0,25	0,75	0,92
	0,5	0,45	0,50	0,67	0,20	0,75	0,74	0,20	0,80	0,73	0,25	0,75	0,92
	0,6	0,25	0,75	0,78	0,25	0,75	0,84	0,20	0,80	0,83	0,25	0,80	0,96
	0,7	0,25	0,75	0,89	0,30	0,75	0,94	0,25	0,80	0,92	0,40	0,80	1,00
0,06	0,2	0,75	0,00	0,38	0,45	0,50	0,48	0,40	0,50	0,51	0,40	0,50	0,58
	0,3	0,45	0,50	0,51	0,50	0,50	0,61	0,45	0,50	0,64	0,50	0,50	0,70
	0,4	0,80	0,05	0,63	0,50	0,50	0,73	0,55	0,50	0,76	0,40	0,65	0,79
	0,5	0,85	0,05	0,75	0,50	0,50	0,86	0,60	0,50	0,86	0,60	0,65	0,86
	0,6	0,85	0,10	0,86	0,60	0,55	0,98	0,80	0,60	0,95	0,80	0,70	0,92
	0,7	0,90	0,40	0,96	1,00	0,70	1,03	0,95	0,75	1,00	1,00	0,80	0,95
0,1	0,2	0,75	0,00	0,43	0,50	0,50	0,60	0,50	0,50	0,60	0,55	0,50	0,71
	0,3	0,75	0,05	0,56	0,50	0,50	0,73	0,55	0,50	0,72	0,55	0,50	0,81
	0,4	0,80	0,05	0,68	0,50	0,50	0,85	0,60	0,50	0,82	0,80	0,50	0,88
	0,5	0,85	0,05	0,80	0,55	0,50	0,97	0,60	0,50	0,93	0,80	0,55	0,95
	0,6	0,85	0,10	0,91	1,00	0,40	1,04	0,85	0,65	1,00	1,00	0,70	0,99

Продолжение табл. 26

0,2	0,2	0,76	0,02	0,57	0,48	0,28	0,74	0,70	0,45	0,86	∞	1,00	0,94
	0,3	0,77	0,02	0,69	0,51	0,34	0,87	∞	1,00	0,94	∞	1,00	0,94
	0,4	0,81	0,03	0,80	0,53	0,39	0,99	∞	1,00	0,94	∞	1,00	0,94
0,3	0,2	0,79	0,02	0,69	0,72	0,10	0,91	∞	1,00	0,94	∞	1,00	0,94
	0,3	0,81	0,02	0,80	∞	1,00	1,00	∞	1,00	0,94	∞	1,00	0,94
0,4	0,2	0,82	0,01	0,93	∞	1,00	1,00	∞	1,00	0,94	∞	1,00	0,94

где $\Gamma(\alpha)$ – гамма-функция, $\sigma \approx \frac{1}{\alpha}$. В нашем случае $\sigma = 0,3$.

Произведем переход к логарифмическим координатам:

$$\delta = \frac{0,3}{1,38 + 1} = 0,125 \quad \ln \bar{\tau} = \frac{\ln 1,38 \bullet 710 - \ln 10,59}{1,38 + 1} = 1,09$$

Откуда $\tau_2 = 6,5$, а $\hat{\tau} = 0,85 \cdot 6,5 = 5,5$.

По данным, любезно предоставленным бухгалтерией МУЗ МСЧ №5 г. Тулы, $\mathcal{E}_I = 100$ руб, $\mathcal{E}_{II} = 588$ руб, $\mathcal{E}_{III} = 1680$ руб.

По зависимостям (21) получаем $\beta = 0,06$, $\gamma = 0,35$, $\delta = 0,125$.

Откуда из табл. 26, используя линейную интерполяцию находим оптимальные значения $t_{\text{пр}}^*$, χ^* и v^* в безразмерном виде

$$t_{\text{пр}}^* = 0,5; \quad \chi^* = 0,30; \quad V^* = 0,57.$$

Осуществим переход к натуральным величинам, полученные результаты сведем в табл. 27.

Таблица 27

Результаты оптимизации режимов ПМО

Среднее время вывода из рабочей зоны, $\alpha(\tau_{\text{нач}} + \hat{\tau})$, лет	Оптимальный период ПМО $\tau_{\text{пр}}^*$, лет	Оптимальное время вывода из рабочей зоны ($\tau_{\text{пр}}^* + \tau_{\text{нач}}$), лет	Оптимальный уровень риска $p_{\text{пр}}^{(в)*}$	Доля лиц, относящихся к I и II группам	Стоимость ПМО, относящаяся к одному лицу, руб/год
4,5+5,5=10	2,8	4,5+2,8=7,3	0,30	0,95	213

Режим ПМО, выбранный в соответствии с табл. 27, обеспечивает:

- проведение периодических осмотров регулярно через 2,8 года;
- почти полный перевод проверяемых на профилактическое обслуживание (95%) (I и II группы);
- только 5% проверяемых относятся к категории больных ПЗ;
- снижение общей стоимости лечения (III группа).

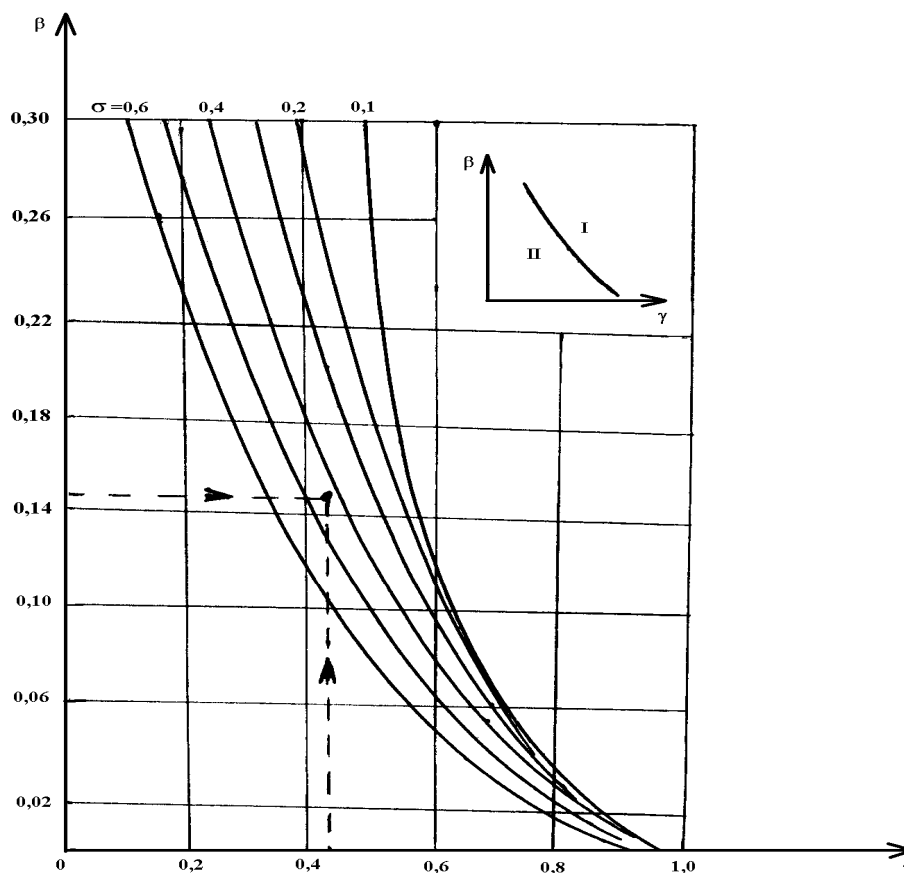


Рис. 12. Границы области оптимальности двух систем обслуживания при различных показателях разброса σ :

I – система без ПМО; II – система с ПМО

Определим экономическую эффективность предлагаемой модели ПМО. На существующую систему без проведения ПМО в расчете на 1 чел/год затрачивается

$$\theta = \frac{\mathcal{E}_{III}}{\hat{\tau}_{np}} = \frac{1680}{4,5} = 373 \text{ руб.}$$

С учетом годовой пропускной способности медсанчасти №5 г. Тулы по больным ХПБ $n=210$ чел экономический эффект составит

$$\mathcal{E} = (373 - 213) \cdot 210 = 33600 \text{ руб.}$$

В заключение определим для 3-х групп обследованных для оптимальных значений τ_{np}^* и $p_n^{(B)*}$ показатели ОФВ₁, концентрацию микроэлементов в моче $K_{МЭ}$ и зоны их рассеивания, играющих в данном случае роль оптимальных ПДУ и БПДК. Для этих целей использовались зависимости (37а). С учетом многолетних исследований в медицинской науке зону колебаний ограничим $\pm 1,5\sigma$. Результаты расчетов приведены в табл. 28.

Полученные результаты позволяют посредством формализованных расчетов решать сложные вероятностные задачи, связанные с определением оптимальных систем ПМО, а для выбранных систем находить оптимальные режимы. Как видно из приведенного примера, подобный подход приводит к достижению значительного экономического эффекта.

Значения спирометрических и биологических ПДК для оптимальных режимов профилактики

Группа	Спирометрический ПДУ (ОФВ ₁), %	Биологические ПДК (концентрация МЭ в моче), мг/л			
		K _{Cr}	K _{Fe}	K _{Ni}	K _{Mn}
I	>61	>0,027	>0,51	>0,017	>0,032
II	48 ± 13	0,021 ± 0,004	0,43 ± 0,08	0,014 ∞ 0,003	0,027 ± 0,005
III	<35	<0,017	<0,35	<0,011	<0,022

Определенные затруднения, которые могут иметь место при практическом использовании разработанной методологии и которые связаны в основном с отсутствием в медицинской практике широкого использования понятий теории вероятности и смежных с ней дисциплин, могут быть в значительной степени уменьшены разработкой соответствующего компьютерного программного обеспечения.

Отметим, что предлагаемая методология может быть использована для разработки и оптимизации систем ПМО других легочных заболеваний пылевой этиологии (пневмокониоза, силикоза и др.), а основные принципы методологии могут быть применимы для профилактики более широкого спектра ПЗ.

5.5. Определение значений ПДК угольно-породной пыли на основе линейной концепции

Принятая в России методология определения ПДК угольно-породной пыли, основанная на пороговой концепции, не учитывает все особенности ее накопления в организме шахтеров: значения ПДК охватывают достаточно короткие промежутки времени – разовые и сменные ПДК. В этой связи не учитывается динамика изменения концентрации пыли в воздухе рабочей зоны и, соответственно, динамика накопления пыли в легочной системе.

Линейная концепция ПДК принятая в промышленно развитых странах основывается на учете изменений концентрации пыли в течение более продолжительных сроков – года и более, что позволяет более полно учитывать динамику изменения концентрации вредных веществ в воздухе и таким образом в определенной мере упреждать нежелательный ход событий с точки зрения здоровья людей.

То есть, речь идет о введении дополнительного значения ПДК, например, годового. В этом случае динамика изменения значений ПДК будет описываться некоторой кривой, которая в логарифмических координатах предстанет прямой линией – отсюда и название «линейная концепция».

Линейная модель ПДК строится по трем реперным точкам (разовая, суточная и годовая), в то время как в используемой на практике пороговой кон-

цепции ПДК имеются только разовая и суточная ПДК. В этой связи для определения параметров третьей реперной точки необходимо математически обработать данные по внезапным выбросам. Подобная математическая обработка представляет собой спектральное разложение случайной функции $R(t)$, описывающей внезапные выбросы посредством спектрального разложения Фурье [110], записывающего в комплексной форме для линейных частот в виде

$$S(t) = 2 \int_0^{\infty} R(t) e^{-i2\pi ft} dt \quad (34)$$

Функция $R(t)$ характеризуется тремя параметрами [90]:

- математическим ожиданием $m_R(t) = M[\overline{R}(t)]$
- дисперсией $D_R(t) = D[\overline{R}(t)]$
- корреляционной функцией

$$K_R(t, t') = M[\dot{m}_R(t), m_R(t')]$$

Возникающие при использовании уравнений (34) и (35) математические трудности можно избежать, если функция $R(t)$ обладает свойствами: стационарности

$$\begin{aligned} m_R(t) &= m_R = \text{const} \\ D_R(t) &= D_R = \text{const} \\ K_R(t, t') &= K_R(\tau) \end{aligned} \quad (36)$$

и эргодичности

$$\begin{aligned} \lim_{\tau \rightarrow \infty} K_R(\tau) &= 0 \\ \lim_{\tau \rightarrow \infty} K_R(\tau) &= 0 \end{aligned} \quad (37)$$

Помимо этого для упрощения вычислительных процедур целесообразно использовать дискретное преобразование Фурье. В этом случае процесс спектрального разложения осуществляется поэтапно следующим образом.

1. По дискретным представлением амплитуд выбросов угольно-породной пыли A находится корреляционная функция

$$K_A(\tau) = \frac{1}{n-m} \sum_{i=1}^{n-m} \dot{A}(t_i) \cdot \dot{A}(t_i + m) \quad (38)$$

где n - общее количество учтенных выбросов, $\dot{A}(t_i)$ - центрированное значение $A(t)$.

2. Экспериментальная кривая (38) аппроксимируется аналитической зависимостью типа

$$K_A(\tau) = D(A) * e^{-\alpha\tau} \cos \beta\tau,$$

которую целесообразно представить в нормированном виде

$$\rho_A(\tau) = \frac{K_A(\tau)}{D(A)} = e^{-\alpha\tau} * \cos\beta\tau, \quad (39)$$

Коэффициенты α и β нормированной корреляционной функции находятся по экспериментальным данным методом наименьших квадратов.

3. Спектральное разложение функции (39) осуществляется интегральным преобразованием Фурье, в результате чего получается нормированная спектральная плотность выбросов $S_A(f)$:

$$S_A(f) = 2 \left[\frac{\alpha}{\alpha^2 + (2\pi f + \beta)^2} + \frac{\alpha}{\alpha^2 + (2\pi f - \beta)^2} \right]. \quad (40)$$

Выражение (33) представляет собой разложение дисперсии амплитуд выбросов по частотам, посредством которого определяется третья реперная точка линейной модели ПДК.

С учетом этого были проанализированы данные санэпидстанций Тульской области по изменениям концентраций угольно-породной пыли в течение 1989-1996 г.г. на целом ряде шахт Подмосковного угольного бассейна (шахты Сеченская, Владимирская, Подмосковная, Липковская, Приупская и другие), которые приводятся в санитарно-гигиенических характеристиках условий труда шахтеров и материалах ОБР ВГСЧ по Тульской области [31,32]. Предварительный анализ данных показал, что несмотря на имеющиеся различия в изменениях концентраций угольно-породной пыли по годам для одной шахты, для различных шахт, а также для различных рабочих мест шахты (лава, забой у комбайна, штрек, загрузка угля и т.д.), имеют место и общие тенденции в данных изменениях.

Это обстоятельство позволяет использовать для обработки данных средства и методы математической статистики и теории вероятности. В этом случае все возможные изменения концентрации угольно-породной пыли на различных шахтах по годам можно представить как случайный процесс. Если априорно принять, что данный процесс обладает свойствами стационарности и эргодичности (доказательства будут приведены ниже), то применяемый математический аппарат значительно упрощается. К примеру, наличие свойства эргодичности позволяет для общей оценки использовать только данные по одной из шахт.

В этой связи для анализа были использованы данные по годовичному изменению концентрации пыли на Сеченской шахте (табл. 29).

Таблица 29

**Изменение концентрации угольно-породной пыли в течение 1993
года (шахта «Сеченская»)**

№ п/п	Уровень концентрации, мг/м ³	Текущее время, смены	Продолжительность измерения, час
1	6,5	1,0	0,05
2	4,4	20,0	1,0
3	3,5	4,6	0,23
4	3,0	17,0	0,85
5	3,1	5,4	0,27
6	7,0	8,8	0,44
7	3,0	6,8	0,34
8	8,7	5,0	0,25
9	3,0	12,8	0,64
10	6,5	3,4	0,17
11	3,0	6,0	0,30
12	13,1	5,4	0,27
13	7,0	9,4	0,47
14	3,0	0,6	0,03
15	3,0	5,0	0,25
16	3,0	16,6	0,83
17	7,9	2,6	0,13
18	3,0	5,8	0,29
19	3,0	6,4	0,32
20	7,9	7,0	0,35
21	7,0	7,4	0,37
22	6,9	6,4	0,36
23	3,0	9,2	0,46
24	3,0	3,6	0,18
25	4,4	4,0	0,20
26	7,0	5,2	0,26
27	3,0	7,2	0,36
28	3,0	8,0	0,40
29	3,4	5,2	0,26
30	8,8	4,4	0,22
31	7,0	3,4	0,16

Всего: 231 смена

Данные таблицы 29 удобнее представить в графическом виде (рис. 13).

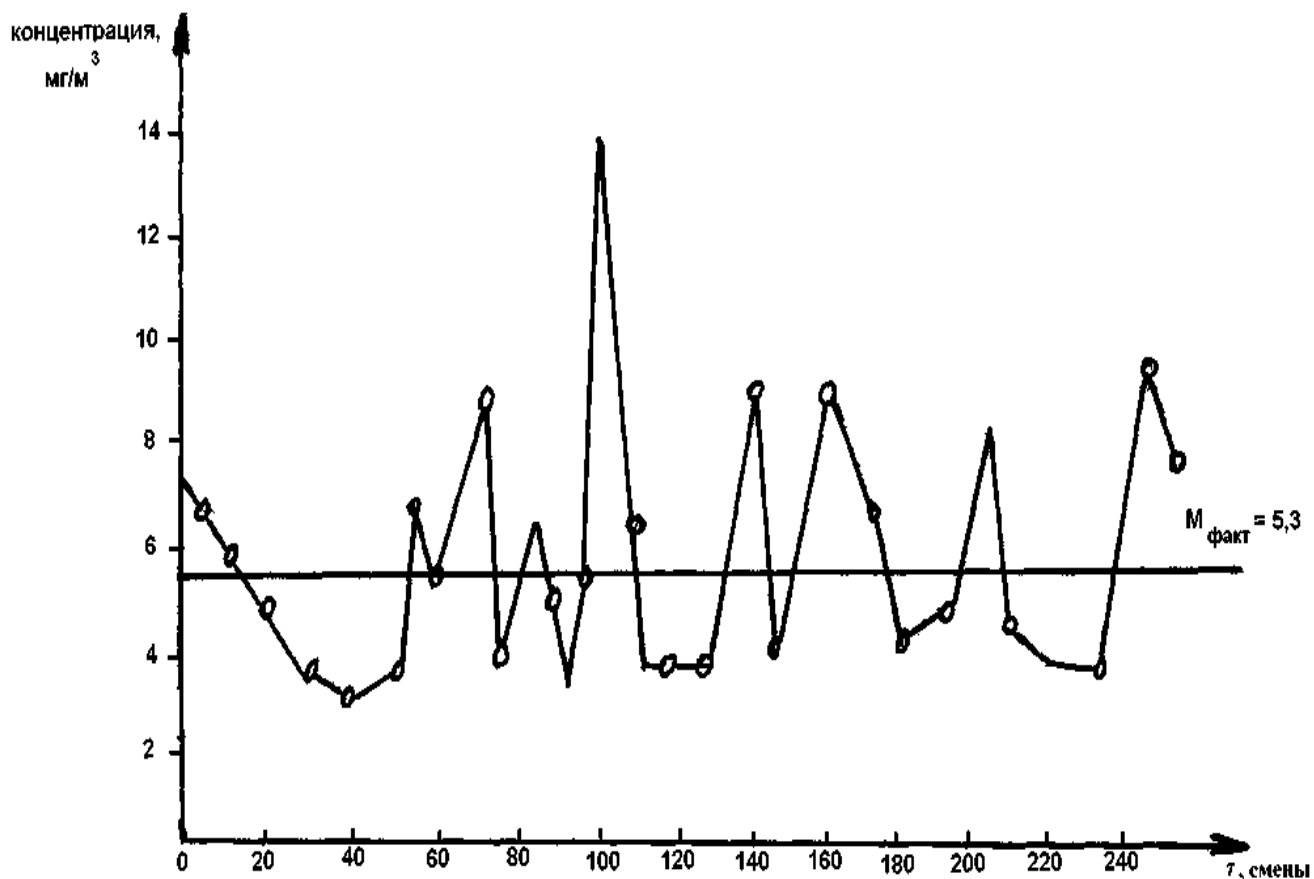


Рис.13. Изменение концентрации угольно-породной пыли на шахте «Сеченская»

Так как описать аналитически линию изменения концентрации не представляется возможным, то в вычислительных целях целесообразно разбить весь интервал изменения на равные части (по 10 смен) и определить для них усредненные значения концентраций (табл. 30).

Таблица 30

Усредненные значения концентраций пыли

№№ п/п	Концентрация, мг/м ³	τ, смены
1	6,5	0
2	5,8	10
3	4,5	20
4	3,8	30
5	3,0	40
6	4,0	50
7	5,4	60
8	9,0	70
9	3,0	80
10	4,5	90
11	13,0	100
12	6,5	110
13	3,0	120
14	3,0	130

Продолжение табл. 30

15	8,0	140
16	3,0	150
17	7,8	160
18	6,4	170
19	3,5	180
20	4,5	190
21	4,5	200
22	3,2	210
23	8,5	220
24	7,0	230

По данным табл. 29 были определены две характеристики случайного процесса:

математическое ожидание (средняя концентрация) угольно-породной пыли

$$M_{\text{факт}} = 5,3 \text{ мг/м}^3$$

и дисперсия

$$D_{\text{факт}} = 6,07 (\text{мг/м}^3)^2.$$

Данные же табл. 30 необходимы для нахождения третьей характеристики случайного процесса – коэффициента корреляции, точнее корреляционной функции $K_{\text{факт}}(\tau)$ посредством дискретного преобразования Фурье:

$$K_{\text{факт}}(\tau) = \frac{1}{n-m} \sum_{i=1}^{n-m} K_{\text{факт}}(\tau_i) * K_{\text{факт}}(\tau_i + m), \quad (41)$$

где $K_{\text{факт}}$ - центрированные значения концентраций.

Зависимость (45) удобно представить в нормированном виде, то есть отнести ее к дисперсии $D_{\text{факт}}$.

В результате вычислений были получены значения нормированной корреляционной функции $\rho_{\text{факт}}(\tau)$ (табл. 31).

Таблица 31

Значения нормированной корреляционной функции

τ , смены	0	10	20	30	40	50	60	70
$\rho_{\text{факт}}$	1	0,591	-0,15	0,21	0,126	-0,05	0,02	0,005

Анализ данных табл. 31 показывает, что после 6 шагов вычислений $\rho_{\text{факт}}$ (60 смен) процесс становится затухающим, то есть шаг корреляции $\tau_{\text{кр}} = 60$ сменам и в этой связи выбранный объем статистических данных (230 смен) является достаточным.

Для нахождения необходимой для дальнейших вычислений спектральной плотности данные табл. 31 опишем зависимостью типа

$$\rho(\tau) = e^{-\alpha\tau} * \cos \beta(\tau).$$

В результате использования метода наименьших квадратов были определены неизвестные коэффициенты этой зависимости α и β :

$$\rho(\tau) = e^{-0,05\tau} * \cos 0,1\tau \quad (42)$$

Для получения из зависимости (22) нормированной спектральной плотности случайного процесса – изменения концентраций угольно-породной пыли по частотам использовали интегральное преобразование Фурье и в результате соответствующих преобразований получили:

$$S(f) = 2 \left[\frac{\alpha}{\alpha^2 (6,28 + \beta)^2} + \frac{\alpha}{\alpha^2 (6,28 - \beta)^2} \right], \quad (43)$$

где f – частота, равная в данном случае $f=1/1$ смену.

Некоторые значения функции $S(f)$ представлены в табл. 32.

Таблица 32

Значения функции $S(f)$ для некоторых частот

Время τ	∞	1 год	1 смена	15 мин (разовая концентрация)
Частота f	0	0,004	1	32
$S(f)$	16,0	18,2	$5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-6}$

Функция $S(f)$ носит универсальный характер. При ее умножении на дисперсию $D_{\text{факт}} = 6,07$ получается распределение дисперсий концентраций угольно-породной пыли по частотам (или времени); то время как при умножении на квадрат величины сменной легочной вентиляции $Q=10 \text{ м}^3$ получаем распределение дисперсий пылевой нагрузки по частотам (времени).

Последнее обстоятельство и позволяет определить величину третьей реперной точки – значение ПДК ($\tau=1$ году) – на основании следующих соображений.

Значение функции $S(f)_{f=0}=16$ соответствует центральной дисперсии $D_{\text{факт}} = 6,07$. В свою очередь значение $D_{\text{факт}}$ соответствует только изменениям (разбросу) концентрации пыли во времени, но не учитывает взаимосвязь между этими изменениями, то есть не учитывает динамики процесса. В то же время второй смешанный момент (коэффициент корреляции) как раз учитывает динамику процесса, что отражается на его увеличении по сравнению с $D_{\text{факт}}$ (сравним $S(f)_{f=0}=16$ и $S(f)_{f=0,004}=18,2$). Отсюда следует, что фактическая пылевая нагрузка и ее разброс будут больше, чем определяется по общепринятым методам, в $18,2/16,0=1,14$ раза. В этой связи и при определении ПДК следует учитывать данную поправку, то есть ПДК ($\tau=1$ году) $=3,2/1,14=2,8 \text{ мг/м}^3$.

Вкратце остановимся на доказательствах стационарности и эргодичности случайного процесса. Стационарность подтверждается при выполнении условий

$$\begin{aligned} M_{\text{факт}} &= \text{const} \\ D_{\text{факт}} &= \text{const.} \end{aligned}$$

Очевидность данного факта подтверждается рис. 12. В свою очередь условие эргодичности выполняется, если функция $\rho(\tau)$ представляет собой затухающие колебания:

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} [\rho(\tau)] = 0 \quad (44)$$

Очевидность выполнения условия (44) видна из рис. 14.

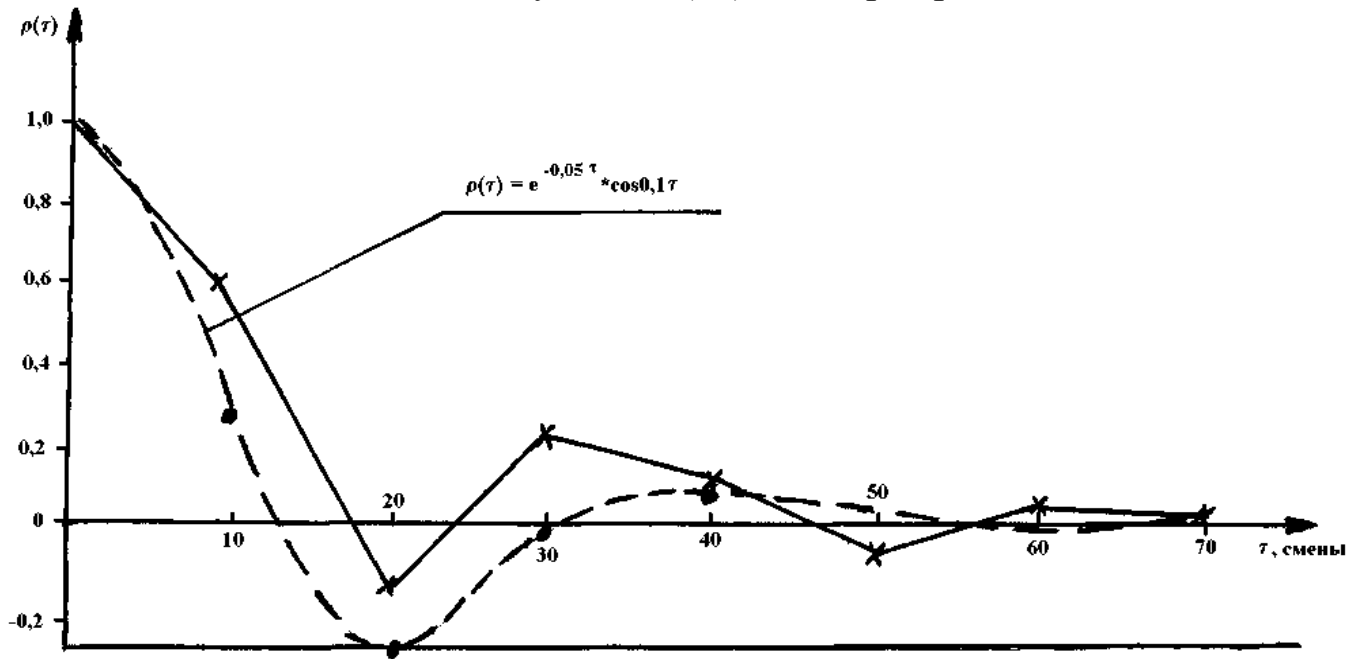


Рис.14. Фактическая и теоретическая нормированные корреляционные функции

Имея три реперные точки, определим закон изменения ПДК(τ) угольно-породной пыли согласно линейной концепции. Для данных целей используется зависимость типа

$$\text{ПДК}(\tau) = \frac{3,2}{\tau^\gamma}.$$

Значения коэффициента γ по трем реперным точкам находим методом наименьших квадратов.

В результате $\gamma=0,05$, то есть $\text{ПДК}(\tau) = \frac{3,2}{\tau^{0,05}}.$ (45)

Для спрямления зависимости (49) использовали логарифмические координаты (рис. 15).

Исходя из зависимости (49) можно определить необходимую величину уменьшения ПДК во времени $n = (250 \tau)^\xi,$ (46)
где τ – количество лет, ξ – степень кумулятивности пыли.

Величина ξ равняется тангенсу угла наклона прямой ПДК (рис. 15) и определяется из зависимости $\xi = 0,458 \lg \frac{\text{ПДК}_{\text{раз}}}{\text{ПДК}_{\text{смен}}},$ где $\xi = 0,1.$ (47)

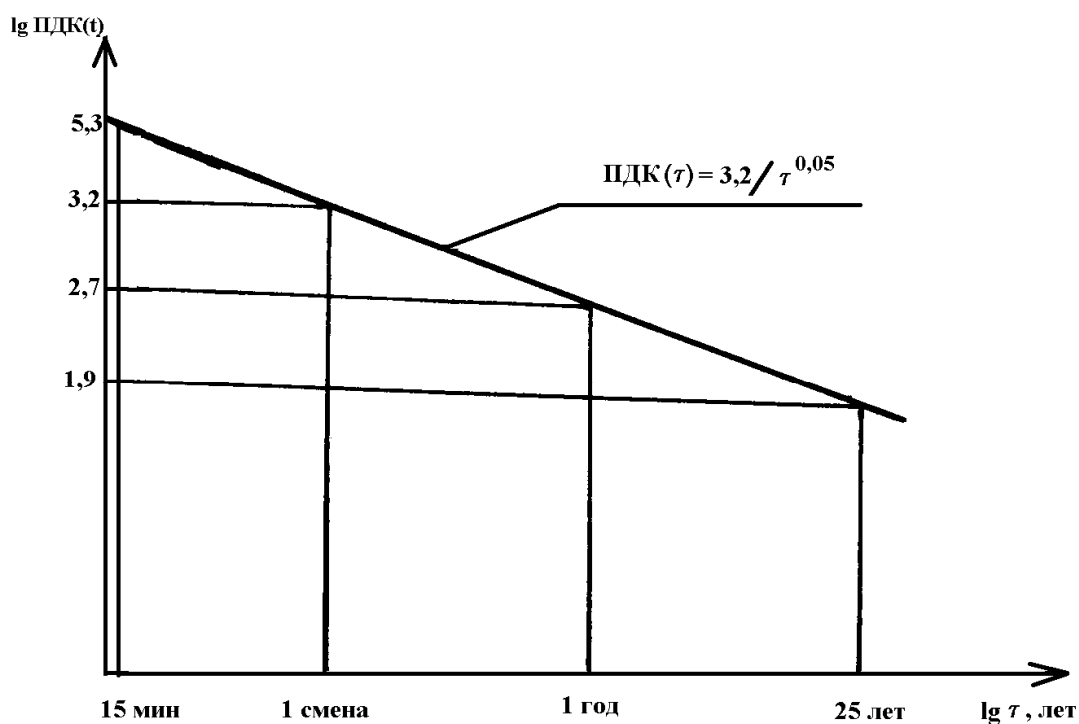


Рис.15. Зависимость ПДК угольно-породной пыли от времени

К примеру, для безопасной для здоровья работы шахтеров в течение 25 лет необходимо обеспечить в течение всего срока работы значение $\text{ПДК}=1,9 \text{ мг/м}^3$, или уменьшить существующие нормативы в 1,7 раза.

При этом следует ожидать соответствующего уменьшения поступления МЭ из угольно-породной пыли в организм воздушным путем, что благоприятно отражается на патогенезе возможного хронического бронхита.

ГЛАВА III

АНАЛИЗ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХПБ, ХОБ И БА

В отделениях пульмонологии МУЗ МСЧ № 5 г. Тулы и профпатологии Тульского областного центра профпатологии (ТОЦПП) при МУЗ МСЧ №5 на основании наблюдения и обследования пациентов с бронхообструктивным синдромом проведена оценка эффективности применения немедикаментозного метода – дыхательной гимнастики с использованием дыхательного тренажера «Дыхание» с биологической обратной связью (БОС) – в комплексе восстановительного лечения [94,101,102]. Обследованы пациенты отделения профпатологии – шахтеры, работавшие на шахтах Подмосковского угольного бассейна, проживающие в Тульской области, страдающие хроническим пылевым (обструктивным) бронхитом и пациенты пульмонологического отделения, страдающие ХОБ непрофессиональной этиологии и БА, с использованием современных диагностических методов [92,93,94,95]. Применены дополнительные виды исследования для оценки эффективности методов лечения – анализ мочи и сыворотки крови на содержание микроэлементов; оценка состояния бронхолегочной системы проводилась методом разработанным, В.С.Малышевым – компьютерно-диагностическим комплексом «Паттерн»; исследование микроциркуляции как реакции организма на проводимую терапию проводилось по методике разработанной Е.С. Тутаевой [77, 117].

1. Характеристика обследованных больных

Исследование содержания солей тяжелых металлов на фоне различных способов лечения было проведено у 127 пациентов. Из них у 74 диагностировался хронический обструктивный бронхит, у 53 – бронхиальная астма. Возраст больных варьировал от 17 лет до 76 лет с преобладанием лиц среднего возраста.

Группа ХПБ представлена лицами мужского пола (30,7% от общего числа больных). В группе ХОБ мужчины составили 25,2%, женщины – 2,4% от общего числа обследованных больных. В группе БА – 29,9% и 14,2% соответственно (табл.33). В контрольную группу вошли 70 практически здоровых человек, среди которых было 51 мужчин и 19 женщин. Средний возраст составил $46 \pm 2,4$ года. У лиц контрольной группы отсутствовала наследственная отягощенность по БА и аллергическим заболеваниям.

Таблица 33

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	20-29 лет		30-39 лет		40-49 лет		50-59 лет		>60 лет		Всего	
Диагноз	м, п	ж, п	м, п	ж, п	м, п	ж, п	м, п	ж, п	м, п	ж, п	м, п	ж, п
ХПБ	–	–	–	–	19	–	13	–	7	–	39	–
ХОБ	–	–	1	–	8	1	9	1	14	1	32	3
АБА	3	2	7	5	5	3	4	3	–	–	19	13
НБА	3	–	4	1	6	2	3	1	–	1	16	5
Всего	6	2	12	6	39	6	28	5	21	2	106	21

У большинства обследованных стаж заболевания составил более 5 лет – 56,7% от общего числа пациентов, до 5 лет – 43,3% (табл.34).

Группа больных ХПБ представлена лицами мужского пола в возрасте от 40 до 62 лет, средний возраст составил $51,8 \pm 1,8$ лет. Средняя давность заболевания составила $10,8 \pm 0,8$ лет. При длительности болезни более 5 лет у 26 больных (66,7%) отмечалось присоединение осложнений (табл.35).

Таблица 34

Распределение больных в зависимости от длительности заболевания

Диагноз	Длительность заболевания						Всего	
	1– 5 лет		6 – 10 лет		11 лет и бо- лее			
	п	%	п	%	п	%	п	%
ХПБ	13	10,2	24	18,9	2	1,6	39	30,7
ХОБ	18	14,2	11	8,7	6	4,7	35	27,6
АБА	18	14,2	9	7,1	5	3,9	32	25,2
НБА	6	4,7	11	8,7	4	3,2	21	16,5
Всего	55	43,3	55	43,3	17	13,4	127	100

Группа больных ХОБ состояла из пациентов старше 40 лет. Большинство из них относилось к возрастной категории от 45 до 68

лет (27,6%), а средний возраст составил $58,2 \pm 1,8$ лет. Среди больных преобладали мужчины – 32 человек (91,4%). В женской группе наблюдалось 3 пациенток (8,6%). Средняя давность заболевания составила $9 \pm 0,8$ лет. Тяжелое течение ХОБ с присоединением осложнений отмечалось у 17 больных (48,6 %) при длительности болезни более 5 лет (табл.35).

Таблица 35

Клиническая характеристика больных ХПБ и ХОБ

Длительность заболевания	Осложнения	ХПБ		ХОБ	
		n	%	n	%
1 – 5 лет	Умеренная легочная гипертензия, дыхательная недостаточность I – II степени	13	33,3	18	51,4
Более 5 лет	Эмфизема легких, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, дыхательная недостаточность II – III степени, сердечная недостаточность	26	66,7	17	48,6
Всего	–	39	100	35	100

Распределение больных БА в соответствии с классификацией и степенью тяжести представлено в табл.36. Легкое течение наблюдалось у 10 пациентов (18,9%), течение средней тяжести – у 36 больных (67,9%), тяжелое течение заболевания имелось у 5 больных (9,4%). 32 человека страдали аллергической (экзогенной), 21 – неаллергической (инфекционной, эндогенной) бронхиальной астмой.

Таблица 36

Распределение больных по вариантам бронхиальной астмы и степеням тяжести

Вариант БА	Степень тяжести и течения заболевания						Всего	
	легкая		средняя		тяжелая			
	n	%	n	%	n	%	n	%
АБА	4	7,5	26	49,1	2	3,8	32	60,4
НБА	6	11,3	10	18,9	5	9,4	21	39,6
Всего	10	18,9	36	67,9	7	13,2	53	100

Группа АБА состояла из 19 мужчин (59,3%) и 13 женщин (40,6%), средний возраст которых равен $40,2 \pm 1,7$ лет ($M \pm m$). Длительность заболевания составила $4,1 \pm 0,75$ лет, причем менее 5 лет болели 18 человек (56,3%), более 5 лет – 14 (43,8%). Среди пациентов атопиче-

ской БА преобладало среднетяжелое течение заболевания, наблюдавшееся у 26 человек (81,3%). Легкая степень тяжести имела у 4 пациентов (12,5%) и лишь у двух – тяжелая (6,3%).

Среди больных НБА было 16 мужчин (76,2%) и 5 женщин (23,8%). Средний возраст составил $45 \pm 2,1$ лет. Длительность заболевания составила $10,9 \pm 0,95$ лет, причем менее 5 лет болели 6 человек (28,6%), более 5 лет – 15 (71,4%). В этой группе преобладало среднетяжелое течение заболевания, наблюдавшееся у 10 человек (47,6%), легкая степень тяжести имела у 6 пациентов (28,6%) и у 5 – тяжелая (23,8 %).

В результате обследования 127 больных у 88 (69,3%) выявлена сопутствующая патология пищеварения, представленная у 56 больных (44,1%) заболеваниями гастродуоденальной зоны и у 32 (25,2%) заболеваниями желчевыделительной системы. Множественные хронические одонтогенные очаги инфекции выявлены у 41 пациента (32,3%). Сопутствующие заболевания органов дыхания, среди которых наиболее часто встречался хронический бронхит (24,5% среди всех больных БА), имелись у 18 пациентов (14,2%). Патология ЛОР-органов выявлена у 60 больных (47,2%); среди них хроническая очаговая инфекция наблюдалась в 52 случаях (40,9%), а в 6 – полипоз носа (4,7%). Внелегочные аллергические заболевания имелись у 34 человек (26,8%), из них 21 страдала вазомоторным ринитом (16,5%). Из 32 больных АБА сочетание вазомоторного ринита с крапивницей наблюдалось у 3 пациентов, с атопическим дерматитом – у 4 и с отеком Квинке – в 2 случаях. Среди 77 случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречалось хроническое легочное сердце – 33 больных (25,9%) и артериальная гипертензия – у 26 больных (20,5%). Хроническая инфекция мочевыводящих путей диагностировалась у 47 пациентов (37%). Другие сопутствующие заболевания имелись у 76 человек: сахарный диабет II типа у 8 больных (в 67% случаев у больных ХПБ), варикозная болезнь нижних конечностей в 26 случаях, с преобладанием при ХПБ (57,7%), аденома предстательной железы у 17 больных (47,1% при ХПБ). Поражение органа зрения наблюдалось у 98 человек (77,2%) с преобладанием в группах ХПБ и ХОБ (табл.37).

Таблица 37

Частота сопутствующих заболеваний у больных ХПБ, ХОБ, АБА и НБА (в % по группам)

Заболевания	ХПБ, n=39		ХОБ, n=35		АБА, n=32		НБА, n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%

Продолжение табл. 37

<i>Заболевания органов пищеварения:</i> язвенная болезнь желудка и луковицы 12-перстной кишки	6	15,4	5	14,2	4	12,5	3	14,3
хронический гастрит	9	23,1	10	28,6	2	6,25	2	9,5
хронический холецистит	8	20,5	15	42,8	1	3,1	8	38,1
хронический панкреатит	6	15,4	4	11,4	2	6,25	3	14,3
<i>Заболевания органов дыхания:</i> хронический бронхит	—	—	—	4	12,5	3,1	4	9
пневмония	1	2,6	2	5,7	1	3,1	4	19
<i>Хронические одонтогенные очаги инфекции:</i> кариес, пародонтит, кисты, гранулемы	15	38,5	13	37,1	4	12,5	9	42,9
<i>Заболевания ЛОР-органов:</i> хроническая риносинусопатия с полипозом носа	—	—	—	—	5	15,6	1	4,8
хронический гайморит	3	7,7	5	14,2	1	3,1	3	14,3
хронический тонзиллит	10	25,6	9	25,7	—	—	2	9,5
хронический фарингит	3	7,7	2	5,7	—	—	2	9,5
хронический ларингит	3	7,7	6	17,1	—	—	1	4,8
хронический отит	1	2,6	—	—	—	—	1	4,8
хроническая нейросенсорная тугоухость	2	5,1	—	—	—	—	—	—
<i>Внелегочные аллергические заболевания:</i> вазомоторный ринит	—	—	—	—	18	56,3	3	14,3
крапивница	1	2,6	—	—	7	21,9	—	—
отек Квинке	—	—	—	—	2	6,25	—	—
атопический дерматит	—	—	—	—	3	9,4	—	—
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы:</i>								

Продолжение табл. 37

артериальная гипертензия	10	25,6	9	25,7	3	9,4	4	19
ишемическая болезнь сердца	8	20,5	4	11,4	1	3,1	5	23,8
хроническое легочное сердце	19	48,7	10	28,6	1	3,1	3	14,3
<i>Заболевания мочевыделительной системы:</i> хронический пиелонефрит	8	20,5	3	8,6	–	–	4	19
мочекаменная болезнь	7	17,9	7	20	–	–	4	19
хронический цистит	8	20,5	3	8,6	2	6,25	1	4,8
<i>Другие заболевания:</i> сахарный диабет II типа	6	15,4	2	5,7	–	–	1	4,8
диффузный или узловой нетоксический зоб	9	23,1	6	17,1	3	9,4	6	28,6
аденома предстательной железы 2 ст.	8	20,5	4	11,4	2	6,25	3	14,3
варикозная болезнь нижних конечностей	15	38,5	5	14,3	4	12,5	2	9,5
<i>Поражение органа зрения</i>	38	97,4	34	97,1	16	50	10	47,6

В зависимости от характера лечения больные были разделены на основную (А) и контрольную (В) группы (табл.38).

Таблица 38

Характеристика групп больных в зависимости от проводимой терапии

Группы	Лечение	Диагноз								Всего	
		ХПБ		ХОБ		БА					
						АБА		НБА			
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Основная (А)	ОЛК+БОС	15	11,8	15	11,8	14	8,7	9	5,5	53	41,7
Кон- трольная (В)	ОЛК	24	18,9	20	15,7	18	11,8	12	7,9	74	58,3

Пациенты основной группы получали сочетание общепринятого лечебного комплекса (ОЛК) и ежедневно курс немедикаментозного способа лечения – метод дыхательной гимнастики с использованием тренажера с биологической обратной связью (БОС) «Дыхание» – в течение 10 дней. Данная схема применялась у 53 больных, из которых по 15 человек имели диагноз ХПБ и ХОБ, 14 человек АБА и 9 НБА. Больным из контрольной группы (74 человека) – проводился общепринятый комплекс лечебных мероприятий без применения программы БОС – тренинга. Среди больных этой группы у 24 диагностировался ХПБ, у 20 – ХОБ, у 18 – АБА и у 12 больных НБА. Общая характеристика сравниваемых групп представлена в табл.7.

Таблица 7

Характеристика групп больных в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Группы больных							
	ХПБ		ХОБ		АБА		НБА	
	А	В	А	В	А	В	А	В
Количество больных, n	15	24	15	20	14	18	7	14
Муж. / жен.	15 / 0	24 / 0	14 / 1	18 / 2	9 / 5	10 / 8	6 / 1	10 / 4
Средний возраст ($M \pm m$, лет)	51,2 $\pm$ 1,3	52,4 $\pm$ 2,3	58,9 $\pm$ 1,6	57,6 $\pm$ 2,1	39,3 $\pm$ 1,7	41,1 $\pm$ 1,2	39,9 $\pm$ 2,2	50,1 $\pm$ 1,9
Продолжительность болезни ($M \pm m$, лет)	10,3 $\pm$ 0,9	11,3 $\pm$ 0,6	9,1 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 0,8	4,2 $\pm$ 0,7	9,8 $\pm$ 0,8	12,1 $\pm$ 1,1
Длительность болезни 1-5 лет, n	5	8	8	10	8	10	2	4
Длительность более 5 лет, n	10	16	7	10	6	8	5	10
Легкая степень тяжести, n	6	10	9	11	2	2	3	3
Средняя степень тяжести, n	9	14	6	9	11	15	4	6
Тяжелое течение, n	–	–	–	–	1	1	2	3
Количество ГКС-зависимых больных, n	2	2	2	3	3	4	1	2

Примечание: А – основная группа, В – контрольная группа

Указанные данные свидетельствуют о том, что группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, а также частоте системной ГКС терапии.

Обследование больных проводилось в первые двое суток от момента поступления в стационар (стадия обострения заболевания, 1 стадия), на 7-8 день болезни – 2 стадия (что соответствовало 5-6 сеансу БОС) и 12-14 день болезни (стадия ремиссии заболевания, 3 стадия), что соответствовало 9 – 10 курсу лечения БОС.

Базисная терапия соответствовала последним требованиям Международного консенсуса и носила ступенчатый характер. При лечении больных легкой формой ХПБ, ХОБ и БА использовались бронхолитические препараты. Больным со средней и тяжелой степенью тяжести БА, а также больным с ХОБ и ХПБ при тяжелом течении заболевания с давностью заболевания более 5 лет, помимо бронхоспазмолитической терапии назначались глюкокортикостероиды (ГКС), по показаниям антибиотики и другие медикаментозные и немедикаментозные средства (физиотерапия, массаж, лечебная физкультура).

Комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных проводилось в первые двое суток от момента поступления в стационар (стадия обострения заболевания), на 7-8 день болезни (что соответствовало 5-6 сеансу БОС) и 12-14 день болезни (стадия ремиссии заболевания), что соответствовало 10 курсу лечения БОС.

2. Клинические методы обследования

В группы ХПБ и ХОБ вошли больные с жалобами на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке и во время обострений заболевания органов дыхания, с наличием кашля и трудноотделяемой мокроты. Данные ФВД свидетельствовали об obstructивных изменениях, которые носили стойкий прогрессирующий характер. В анамнезе у пациентов группы ХОБ, в отличие от группы ХПБ, отсутствовали признаки пылевой нагрузки (воздействие угольно-породной пыли) профессионального характера. В обеих группах отсутствовали признаки атопии.

Диагноз ХПБ устанавливался областным профцентром согласно списка профболезней (приказ МЗ и МП РФ №90 от 14.03.96г.) на основании анализа жалоб и анамнеза заболевания [93,94](длительная работа в условиях повышенной запыленности – появление первых признаков заболевания через 7-10 лет от начала работы во вредных условиях, повышенная распространенность ХПБ у рабочих данного или ана-

логичного производства), профмаршрута и санитарно-гигиенических условий труда (воздействие кварцсодержащей пыли), особенности клинических проявлений заболевания (постепенное развитие с длительным латентным периодом, часто с рано развивающимся обструктивным, или астматический синдромом, с диффузной обструктивной эмфиземой легких, малой выраженностью бронхиальной инфекции); с учетом результатов эндоскопического исследования. Данные предварительного (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров, наличие у работающего в пылевых условиях заболеваний верхних дыхательных путей, перенесенных пневмоний и частых ОРВИ, а также курение сами по себе не давали оснований для исключения профессионального характера бронхита, но принимались во внимание при решении вопросов диагностики и трудовой экспертизы. Группу ХПБ составили шахтеры, не работающие в условиях воздействия угольно-породной пыли в течение $5 \pm 1,1$ лет.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с 10-й Международной классификации болезней (ВОЗ, Женева, 1992), согласно которой все пациенты были разделены на 2 группы – с преимущественно аллергической (АБА) и неаллергической (НБА) бронхиальной астмой. Диагноз АБА устанавливался при наличии связи между обострением болезни и контактом с причинно-значимым аллергеном. В эту группу вошли также лица, у которых БА сочеталась с явными внелегочными признаками атопии – аллергическим ринитом, сенной лихорадкой, атопическим дерматитом, крапивницей. В соответствии с отечественной классификацией А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969), расширенной и дополненной Г.Б.Федосеевым (1982) у больных данной группы диагностировалась атопическая БА.

Группу НБА составили пациенты с эндогенной формой заболевания без четких признаков атопии. Как правило, у них выявлялся инфекционно-воспалительный процесс в органах дыхания либо других органах, повлекший за собой обострение или дебют БА, клинически проявляющийся приступами экспираторного удушья, кашлем с мокротой слизисто-гнойного характера, лихорадкой. Согласно отечественной классификации, у большинства лиц этой группы диагностировались смешанная форма заболевания с преобладанием инфекционно-зависимого клинико-патогенетического варианта БА.

3. Лабораторные методы обследования

Всем больным проводилось комплексное лабораторное обследование:

- клиническое исследование крови (количество эритроцитов, гемоглобин, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ),
- общий анализ мочи,
- биохимические исследования крови (фибриноген, сиаловая кислота, белок и белковые фракции, глюкоза, общие белковые липиды) – проводились по общепринятым методикам;
- общий анализ мокроты включал макро- и микроскопическое исследование с окрашиванием мазков по Граму. Собиралась утренняя порция бронхиального содержимого после естественного откашливания с предварительной обработкой полости рта (полоскание водой) с целью снижения обсеменения мокроты микрофлорой ротовой полости. Исследование мокроты на ВК и атипичные клетки проводилось по общепринятой методике.

Определение концентрации МЭ в биосредах

Помимо рутинных лабораторных исследований больным проводилось определение содержания МЭ в сыворотке крови и суточном количестве мочи.

Определение концентрации МЭ в сыворотке крови и моче осуществлялась на базе Тульской областной токсико-экологической лаборатории при МУЗ МСЧ №5 г.Тулы методом атомной абсорбционной спектроскопии (пламенной) с пределом определения (табл.40) на установке “Сатурн-3П-1” с учетом того, что мешающие вещества, присутствующие в исходной пробе, не переходят в органический растворитель.

Суточное поступление МЭ в организм определялось, исходя из табл. 1 [170]. При этом учитывалось, что у шахтеров воздействие пылевого фактора предопределяло респираторный путь поступления микроэлементов, делая сопоставимыми по значимости респираторный и пероральный пути поступления.

Таблица 40

Исследуемый металл	ПДК (мг/л) суточная моча [73]	ПДК (мг/л) сыворотка крови [73]
<i>Fe</i>	0,1 – 0,6	0,6 – 1,6
<i>Mn</i>	0,04 – 0,07	0 – 0,5
<i>Cu</i>	0,03 – 0,1	0,5 – 1,0
<i>Ni</i>	0,03	0,005
<i>Zn</i>	0,2 – 0,6	4,8 – 12,8
<i>Cr</i>	0,001 – 0,17	0,00016

Оценка динамики поступления МЭ в организм шахтеров приведена в главе II.

4. Инструментальные методы обследования

С целью уточнения предварительно установленного диагноза проводились исследование функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография, по показаниям – фибробронхоскопию, фиброгастродуоденоскопию и ультразвуковое исследование внутренних органов.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на рентгеновской установке “GE Medical Systems” (США) в двух проекциях (прямой и боковой). При этом учитывалось состояние легочной ткани, положение и контуры диафрагмы, корней легких, сердечно-сосудистой тени, состояние скелета. Для уточнения характера и отдельных деталей патологического процесса, состояния сосудов, бронхов, трахеи, лимфатических узлов проводилась рентгенотомография органов дыхания на аппарате “GE Medical Systems” (США) при угле качания 40^0 с помощью симультанной кассеты с шагом в 1 см.

Бронхофиброскопия. Для уточнения характера и уровня поражения бронхиального дерева проводилось бронхоскопическое обследование пациентов бронхофиброскопом OES OLYMPUS BF модель P30 (Япония). Микроскопия мазков, аспиратов бронхиального содержимого и отпечатков биопсированных кусочков ткани, получаемых при бронхофиброскопии, проводилась по стандартным методикам.

4.1. Диагностика вентиляционных нарушений

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на компьютерном спирографе «Spirosift» (Fukuda, Япония, компьютерная программа КСП-1, Россия). Показатели ФВД определялись методом объем-поток. Анализировались VC – жизненная емкость легких (ЖЕЛ), FVC – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), FEV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), FEV₁/ FVC % –соотношение ОФВ₁/ ФЖЕЛ в % (индекс Тиффно), PEF– пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), FEF 25,50,75 % – мгновенная объемная скорость после выдоха 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}), FEF₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость выдоха на уровне выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Значения выражались в % от должной величины в зависимости от пола, возраста, роста и веса пациента. Оценка степени тяжести ХПБ, ХОБ и БА проводилась

по постбронходилататорной FEV₁ (ОФВ₁) и FEV₁/ FVC % (индекс Тиффно) согласно [111,142,155].

Для диагностики состояния бронхолегочной системы (обструкция, рестрикция) для объективизации первичного диагноза применялся метод *бронхофонографии* с использованием компьютерно-диагностического комплекса (КДК) «Паттерн», разработанного В.С. Малышевым (2002) [77]. Результаты компьютерной обработки данных сканирования респираторного цикла отображались на экране дисплея персонального компьютера в виде графического отображения – бронхофонограммы, представляющей паттерн дыхания. Количественная оценка патологических изменений бронхолегочной системы обструктивного и рестриктивного характера проводилась по акустической работе (мощность) дыхания (нДж), обусловленной специфическими акустическими феноменами. Оценка эффективности проведенной терапии проводилась на основании сравнения результатов расчета нескольких (до и после терапии) зарегистрированных паттернов согласно заданного алгоритма КДК «Паттерн».

4.2 Исследование микроциркуляции крови

Исследование микроциркуляции проводилось на основании визуализации сосудов глазного дна (фундус-фотографий) с использованием фундус камеры TRC-FET фирмы TOPCON (Япония), обработка с помощью компьютерной программы «Glaz-grafic» [117].

В основу оценки положен метод сравнения компьютерных гистограмм с использованием цветового маркера, позволяющий проводить компьютерный анализ изображений, полученных при помощи фундус-камеры, что позволяет исключить субъективный фактор при интерпритации структурной информации (офтальмофотографии). В основу методики положен принцип относительного соотношения изменения яркости гистограммы степени изменения кровотока, которая исследовалась по трем цветовым каналам (красный, желтый, зеленый).

5. Статистическая обработка результатов

Обработка экспериментальных данных проводилась методами корреляционного, регрессионного [65] и факторного анализа [24] с применением ЭВМ. достоверность (статистическая значимость) коэффициентов корреляции оценивалась по t-критерию Стьюдента [90], достоверность отличий результатов анализа содержания МЭ и ФВД между группами ввиду априорной «ненормальности» закона распреде-

ления оценивалась по непараметрическому критерию точного метода Фишера (ТМФ) [28].

При вычислениях использовались пакеты прикладных программ СТАТИСИКА-6, Excel [70, 97] и авторское программное обеспечение, разработанное на алгоритмическом языке VB-6 (Приложение 1).

Разработанная программа вводит исходные данные – таблицы содержания МЭ в крови и моче и ФВД пациентов сплошным массивом для групп А и В, разделяет данные по группам (численность групп задается отдельно). В качестве уровня деления групп для получения четырехпольной таблицы [87] выбирался уровень $0,25M$, где M – математическое ожидание параметра по всей совокупности измерений для данной нозологии. Сравнение осуществляется между различными стадиями заболевания, группами А и В, контрольной группой.

Факторный анализ содержания МЭ в моче проводился методом главных компонент. Определялись собственные значения факторов, доля объясняемой ими дисперсии, факторные нагрузки. Отдельно исследовались основная, сравнительная (по всем нозологиям и стадиям заболевания) и контрольная группы.

ГЛАВА IV

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

1. Общие понятия о восстановительной медицине

Реабилитация, по определению экспертов ВОЗ, – это комбинированное и координированное применение медицинских, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки (переквалификации) индивидуума на оптимум трудоспособности. Медицинская реабилитация (МР) как система медицинских действий, направлена на восстановление функциональной дееспособности человека, нарушенной вследствие болезни, травмы, операции, профессиональных, бытовых, экологических, спортивных или иных патогенных воздействий.

МР по своей терминологии и цели сближается с *восстановительным лечением*, направленным на предупреждение рецидива болезни, ее хронизации (вторичная профилактика). *Восстановительное лечение* имеет преимущественно функциональную направленность, тогда как лечение имеет целью провести коррекцию анатомической структуры [144, 135].

Вопросы восстановительной медицины в пульмонологии все шире освещаются в современной литературе [123,125,30, 131]. По мнению [144] данное направление имеет три главных цели: уменьшить ограничение воздушного потока, предотвратить и лечить осложнения, такие как гипоксемия и инфекция, уменьшить респираторные симптомы и улучшить качество жизни. Реализация такого комплексного подхода возможна при условии вовлечения в процесс реабилитации всех этапов организации медицинской помощи – поликлинического, стационарного и санаторного[149,125].

Тактика этапной реабилитационной помощи при остро возникших состояниях (острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт), после оперативных вмешательств (аортокоронарное шунтирование, операции на органах брюшной полости) достаточно хорошо изучена. Актуальной сохраняется проблема изучения особенностей восстановительных мероприятий больных хроническими обструктивными болезнями [48, 47].

На поликлиническом этапе осуществляется непрерывное, бессрочное динамическое наблюдение (диспансеризация) за течением болезни, определяется режим труда и отдыха, проводится поддерживающее и противорецидивное лечение (собственно медицинская реа-

билитация), определяются показания к госпитальному и санаторному лечению.

Госпитальный этап служит для лечения острой фазы болезни и ее осложнений, а также для обследования больных, требующего сложных инструментальных устройств и аппаратов, инвазивных диагностических вмешательств и стационарного наблюдения. На госпитальном этапе разрабатывают и уточняют реабилитационные программы для больных на послегоспитальных этапах.

На санаторном этапе имеются наибольшие реабилитационные возможности, используются прежде всего природные лечебные факторы, закрепляется состояние ремиссии, что способствует функциональному восстановлению как кардио-респираторной системы, так и целостного организма больного, прививаются навыки здорового образа жизни.

Диагностический процесс в ходе восстановительной реабилитации включает: детализацию нозологического диагноза с его максимальной индивидуализацией (распространенность и локализация процесса, активность воспаления, степень гиперреактивности бронхов, выраженность эмфиземы, состояние функции внешнего дыхания и бронхиальной проходимости, степень дыхательной недостаточности, стадия легочно-сердечной недостаточности); оценку общего состояния больного, наличия и характера сопутствующих заболеваний, состояния центральной и вегетативной нервных систем, иммунной реактивности, эндокринной сферы; оценку наличия и степени ремиссии; оценку метеочувствительности, аллергизации, адаптации; оценку двигательных возможностей больного; объективную оценку динамики течения болезни, этапной и итоговой эффективности лечения.

Восстановительная терапия больных обструктивными болезнями легких проводится ступенчато. В основу ступенчатой реабилитации положена ее классификация по степени тяжести, общепринятым критерием которой считается процентное отношение однократного объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) к его должной величине [59, 83, 106].

В ходе восстановительной реабилитации объективная оценка текущих и итоговых результатов дает возможность оценить индивидуальную адекватность применяемых действий адаптационным возможностям больного и внести коррективы в программу дальнейших действий. Результат – системообразующий фактор формирования функциональных систем организма, а также систем в любой сознательной деятельности человека, в том числе и реабилитации больных.

Методология оценки результата восстановительного лечения

предполагает три возможных варианта. *Первый* из них — чисто субъективная самооценка больного. Эта методика, наиболее распространенная в санаторной практике, не будучи подкреплённой объективными показателями грешит завышением действительного результата. Но она незаменима при оценке качества жизни — одной из основных целей реабилитации.

Второй вариант — оценка результата реабилитации по сопоставлению его с объективными параметрами исходного состояния больного. Метод информативен, особенно при балльной системе оценки [15,16]. Но информативность метода понижается при отсутствии объективной динамики показателей, что может иметь причиной или близкое к нормальным состояние исходных характеристик, что сокращает резерв их возможных положительных сдвигов, или отсутствие эффекта лечения в силу рефрактерности процесса к нему. В обоих случаях это порождает двусмысленность оценки эффекта «без перемен» и снижает информативность метода.

Третий вариант — сопоставление достигнутого результата с прогнозируемым. Это наиболее информативный путь, но его осуществление сталкивается с трудностями прогнозирования и недостаточной научной разработанностью.

В реабилитационной практике должны использоваться все три варианта оценки эффекта.

Качественная характеристика результата восстановительной терапии пульмонологического больного оценивается категориями «улучшение» (выздоровление при ХОБЛ невозможно), «без перемен» и «ухудшение» вплоть до летального исхода. Улучшением следует считать достижение цели реабилитации при положительной самооценке больного и положительной динамике объективных показателей. Наиболее надёжным критерием следует считать снижение функционального класса с переходом в более лёгкий, а при сохранении исходного класса — положительную динамику показателей проходимости бронхов и толерантности к физической нагрузке. О недостатках оценки «без перемен» уже говорилось. Оценка «ухудшение» комментариев не требует.

Наряду с медицинскими, необходимо учитывать также и социальные показатели — оценку трудоспособности, результаты врачебно-трудовой экспертизы с оценкой степени потери трудоспособности. Следует учитывать и реальный возврат к профессиональной деятельности [4].

При оценке эффекта реабилитации больного ХОБЛ необходимо учитывать качество жизни [186]. Оно представляет переживания и

ощущения больного как реакцию на болезнь [177]. Для оценки качества жизни применяются различные опросники, призванные выяснить реакцию больного на болезнь, в том числе опросники «генеральные» для оценки общего состояния и «специфические» — связанные с конкретными нозологическими формами. Для ХОБЛ удовлетворительные опросники пока не разработаны.

Данные [187, 145] указывают на такие эффекты реабилитации при ХОБЛ как повышение активности в повседневной жизни, уменьшение болезненности, тревоги и депрессии. Остается нерешенным вопрос о влиянии реабилитации больного ХОБЛ на продолжительность жизни, изучение которого является необходимым [14].

2. Немедикаментозные способы воздействия

Восстановительное лечение имеет патогенетическую направленность и призвана к обеспечению функционального восстановления. Она рационально сочетает местное корригирующее воздействие с общим оздоровлением больного. В комплексной восстановительной терапии больных хроническими заболеваниями легких наряду с медикаментозным лечением применяют различные *немедикаментозные методы*: лечебную гимнастику с произвольно-гиповентиляционной регуляцией дыхания [20], подводный душ-массаж, контрастный душ [105], специфическую иммунотерапию [20], кинезоаэрозоль-оксигенотерапию [34], иглорефлексотерапию [6, 22, 9], иммуномодулирующую терапию КВЧ на область проекции вилочковой железы [72], магнитолазеротерапию [103], лазерную акупунктуру [32, 75, 49, 50], индуктотермию и электромагнитное поле дециметрового диапазона. Восстановительная терапия проводится курсами, нередко в санаторно-курортных условиях [60].

Физические методы лечения как методы патогенетической терапии не являются альтернативными по отношению к лекарствам, те и другие взаимно дополняют и потенцируют друг друга в рамках лечебных комплексов. В пульмонологической практике применяются все основные виды физиотерапевтических процедур [57, 14].

Предлагается определенный набор методов восстановительного лечения, представляющие собой комплексную технологию немедикаментозного воздействия на человека в рамках лечебно-реабилитационного блока для амбулаторий, поликлиник, санаториев — профилакториев, санаториев курортных зон. Отпуск процедур осуществляется преимущественно средним медицинским персоналом после соответствующего обучения, что отработано в условиях пульмоноло-

гического стационара в течение нескольких лет [138 д].

2.1. Некоторые физические способы воздействия в восстановительном периоде при заболеваниях органов дыхания

2.1.1. Механическое воздействие (массаж)

Массаж как лечебный фактор в восстановлении функций организма, представляет собой научно обоснованный, испытанный многолетней практикой, адекватный и физиологичный для организма человека метод.

Основой действия массажа на организм являются механические раздражения тканей специальными приемами поглаживания, растирания, разминания, вибрации с применением воздействий в большом диапазоне - от очень слабых до достаточно сильных. Приемы массажа вызывают возбуждение механорецепторов, преобразующих энергию механических раздражений в специфическую активность нервной системы - в сигналы обратной связи с центральной нервной системой. К механорецепторам относятся рецепторы кожи, раздражаемые прикосновением, давлением, сотрясением, ударами и т. д.; рецепторы мышечно-суставного чувства (проприорецепторы) и рецепторы внутренних органов (интерорецепторы), приходящие в возбуждение при изменении давления на органы и стенки сосудов (барорецепторы).

Приемы массажа, независимо от их силы, воспринимаются организмом как раздражитель тактильной рецепции, связанной с чувством осязания, прикосновения, давления, вибрации. Массаж вызывает деформацию кожной поверхности и возбуждает механорецепторы кожного анализатора. Возникшее в них возбуждение передается по центrostремительным нервам, формируя ощущения прикосновения, давления или вибрации. Интенсивность тактильных ощущений и их качественные различия обуславливаются силой воздействия массажного приема: чем сильнее раздражение - тем значительнее рецепторный потенциал, и тем большее число импульсов поступает в нервную систему. Чем больше скорость деформации кожи, тем значительнее сила ощущения давления. Деформация кожи и изменение степени натяжения мышц формируют мышечно-суставное чувство. От механорецепторов идут сигналы в центральную нервную систему о состоянии циркуляции крови в мышцах.

Вызывая тепло образование в тканях, массаж является термическим раздражителем тепловых рецепторов. Возбуждение передается в сосудодвигательные центры продолговатого мозга, а затем, через

симпатические сосудосуживающие и парасимпатические сосудорасширяющие нервы, вызывает рефлекторное изменение просвета сосудов. При непосредственном механическом воздействии на ткани массаж также способствует образованию в коже химических продуктов распада: гистамина, вызывающего расширение капилляров уже в концентрации 0,001 мг на 1 кг массы тела, и ацетилхолина, увеличивающего просвет артериол и снижающего кровяное давление. Гистамин под влиянием массажа в результате распада клеток становится свободным и переходит в активную форму, и вместе с продуктами белкового распада (аминокислотами и полипептидами) через лимфу и кровь поступает к хеморецепторам нервной системы сосудов и других тканей внутренних органов. Через надпочечники обеспечивается повышение содержания адреналина в крови с активацией кататоксических программ адаптации (КПА). Ацетилхолин, находящийся в клетках в коллоидно связанном состоянии, под влиянием массажа переходит в активное состояние, обеспечивая медиаторную функцию, активацию синтоксических программ адаптации (СПА). Накопление в мышцах активного ацетилхолина стимулирует мышечную деятельность, так как способствует увеличению скорости передачи нервного возбуждения с одной нервной клетки на другую и с нервных клеток на мышечные [142 д].

Прямое механическое воздействие массажа влияет на функции мышечных капилляров, стенки которых обладают самостоятельной сократимостью за счет клеток Руже, расположенных в их стенках. Сокращаясь и набухая, они изменяют просвет капилляров, или полностью закрывая их, или сужая и расширяя. Расширение капилляров происходит в результате воздействия на клетки Руже химических продуктов распада энергетических веществ. При возбуждении мышцы, вызванном механическим воздействием массажа и особенно приемами глубокого разминания. На состояние сосудистых стенок влияют также гормоны надпочечника - норадреналин и адреналин, молочная кислота и аденозинтрифосфорная кислота. Весь этот сложный комплекс управляющих процессов, влияющих на кровообращение в капиллярах и сосудах, координируется ЦНС, регулирующей величину просвета сосудов и проницаемость стенок капилляров, обмен между кровью и тканями. При воздействии массажа может повышаться или понижаться возбудимость нервной системы в зависимости от функционального ее состояния и методики воздействия (Белая Н.А., 1974). Субъективные ощущения при поглаживании проявляются положительными эмоциями приятного состояния покоя, свежести и легкости. Другие виды массажа могут оказывать также и возбуждающее действие на ЦНС. При-

меня энергичные приемы массажа, нельзя допускать болевых ощущений, которые рефлекторно вызывают неблагоприятные вегетативные реакции, повышение содержания адреналина и сахара в крови, артериального давления и свертываемости крови характерных для активации КПА [123].

Массаж активно влияет на газообмен, минеральный и белковый обмены, увеличивая выделение из организма минеральных солей хлорида натрия, неорганического фосфора и азотистых органических веществ мочи - мочевины, мочевой кислоты, что положительно сказывается на функции внутренних органов.

В основе механизма действия массажа лежат сложные взаимообусловленные рефлекторные нейрогуморальные и нейроэндокринные процессы, регулируемые высшими отделами центральной нервной системы. Местные проявления реакций, возникающие в результате непосредственного механического воздействия массажа на ткани, не являются самостоятельными, а представляют генерализованную реакцию организма рефлекторного характера. Происходит мобилизация защитно-приспособительных механизмов организма, ведущих к нормализации функции.

Одним из ключевых моментов лечения легочных заболеваний, часто сопутствующих другой патологии, становится борьба с вентиляционными нарушениями в виде неравномерности вентиляции дыхательных зон, обструкции бронхов слизистой и гнойной мокротой. Арсенал, имеющийся для этого в распоряжении врача, достаточно широк: от мануального массажа грудной клетки и лечебных ингаляций до большого количества муколитических и отхаркивающих средств. И все же, недостаточная эффективность доступной терапии заставляет вести поиск и разработку качественно новых методов.

Метод наружного аппаратного массажа легких (НАМЛ) состоит в синхронизированном по фазе выдоха сдавливании грудно-брюшной области пневматической манжетой, способствующем выполнению более глубокого выдоха. С патофизиологической точки зрения в патогенезе заболеваний легких необходимо учитывать утомление и дистрофию дыхательных мышц, развивающихся вследствие возросших энергетических затрат на дыхание в условиях значительного резистивного (неэластического) сопротивления (при интерстициальном отеке). Перерастянутая эмфизематозными легкими диафрагма находится в невыгодном для мышечного сокращения состоянии. Падает ее сократительная способность, дыхательная мускулатура становится несостоятельной в обеспечении полноценной вентиляции. Увеличение глубины выдоха при НАМЛ облегчает функционирование диафрагмы, кратковре-

менно уменьшая остаточный объем легких. С увеличением вентиляции рефлекторно активизируется бронхолегочное дренирование, возникает кашель, легче отходит мокрота.

Клиническая апробация метода обнаружила большую эффективность базисной терапии и лечебных бронхоскопий на фоне ежедневных процедур НАМЛ в группе исследуемых по сравнению с контрольной группой больных [138 Д].

Для улучшения динамики клинической симптоматики, показателей ФВД используются устройства для *вибрационно-импульсного массажа* (ВИМ) грудной клетки, реализующие разночастное ударно-вибрационное воздействие. Положительность воздействия связана, в первую очередь, с восстановлением проходимости бронхиального дерева в результате механического «отбивания» мокроты от стенок бронхов и активизацией ее пассажа из дыхательных путей. Эффективность процедуры значительно возрастает с использованием постурального, то есть определяемого положением тела, дренирования. Пациент при этом принимает положение лежа на животе с наклоном книзу верхней части туловища. Импульсно-вибрационный массаж грудной клетки можно рассматривать как качественно прогрессивное развитие классической техники мануального массажа. На этом основании следует помнить о некоторых важных моментах классического метода, которые нельзя не учитывать при разработке массажных аппаратов.

Во-первых, массируемая область должна быть подготовлена к энергичным, терапевтически ориентированным приемам. В том смысле, что глубоким воздействиям, например, на легкие, должен предшествовать более глубокий массаж кожи, подкожной клетчатки, мышц с целью устранения застоя крови, лимфы, тканевой жидкости, а также придания тонуса подвергающимся воздействию тканям. С биофизической точки зрения такая подготовка служит уплотнению тканей и более эффективной передаче воздействия вглубь тела, тонизируя гладкомышечные элементы, увеличивает прочность сосудистых стенок, предотвращая геморрагии, уменьшая количество жидкости в тканях, снижает силу внутри тканевого гидравлического удара. Во-вторых, сила и интенсивность воздействия должны соответствовать конституционным, морфо-функциональным особенностям пациента, быть индивидуально подобранным.

В третьих, массируемая область должна охватываться воздействием как можно более полно и равномерно.

Применительно к массажным аппаратам можно сформулировать следующие требования:

- должна быть реализована гибкая схема управления силой и ин-

тенсивностью воздействия;

- должна иметься возможность варьирования формы и площади области воздействия;

- необходимо достаточное количество активаторов для равномерного покрытия всей массируемой области.

Эффективность терапии ВИМ показана клиническими исследованиями, получено достоверное улучшение клинических и объективных показателей в группе обследуемых по отношению к контрольной группе. ВИМ расширяет возможности мануального массажа, предоставляя широкий диапазон частот воздействия. Моделируя низкочастотные удары массажиста, вибратор не исключает и более высокочастотные режимы работы. Возможно приближение к собственной частоте бронхов среднего калибра, приходящейся на частоты 26-28 Гц. Создаются условия «раскачки» бронхов, способствующей отхождению бронхиальных пробок.

Перечисленные выше требования могут быть реализованы с помощью исполнительных силовых элементов - активаторов различной физической природы: электромагнитных, пневматических, гидравлических.

Вариант с использованием гидравлических активаторов неприемлем в медицинской практике по эксплуатационным показателям («жесткость» удара, необходимость высоких давлений, утечки рабочей жидкости и др.). Пневматический вариант требует наличия компрессорной установки, что приводит к увеличению стоимости аппарата и некоторому усложнению эксплуатации. В этой связи несомненными эксплуатационными и экономическими преимуществами обладает электромагнитный вариант.

Механическое отделение мокроты от стенок при ВИМ логично сочетать с углублением и форсированием выдоха путем наружного массажа, что способствует ускоренному ее продвижению к верхним дыхательным путям. Комбинация вспомогательной вентиляции и НАМЛ служит увеличению поверхности газообмена за счет расправления зон ателектаза.

Усиленная вентиляция при вспомогательной искусственной вентиляции легких (ВИВЛ) восстанавливает кровоснабжение и метаболизм в «разблокированных» с помощью массажных процедур участках легкого. ВИВЛ обеспечивает уменьшение избыточного напряжения и дискоординации дыхательной мускулатуры, нормализацию показателей ФВД; осуществляется при помощи аппаратов искусственного дыхания типа РО-2, РО-6, «ВДОХ» и др., в последние годы была дополнена способом синхронного НАМЛ при помощи специального устрой-

ства. В исследованиях А.А. Хадарцева (1991) применение НАМ грудной клетки и ВИВЛ у 265 больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом дало сокращение сроков лечения на 4,5 дня, прирост ОФВ₁ – на 20,4±2,86 %, V₅₀ – на 11,4±2,9%, что достоверно (p<0,01) выше, чем в контрольной группе [138 Д].

Применение ВИМ у 65 больных неспецифическими заболеваниями легких дало клинко-инструментальный эффект у 77,4%. в контроле – 63,8%. а сочетание, ТДМ, ВИВЛ, ВИМ и НАМ грудной клетки – у 91,3 % из 127 больных.

Целесообразно использовать предложенный способ совместного воздействия электромагнитным излучением (ЭМИ) миллиметрового диапазона и лазерным излучением (ЛИ), которые осуществляются при помощи генераторов ЭМИ: КВЧ-03, «Явь-1» и низкоэнергетических гелий–неоновых лазеров с трубкой ЛГ-75 мощностью 25 мВт типа УЛФ-01. После проведения 2 циклов по 5 сеансов в группе из 124 больных бронхиальной астмой достигнуто укорочение восстановительного периода на 4,7 ± 1,2 дня, увеличение Т-активных лимфоцитов на 11,4 ± 2,3%, прирост ОФВ₁ – на 18,4 ± 2,7%, V₅₀ – на 24,1 ± 3,3%, что достоверно (p<0,05) отличается от данных контрольной группы из 92 человек.

Результаты лечения 76 больных при использовании комплекса немедикаментозных способов приведены в табл. 41.

Таблица 41

**Сроки лечения больных заболеваниями органов дыхания
в дневном стационаре**

Заболевание	Число больных	%	Срок лечения, койко-дни
Хронический бронхит	36	47,4	14,3
Бронхиальная астма	40	52,6	11,8
Всего	76	100	13,05

Достаточно низкие сроки лечения позволяют говорить о значительном экономическом эффекте при использовании комплексной немедикаментозной терапии.

Суммарно сочетанное физиотерапевтическое действие этих методов можно описать как восстановление бронхиальной проходимости, нормализацию объема и равномерности вентиляции легких, некоторое уменьшение остаточного объема, улучшение легочного кровообращения и повышение оксигенации крови с уменьшением явлений гипок-

сии, разгрузка дыхательных мышц. Комплексная процедура дает шанс разорвать патогенетические порочные круги хронических заболеваний легких [142 Д].

2.1.2. Модуляция биологически активных точек и зон

Рефлексотерапия, кроме иглорефлексотерапии (ИРТ), может быть представлена электропунктурой, лазерной пунктурой, акупрессурой, чрескожной электронейростимуляцией. Ее эффективность подтверждена повышением результативности применения бронходилататоров, усилением миграции лейкоцитов, нормализацией показателей гемодинамики и функции внешнего дыхания, сокращением сроков лечения [139, 140 Д]. Для проведения рефлексотерапии используются: наборы игл для ИРТ, аппарат АПЛ-01 или его модификации для электро- и лазеропунктуры, аппарат «Узор» для магнитно-лазерной терапии, различные типы чрескожных электронейростимуляторов, выпускаемых отечественной промышленностью. Целесообразно сочетание нескольких способов.

В исследованиях А.А.Хадарцева (1991) использование только чрескожной электронейростимуляции у 136 больных бронхиальной астмой легкого течения позволило купировать приступы удушья без применения медикаментов у 68 (50%) пациентов. Положительная динамика респираторных и гемодинамических показателей при лазеропунктуре [141 Д] получена также у 118 больных бронхиальной астмой, причем достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой увеличение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составило 27,5 %, объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) – 17 %, максимальной объемной скорости на уровне 50% (V_{50}) – 16,1 %, зарегистрированы также снижение систолического давления в легочной артерии и уменьшение признаков гиперфункции правого желудочка [138 Д].

Огромный опыт использования рефлексотерапии и акупунктуры врачами Азии и Востока подтвердил большие пластические возможности организма в плане коррекции его адаптивно-защитных механизмов для нормализации нарушенного гомеостаза. Это нашло выражение в относительной специфичности как отдельных биологически активных точек (БАТ), так и отдельных меридианов. Некоторыми авторами (Ruiwu L., Chen W. et al., 1997) установлено, что одно и то же заболевание может быть излечено воздействиями на разные БАТ и что одна и та же БАТ может быть использована при лечении различных заболеваний).

Многогранность эффектов и воздействий акупунктуры отражены

в исследовании А.М.Василенко (1998).

Показано, что участие нервной системы (рефлекторные реакции) является не единственным и далеко не решающим механизмом лечебного эффекта акупунктуры. Один из постулатов китайской медицины гласит, что нарушение энергетического обмена (усиление или ослабление) неизбежно связано с развившейся патологией. Отсюда логическое заключение - нормализация нарушенного энергетического обмена с помощью акупунктуры (АП) ведет к выздоровлению организма. Согласно представлениям китайской медицины энергия (обозначаемая как «ци» или «ки»), циркулируя по меридианам (акупунктурным каналам) подчиняется циркадному ритму с двухчасовыми периодами максимальной и минимальной активности в каждой из 12 пар симметричных меридианов тела.

Разнообразие и полинаправленность реакций объясняется регулирующим воздействием АП на информационно-энергетическом уровне. Это объясняется тем, что имеющиеся различия между тканями и органами как бы нивелируются путем взаимодействия по принципу самоорганизации и создания информационной сети, охватывающей все части тела. Это объясняет проявление различных феноменов в клинической практике при воздействии на меридианы. Есть мнение (Yu D., Hai D, et al., 1997), что энергия «ки» может рассматриваться в виде генерализованных волн, включающих в себя группы биологически активных веществ, поля и пр., осуществляющих трансформацию информации - энергии - вещества. Она представлена генами, пептидами, белками, гормонами, нейромедиаторами, иммунными субстратами и т.д. Liuyan L. (1997) считает, что меридианы проводят «ки» (жизненную энергию) и участвуют в кровообращении, но энергия «ки» и кровь имеют различные характеристики и эффекты и проводятся различными путями. В настоящее время накоплена обширная научная информация об участии нервной системы в механизмах лечебных эффектов акупунктуры, но, как считают авторы Yuanjun X. et al. (1997), данный механизм не является единственным и, тем более, решающим. Эффект АП не становится менее выраженным в случаях перерезки вентрального и дорзального корешков спинного мозга. Структура и функции меридианов направлены на осуществление связи, транспорта, регуляции, защиты, что в конечном итоге обеспечивает жизнь организма, при этом система меридианов рассматривается в виде многослойной и многоуровневой организации.

На микроуровне система меридианов является обширной и включает циркуляторную, нервную, эндокринную и иммунную системы. На микроуровне именно иммуно-эндокринная система является ключе-

вым механизмом. Современные технологии позволили установить непосредственную связь меридианов тела человека, расположенных на них акупунктурных точек, с энергетическими процессами при акупунктурных воздействиях (Yu D., Hai D. et al., 1997).

Экспериментально установлено, что pO_2 и pH в глубоких тканях акупунктурных точек ниже, чем в контрольных точках, что указывает на более интенсивный уровень метаболизма в глубоких слоях акупунктурных точек. Установлено, что висцералгия сопровождается изменениями концентраций ионов в меридиане (концентрация K^+ возрастала, тогда как Na^+ и Ca^{2+} снижалась), а в результате АП эти изменения могут быть заблокированы, и по мере устранения боли концентрации изучаемых ионов возвращались к норме (Xiuyun W. et al., 1997).

В результате АП концентрация Ca^{2+} в БАТ меридианов может возрасти. При заболеваниях внутренних органов содержание Ca^{2+} в соответствующих меридианах значительно снижается, причем снижение это находится в прямой связи с тяжестью заболевания.

Применение в экспериментах ЭДТА и отсутствие при этом акупунктурных эффектов говорит о том, что активность меридианов и, возможно, один из ключевых механизмов положительных эффектов акупунктуры определяется концентрацией в БАТ меридианов ионов Ca^{2+} [150 Д].

Экспериментально показано (Chengyao W. et al., 1997), что АП вызывает увеличение движения тканевой жидкости на меридиане, что облегчает процессы аксон-рефлекса и сопровождается расширением капилляров, ведущим к снижению гидравлического сопротивления в меридиане, обеспечивая ему функцию «дренажного меридиана».

По физическим характеристикам функционирование меридианов при воздействии АП сравнима с электродинамикой. Энергия «ци» разделенная на Янь – Инь находятся в постоянном взаимодействии и динамическом равновесии как в примере электромагнитного поля колебательного контура, где «ци» - индуктивность, а Янь и Инь - емкость и резистор. Тогда БАТ представляют собой дополнительные источники регуляции энергии в виде катушки - нерва вокруг сердечника - сосуда, в котором будет генерироваться электродвижущая сила при возбуждении нерва либо ослабевать при снятии возбуждения. Считают, что пары Янь - Инь меридианов составляют контур из емкости и резистора, а сам меридиан - это моноклональное образование со своими электромагнитными свойствами, резонансными для данного меридиана и его пары. Эти представления о меридианах и БАТ объясняют использование таких методов рефлексотерапии как: лазеропунктура, электропунктура, магнитопунктура, электромагнито-пунктура и т. д. К ним же

можно отнести и энерго-информационную рефлексотерапию, включающую методы биорезонансной и мультире-зонансной терапии (Готовский Ю.В. и соавт., 1999). Суть энергоинформационного механизма взаимодействия низкоинтенсивных электромагнитных полей с БС заключается в том, что поглощаемая БС энергия существенно не повышает общий энергетический уровень в системе, но является одновременно носителем информации, действующей как сигнал, который вызывает ответную реакцию за счет собственных энергетических ресурсов БС. При этом возможно суммирование низкоинтенсивных сигналов, приводящее к изменению регуляции и формированию зависящих от параметров электромагнитных полей ответных реакций. Это объясняет многообразие механизмов лечебных эффектов при воздействиях на БАТ и меридианы. БАТ могут принимать информацию, которую не воспринимают рецепторные клетки органов чувств (к примеру ДНК клеток в БАТ может принимать информацию, переносимую радиоактивной частицей). Мембрана клеток в БАТ может принимать информацию, которая переносится ИЛИ, СВЧ, КВЧ и т.д. [123].

Важную роль в кодировании информации, полученной БАТ, играют лаброциты (тучные клетки). Активация функциональной активности лаброцитов приводит к выбросу в околочлеточную жидкость физиологически активных веществ - медиаторов боли и воспаления; вещества Р, брадикинина, гистамина, серотонина, гепарина и др., действующих на окружающие клетки и на рецепторы нервных окончаний, где полученная информация кодируется и передается дальше уже нервным путем. Классические акупунктурные меридианы можно рассматривать как многозвеньевые каналы, звеньями которых являются: 1) нервные проводники; 2) гуморальные факторы. Возможно существование звеньев информационных каналов, где передача информации не является гуморальной или нервной, она может осуществляться посредством механического или электромагнитного взаимодействия клеток, например при помощи митогенетического излучения, инфракрасного электромагнитного излучения (ЭМИ) и т.д. (Скрыпнюк З.Д., 1999). В основе рефлексотерапии лежит принцип саморегуляции, который помогает организму при энерго-информационных воздействиях на БАТ, меридианы нормализовать нарушенный гомео-стазис «веществ, энергии и информации».

Точечный массаж (ТМ) — метод воздействия на БАТ, через которые организм обменивается энергетической информацией с внешней средой. Считают, что «здоровые» точки чутко реагируют на колебания внешней среды и регулируют внутреннюю энергетику организма, подстраивая ее к требованиям внешней среды и обеспечивая адаптацию

организма. При патологии эта способность БАТ нарушается и нарушается адаптация и саморегуляция организма. Необходимо найти БАТ – «слабое» место и осуществить на нее адекватное в данной конкретной ситуации воздействие для восстановления энергетического обмена организма с внешней средой или «закрыть» организм от повреждающего фактора внешней среды.

Методика ТМ заключается в воздействии вращательными движениями концевой фаланги пальцев врача в точечные участки кожи пациента. Различают тормозной и возбуждающий методы ТМ. Для снятия чувства усталости, повышения работоспособности применяется возбуждающий метод воздействия на точки общего воздействия: хэ-гу, тоу-вэй, шень-мэнь, цюй-чи, цзу-сань-ли с учетом хронотипа пациента, в соответствии с которым определяют время назначения процедур. Если пациент хрононезависимого типа, процедуры назначают, ориентируясь на максимум активности в ходе суток соответствующего органа или физиологической системы.

М.Р.Катаевой (1999) для коррекции десинхронозов, возникающих в процессе учебной деятельности у студентов, были использованы методы биоуправляемой хронолазерокоррекции с применением аппаратов «Мустанг» и «ALTO-терапевт» в зонах БАТ.

Хронофиторефлексокоррекция доклинических нарушений здоровья. В настоящее время предпринимаются попытки научного обоснования и применения наряду с методами классической медицины приемов и методов традиционной медицины. К таким методам, наряду с другими, относится контактный массаж БАТ. Древняя и современная восточная медицина накопила большой опыт лечения многих заболеваний воздействием на «жизненные точки» методами иглотерапии, прижиганием, массажем, использования местно действующих отвлекающих средств, металлических пластин и шариков [123].

Наличие датчиков пульса и дыхания у аппаратов «Мустанг» и «ALTO-терапевт» позволяет использовать сигналы основных характеристик кровотока и дыхательной системы обследуемого для синхронизации интенсивности лазерного воздействия с ритмами микроциркуляции и дыхания пациента, чем они выгодно отличаются от обычных лазерных и комбинированных аппаратов с электромагнитным и инфракрасным излучением. Модуляция выходного облучения лазера происходит так, что во время выдоха и во время диастолы интенсивность облучения снижается. Образуется тканевая память, при которой сам акт дыхания пациента служит условным сигналом реакции капиллярной сети, ведущей к нормализации ритмов кровотока и сохранению достигнутых при лечении улучшений трофики тканей [151 д]. Увели-

чивается стабильность лечебного эффекта, полностью исключаются побочные и негативные эффекты у лиц, принимающих сеансы биорезонансного воздействия. Увеличивается антиоксидантная защита, иммунитет, нормализуется микрофлора, реографические и полярографические показатели кровотока, усиливаются процессы тканевой и внутриклеточной регенерации, восстанавливается временная гармония и устойчивость регуляторных систем организма.

Применение лазеро-акупунктуры взаимно усиливает эффективность воздействия. Кроме того, биоуправляемая стимуляция БАТ дает более выраженный позитивный результат, так как здесь капиллярный кровоток особенно активен, поддерживаемый инфракрасным импульсным излучением [123].

2.1.3. Электролечение

Электролечение включает лечебное применение различных видов электрического тока и полей.

Гальванизация — применение постоянного электрического тока малой силы и низкого напряжения. Действие постоянного тока потенцируется лекарствами, вводимыми с его помощью, по методу лекарственного электрофореза (общий электрофорез по Вермелю, гальванический воротник по Щербаку, эндоназальный метод по Кассиллю и др.) [59].

Импульсные токи применяются в процедурах электросна, электроаналгезии для воздействия на центральную нервную систему, вызывая ее разлитое торможение, тем самым уменьшая гипервентиляцию, снимая психосоматические воздействия; для электростимуляции нервномышечных структур дыхательной мускулатуры, улучшают трофику тканей и микроциркуляцию, что способствует рассасыванию воспалительных изменений, улучшению бронхиального дренажа.

Большое значение в комплексном лечении и профилактике ХОБЛ в последние годы большое внимание уделяется воздействиям *электромагнитных полей* (ЭМП). Установлено влияние электромагнитного КВЧ-излучения на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему у детей с нефропатиями. Сочетание КВЧ-терапии с традиционным лечением оказывает положительный эффект на показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с нефропатиями. Под действием КВЧ-излучения наблюдалось снижение уровня продуктов пероксидации в крови (особенно при пиелонефрите) и нормализация некоторых элементов анти-оксидантной системы при нефротической и гематурической формах гломерулонефрита у детей

[142 д].

А.А. Ястребова (2000) установила влияние ЭМИ КВЧ на устойчивость мембран эритроцитов, перекисное окисление липидов и активность ферментов сыворотки крови. Показано, что воздействие на кровь в течение 20 мин в опытах *in vitro* повышает осмотическую устойчивость эритроцитов, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, увеличивает активность амилазы, но не влияет на активность аланинаминотрансферазы сыворотки крови. КВЧ-воздействие влияет на электрофоретическую подвижность эритроцитов [142 д].

По данным I.V. Levshin (1994), хроническое облучение здоровых самцов крыс линии Вистар ЭМП способно изменять проницаемость мембран. Но это касалось низкочастотного электромагнитного пульсирующего поля. Показано, что ЭМИ КВЧ при воздействии по 25 мин на БАТ нормализует иммунную систему. Важно, что КВЧ ЭМИ используются в медицине при экспозициях, не превышающих 60 минут, и при уровнях ППМ значительно ниже предельно-допустимых, что практически исключает возможность неблагоприятного воздействия на организм [152 д, 153 д].

По мнению В.А. Балчугова и соавт. (2000), эффективна профилактика острых респираторных заболеваний путем коррекции вторичных иммунодефицитных состояний с помощью ЭМИ КВЧ с шумовым спектром. Сочетание этих факторов, как средства неспецифической профилактики, позволило снизить заболеваемость ОРВИ в 1,8 раза.

КВЧ - диапазон радиоволн охватывает радиочастоты от 30 до 300 ГГц, что соответствует длинам волн в свободном пространстве $\lambda = 1-10$ мм [154 д].

На сегодняшний день пока не выработана однозначная и логически непротиворечивая концепция взаимодействия ЭМИ КВЧ с живым веществом [155 д].

Наиболее распространена гипотеза когерентного характера активации. Согласно этой гипотезе, микроструктура клеточных мембран обеспечивает возникновение дипольной компоненты клетки. Такой колеблющийся электрический диполь является «клеточным генератором» собственного КВЧ ЭМП клетки. Согласно гипотезе когерентного резонанса собственно процесс является биоинформационным, поскольку для осуществления цепной реакции в клетке интенсивность внешнего ЭМП особой роли не играет; важно его информационное содержание (частота, модуляция, поляризация и т.п.).

Факт эффективности воздействия слабых ЭМП на живые организмы (в частности на человека) не вызывает сомнений [156 д]. КВЧ-терапия успешно используется при различных заболеваниях пищева-

рительной, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, дыхательной системы, урогенитального тракта, кожных заболеваний, эндокринной патологии, в стоматологической практике, педиатрии [157 д, 158 д].

Значительные возможности в этом направлении открываются при использовании специфических свойств БАТ на коже человека, рефлексогенных зон и областей (зоны Захарьина-Геда, зоны Подшибякина и пр.). Не подлежит сомнению, что эти точки и зоны являются источниками радиочастотного излучения в инфранизком, низкочастотном, а также в СВЧ- и КВЧ-диапазонах. Первые из названных излучений обуславливаются общими физиологическими ритмами организма, а высокочастотные - собственными ЭМП клеток организма. Рефлексогенные зоны являются естественными каналами для введения ЭМИ КВЧ в организм [159 д].

2.1.4. Методы светолечения

Ультразвук способствует более глубокому проникновению вводимых лекарств в ткани [59].

Светолечение оказывает многостороннее действие. В формировании временной организации биосистем многие исследователи считают наиболее важным свето-темновой датчик времени. Изменение фоторежима вызывает перестройку биоритмов организма, их ресинхронизацию к новым условиям освещения. Действуя через зрительный анализатор и гипоталамус на гипофиз и регулируя синтез мелатонина, свет усиливает адренокортикотропную активность гипофиза, стимулирует функцию коры надпочечников, повышая в крови концентрацию гормонов адаптации - кортизола и кортикостерона. Поэтому использование фотовоздействия для коррекции нарушений адаптации при десинхронозах разной этиологии вполне оправдано.

Ультрафиолетовая (УФ) часть солнечного спектра стимулирует регенеративные процессы в организме, обладает противовоспалительными и антиаллергическими свойствами, улучшает обменные процессы в тканях. Механизм лечебного действия поляризованного света заключается в усилении клеточного и гуморального иммунитета. При сопоставлении проб крови, взятых до и после УФ-лечения выявлено увеличение числа нейтрофилов и усиление фагоцитоза, рост числа лимфоцитов и моноцитов. Увеличение содержания в крови иммуноглобулинов IgM, IgG и IgA свидетельствует об активации гуморального механизма иммунитета.

Инфракрасное излучение прогревает кожу, усиливает микроцир-

куляцию, ускоряет обратное развитие воспалительного процесса. Общее облучение повышает иммунную реактивность и неспецифическую сопротивляемость, влияет на обмен кальция и другие обменные процессы. Местное облучение грудной клетки используется как противовоспалительный и десенсибилизирующий фактор, облучение зева способствует санации глоточного кольца.

Относительно новый метод светолечения – *лазерная терапия* – завоевал прочные позиции в пульмонологии. Найдена связь механизмов взаимодействия лазерного излучения с организмом человека через возможность вмешательства в механизмы адаптации, направленного на сопереживание с повреждающими, стрессорными агентами [123]. Восприимчивость биоструктуры к низкоинтенсивному лазерному излучению (НЛИ) всего оптического диапазона обусловлена наличием совокупности специфических и неспецифических фотоакцепторов, которые поглощают энергию этого излучения и обеспечивают ее трансформацию в биофизических и биохимических процессах.

Экспериментальные и клинические исследования по определению специфических фотоакцепторов дают основание считать таковыми в красной области спектра каталазу [160, 161 д], супероксиддисмутазу [162 д], цитохромоксидазный комплекс, молекулу кислорода с образованием синглетного кислорода, порфириновые основания [163 д].

НЛИ взаимодействует с фотоакцепторами, запуская весь комплекс фотофизических и фотохимических реакций. На прямое воздействие электромагнитных волн реагируют также и различные молекулярные образования. Опосредованное действие НЛИ связано либо с трансформацией энергии излучения и ее дальнейшей миграцией, либо с передачей этой энергии различными путями и способами. При оптимальных дозах НЛИ воздействие на организм осуществляется соответствующей энергетической подкачкой. В ответ на это в системах и органах происходят процессы активизации саморегуляции, мобилизация собственных сил организма.

Конечный фотобиологический эффект НЛИ находит отражение в клинических показателях. В результате понижения рецепторной чувствительности, уменьшения интерстициального отека и напряжения тканей проявляется обезболивающее действие. Уменьшение длительности фаз воспаления и отека тканей дает противовоспалительный и противоотечный эффект. Повышение скорости кровотока, увеличение количества новых сосудистых коллатералей улучшают регионарное кровообращение, что вместе с ускорением метаболических реакций и увеличением митотической активности клеток способствует процессу физиологической и репаративной регенерации тканей. При лазерной

терапии (ЛТ) отмечаются десенсибилизирующий, гипохолестеринемический эффекты, повышение активности общих и местных факторов иммунной защиты.

Сочетание НЛИ с различными красителями, фотосенсибилизаторами, поверхностно-активными препаратами и медикаментами (анальгетиками, антибиотиками, противовоспалительными, сосудорасширяющими, цитостатиками) применяется относительно часто и давно.

Многочисленные данные, подтверждают эффективность НЛИ при лечении ХОБЛ. Эндоваскулярная ЛТ самостоятельно нормализует состояние патогенетических систем у больных ХОБЛ с легким течением, при средней тяжести необходимо сочетать ЛТ с антиоксидантами, а наилучший эффект в лечении тяжелых больных получен при одновременном назначении антиоксидантов, иммунокорректоров и ЛТ [142 д].

Лазерное облучение водных растворов изменяет их свойства: изменяет электропроводность, уменьшает рН, инкубация эритроцитов в облученном растворе Рингера-Локка приводит к повышению их устойчивости к гемолизу. ЛИ изменяет свойства полиглобулина, фибриногена, сывороточного альбумина, повышает активность гепарина, приводя по-видимому к изменению водного матрикса.

Структурированность водной фазы в живых объектах не вызывает сомнений. Колебания, синхронизируясь в живом организме, создают собственное слабое (низкоинтенсивное) электромагнитное волновое поле. Используя высокочувствительный метод резонансно-трансмиссионной КВЧ/СВЧ радиоспектроскопии, позволяющий улавливать тонкие изменения резонансных характеристик воды при различных ее состояниях *in vitro* и в опытах на живых биообъектах, установлено, что облучение НЛИ биологических жидкостей (цельной крови, плазмы, сыворотки, гемолизата эритроцитов) приводит к перестройке их структуры, меняется амплитуда и частота типичных для живых объектов водных резонансных пиков. Облучение He-Ne лазером (чистой) бидистиллированной воды также приводит к изменению ее резонансных характеристик, что указывает на изменение кластерной структуры водного матрикса после лазерного воздействия.

При воздействии различных возмущающих факторов, приводящих к изменению биоструктур, или развитию патологического процесса (воспаления, ишемия, дистрофия, опухоль и т.д.), изменяется и структура водного матрикса. ЛИ на этом фоне приводит к нормализации резонансного отклика биосреды, что создает оптимальные условия для репаративных процессов на клеточном и тканевом уровне [142, 123].

При облучении биообъектов НЛИ в живых клетках возникает ге-

нерация вторичного слабого радиоизлучения в КВЧ-диапазоне (Петросян В.И. и соавт.,) и часть биологических эффектов НЛИ опосредуется этим эндогенным КВЧ-воздействием, о чем свидетельствует значительное сходство клинических эффектов, наблюдаемых при использовании лазерной и КВЧ-терапии.

Молекулярные механизмы, определяющие отклик организма на НЛИ, сложны и включают первичную активацию нескольких фоточувствительных молекул, с последующей передачей фотосигнала по цепям внутриклеточного сопряжения, вовлечением в реакцию многих макро-молекулярных комплексов и надмолекулярных структур. Наличие нескольких акцепторов и различная степень их участия в формировании биоотклика в различных тканях является одним из моментов, определяющих специфику лазерного эффекта на клеточно-тканевом уровне. Благодаря участию внутриклеточных регуляторных аппаратов (в частности системы циклических нуклеотидов), осуществляется координация информационных, энергетических и пластических процессов в клетке, приводящая к нормализации ее структуры и функции при наличии предшествующей альтерации, или повышению ее резистентности к последующим патогенным воздействиям. Весьма существенно, что фотосигнал в той или иной форме поступает в клеточное ядро и достигает клеточного аппарата, изменение функции которого обеспечивает клеточную пролиферацию, дифференцировку, создает структурную основу для усиленной работы клетки (Брилль Г.Е., Панина Н.П., 2000). Важную сигнальную роль в сдвигах клеточного метаболизма играет изменение структуры водного матрикса, а генерация клетками вторичного КВЧ-излучения является одним из механизмов генерализации лазерного биоэффекта. Так как первичные акцепторы (хромофоры) присутствуют во всех клетках организма, то все клетки обладают чувствительностью к НЛИ.

Особенности биофизико-химических реакций при воздействии (НЛИ) дают возможность использовать способ транскутанного проведения экстрактов фитопрепаратов, или фитолазерофорез (ФЛФ).

Под ФЛФ понимается - способ проведения сложных биологически активных веществ растительного происхождения во внутренние среды организма при помощи лазерного излучения низкой интенсивности, оказывающего также самостоятельное положительное воздействие на энергетический баланс организма через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ [123, 164 д].

Целесообразность и эффективность сочетанной фитотерапии (ФТ) с лазеропунктурой (ЛП) достаточно наглядно показана В.Г. Ку-

пеевым (2003). Имеется много публикаций об эффективности сочетания НЛИ с КВЧ-терапией и магнитотерапией, что привело к созданию целой серии аппаратов, совмещающих эти эффекты. Показана высокая эффективность сочетания НЛИ с рефлексотерапией и лазеропунктурой (ЛП) [165, 166 д].

Дополнив ФЛФ элементами восстановительной медицины: лечебной физической культуры (ЛФК), массажем - удастся добиться более быстрого и полного восстановления нарушенных функций органов, ограниченных болезнью.

2.1.5. Физические тренировки

Важное место в комплексе реабилитационных мероприятий больных ХОБЛ принадлежит *кинезитерапии* — *лечебной физкультуре* (ЛФК). В пульмонологии она применяется как для общей тренировки больного — повышения его двигательной активности, — так и для коррекции нарушений вентиляции [58, 125, 63].

Оценивая механизм действия ЛФК, например, при заболеваниях легких, следует учитывать основной патофизиологический синдром — нарушение функции дыхания, определяющее существо и специфические клинико-физиологические особенности основных форм легочной патологии.

Спазм гладкой мускулатуры бронхов является одним из ведущих механизмов в патогенезе бронхиальной астмы, а также играет важную роль при других формах патологии легких, препятствуя отхождению мокроты, задерживая рассасывание воспалительного процесса и т.п. (при хроническом бронхите, бронхоэктазах, пневмониях и др.). Как показали специальные исследования, дыхательная гимнастика и специальные упражнения с произношением звуков (звуковая гимнастика) на выдохе рефлекторным путем уменьшают спазм бронхов и бронхоол. Вибрация их стенок при звуковой гимнастике производит как бы микромассаж, расслабляя тем самым их мышцы.

Повышение тонуса симпатической нервной системы при занятиях ЛФК, стимуляция функции надпочечников (повышение выделения адреналина, кортикостероидов) оказывают, в свою очередь, выраженный спазмолитический эффект. Снятию бронхоспазма способствует также выполнение упражнений в теплой воде бассейна.

Коллапс мелких бронхов на выдохе при утрате легкими их эластических свойств характерен для эмфиземы легких. При этом страдают преимущественно мелкие бронхи, ответственные за распределение воздуха в легких. При ХОБЛ встречается гипотоническая дискине-

зия крупных бронхов. Основа этих нарушений – пролабирование (провисание) мембранозной части трахеи и крупных бронхов, перекрывающих их просвет на выдохе. Для предотвращения коллапса бронхов и бронхиол с целью повышения внутрибронхиального давления на занятиях ЛФК применяют дыхание через губы, сложенные в виде трубочки. Именно так больные с далеко зашедшими формами эмфиземы легких (в их повседневной жизни), когда при физической активности усиливается одышка, облегчают себе выдох, непроизвольно складывая губы в трубочку.

Повышение давления внутри альвеол (альвеолярное давление) достигается и за счет медленного удлиненного выдоха с произношением некоторых звуков (гласных, согласных, шипящих), а также во время выдоха в воду (дыхание с сопротивлением) на занятиях в бассейне. Все это способствует поддержанию определенного уровня проходимости бронхов и бронхиол при утрате легкими их эластичности.

Лечение методом физических тренировок можно осуществлять различными способами, в частности, методом дозированных физических нагрузок (ДФН) с определением толерантности к физической нагрузке (ТФН) и выборе тренирующего режима 50-75 % от пороговой мощности нагрузки [167 д]; велотренировки в режиме свободного выбора нагрузки [168д]; тренировки в изометрическом режиме; физические тренировки с дозированным отягощением на тренажерах [169 д], статико-динамические тренировки [170, 171, 172 д].

Важным компонентом дыхательной реабилитации является постоянный текущий контроль и итоговая оценка ее эффективности (пневмотахометрия, пикфлоуметрия, эргоспирометрии или велоэргометрии) до и после занятий, на высоте нагрузки [98].

Общетренирующая кинезитерапия основывается на возрастающей и подконтрольной нагрузочности общеразвивающих упражнений [106].

Очень велико значение кинезитерапии при сочетанной кардиореспираторной патологии. У таких больных общетренирующий компонент ЛФК направлен в основном на тренировку миокарда, а корригирующий — на улучшение вентиляции, что способствует повышению общего реабилитационного эффекта [132].

2.1.6. Тренировка дыхательной мускулатуры

Среди механизмов, обуславливающих обструкцию, немаловажную роль играют неврогенные и эмоциональные факторы, усиливающие гипервентиляцию. Поэтому рациональная *дыхательная гимна-*

стика, включая элементы аутотренинга, направленная на устранение гипервентиляции и тревожности, оказывается полезной у больных обструктивной болезнью для поддержания оптимального тонуса бронхов, а также для профилактики приступов удушья [31, 84].

Среди других способов тренирующего лечения предложен метод биоуправления с обратной связью (БОС) по электроэнцефалограмме. Одним из механизмов действия метода БОС по электроэнцефалограмме является тренировка высших центров регуляции в центральной нервной системе. Этот метод наиболее эффективен у больных бронхиальной астмой, у которых, по данным электроэнцефалограммы, выявлено снижение порога судорожной готовности центральной нервной системы [74].

Тренировка дыхательной мускулатуры (ТДМ) осуществляется включением резистивного сопротивления на вдохе и/или выдохе. Инспираторная резистивная нагрузка обеспечивает удлинение фазы вдоха, накопление углекислого газа, стимулирующего дыхательный центр, увеличение активности диафрагмальных мотонейронов, альфа-мотонейронов межреберных и вспомогательных мышц, что увеличивает инспираторное усилие, ослабляет инспираторное торможение, ликвидирует дискоординацию дыхательной мускулатуры [3]. Экспираторная нагрузка применяется в клинической практике давно, эффекты ее изучены достаточно, так же как показания и противопоказания [5]. Для ТДМ могут использоваться стационарные тренажеры разных типов: регулятор РИД [1] или предложенное нами устройство [10], тренировка на котором 126 больных (бронхиальной астмой – 80 и хроническим бронхитом – 46) через 14 дней дает прирост ЖЕЛ на $10,1 \pm 2,3\%$, МВЛ на $12,9 \pm 1,2\%$, ОФВ₁ на $11,4 + 3,1\%$ в группе больных бронхиальной астмой, что достоверно ($p < 0,01$) превышает прирост в контрольной группе из 17 человек. В группе больных хроническим бронхитом прирост составил: ЖЕЛ – на $9,9 \pm 0,8\%$, МВЛ – на $14,1 \pm 0,3\%$, ОФВ₁ – на $9,8 \pm 2,2\%$, что также выше, чем в контроле ($p < 0,01$). В группе из 26 здоровых лиц с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) удалось добиться их достоверного увеличения после цикла ТДМ [138 д].

2.2. Гомеопатия и фитотерапия

Гомеопатия со времен Ганемана прошла длинный и тернистый путь развития, пока не появилась возможность с определенной уверенностью объяснить эффект больших разведений.

Памятуя определение гомеопатии, как способа лечения болезней,

основанного на использовании малых доз таких веществ, которые в больших дозах вызывают появление симптоматики этих болезней, – проводились многочисленные исследования, направленные на поиск объяснения имеющихся фактов. Так, расчеты с использованием числа Авогадро показали, что уже в разведении 30 молекулы разведенного вещества полностью отсутствуют. Это позволило ряду исследователей отнести гомеопатию к разряду оккультных наук, а эффект считать психотерапевтическим. В то же время лечебный эффект даже при значительно больших разведениях нарастал, потенцировался. Симптоматические портреты позволяли гомеопатам подбирать единственно необходимое в данный момент у данного пациента вещество, начало применяться акупунктурное тестирование, электропунктурная диагностика, основывавшиеся на системном подходе к организму человека с его взаимосвязями, нозодотерапия [123].

Закон подобия (подобное лечится подобным) широко использовался в медицине во все времена. Известно, что кофеин – стимулятор нервной системы, но в малых дозах – хорошее седативное средство. Вакциноterapia, лечение цитотоксической сывороткой, использование мышьяка, железа, брома, фосфора, марганца, йода, наперстянки, салицилатов, камфоры, ртути, цианкобаламина, адреналина, рентгеновских лучей – примеры дозозависимых противоположных результирующих эффектов, когда малые дозы препаратов и излучений успешно используются в лечении различных заболеваний. Сам Ганеман пытался объяснить результативность гомеопатии тем, что искусственно вызванная болезнь – более сильная, чем естественная, которую она подавляет, а сама, без подкрепления извне, быстро проходит. То-есть происходит борьба двух сходных раздражителей между собой. Это положение кажется аналогом известного «феномена интерферирующих раздражителей». Взгляды Г. Селье на болезнь, как защитную реакцию организма в ответ на агрессию также соответствуют принципам гомеопатического подхода. Критика закона Арндта-Шульца (большие дозы вещества угнетают клетку, малые – стимулируют) с позиций гомеопатии заключается в том, что этот закон справедлив только в той части, по которой биологическое действие разных концентраций вещества – различно. Конечный же фармакодинамический эффект обусловлен сменами волн возбуждения, угнетения и нейтральности, фазностью действия, характером действующего вещества, состоянием органа-мишени, параметрами окружающей среды [142 д].

В последние годы развивается информационно-рецепторно-регуляторная концепция гомеопатии. Фактически – это проявление подходов к системному анализу и управлению в биологических систе-

мах.

В процессе потенцирования определенные характеристики вещества переходят в раствор, изменяя его свойства. При этом вода принимает специфическую полимерную форму, несущую «структурные отпечатки» конфигурации молекул растворенного вещества. А.А. Крыловым А.А. (1994) дается характеристика этого явления, как итога воздействия информационно-энергетического комплекса, некоего «информационно-силового поля», резонансом электромагнитных частот вещества и клеток организма, триггерным взаимодействием электромагнитной матрицы с электрорецепторными структурами белковых молекул функциональных систем организма.

Известны факты передачи свойств одного биологического объекта на другой через оптические среды (слюда, кварцевое стекло), а также при помощи электромагнитного излучения крайневых высокочастотного диапазона. Поэтому эффекты гомеопатического воздействия на живые структуры с этих позиций вполне объяснимы [142 д].

В объекте воздействия гомеопатическими средствами - человеке - А.М. Мосоловым (1980) обнаружены с помощью световой и лазерной микроскопии в хромосомах вибрирующие (звучащие) кольцевые структуры, которые были обозначены как источники информационно-силовых полей. Они были расценены, как солитонные процессы в форме явлений возврата Ферми-Паста-Улама, впоследствии использованные для передачи генетической информации на расстояние от донора к акцептору.

Фитотерапия, лечение препаратами растительного происхождения, с 68 % эффектом в наркологии – по сути, является также примером использования принципов гомеопатии и не уступает по результативности таким современным методам лечения, как введение эндогенных опиоидных пептидов.

В медицинской практике издавна используются разнообразные фитоадаптогены, физиотерапевтические и физиооздоровительные процедуры, рефлексомануальные и другие воздействия при самых разных нозологических формах заболеваний, на разных этапах развития и становления болезни. Однако сведения об использовании этого широкого арсенала средств на основе хронопатофизиологического анализа качества и уровня здоровья отдельных лиц или коллективов единичны, а в стадии доклинических нарушений здоровья почти отсутствуют.

Л.Г. Хетагуровой (1992) разработан способ коррекции десинхронозов с помощью фитоадаптогенов. Новые знания хронофармакологического действия фитоадаптогенов, их способности синхронизировать нарушенные биоритмы показателей систем жизнеобеспечения при экс-

периментальном фотодесинхронозе, использованы при разработке способов коррекции десинхронозов, развивающихся в производственных условиях у рабочих и в процессе учебной деятельности у студентов-медиков.

Одним из важнейших методов физиотерапии болезней легких является *ингаляционное лечение* – вдыхание высокодисперсных аэрозолей лекарственных веществ. Распыление последних обеспечивает их глубокое проникновение в дыхательные пути до бронхиол и альвеол.

С помощью ингаляций можно вводить настои лекарственных трав, которые оказывают противовоспалительное и отхаркивающее действие, благоприятно влияют на трофику слизистой антисептические, антибактериальные и противовоспалительные средства. Метод электроаэрозольтерапии позволяет вводить аэрозоли, заряженные отрицательно. Применяется также аэроионотерапия с ингаляцией отрицательно заряженных ионов. Своеобразным методом ингаляционной терапии является галотерапия.

2.3. Воздействие микроклиматических факторов

Температурный фактор применяется в таких процедурах как влажные укутывания, сауна, гипертермические ванны, в том числе скипидарные по Залманову, аппликации теплоносителей (лечебная грязь, торф, озокерит, парафин). Циркулярные аппликации озокерита на грудную клетку обеспечивают ускоренное рассасывание воспалительных изменений в бронхах и легких, что сопровождается закономерным улучшением функции внешнего дыхания и проходимости бронхов, уменьшением кашля и отделения мокроты.

Лечебно-профилактическое воздействие *искусственного микроклимата* основывается на галотерапии, влиянии гипоаллергенной, гипоксической сред, гелий–кислородных смесей, аэроионизации [4, 8].

Оборудование галокамер поставляется медико-инженерным центром профилактики заболеваний органов дыхания «Аэрозоль» (г. С–Петербург), для гелий-кислородных смесей можно использовать устройство «Нимб-1». Применение галотеоапии в реабилитации 247 больных ХОБ легкого течения показало эффективность в 75 % случаев, при сочетании с лазеропунктурой и другими видами рефлексотерапии — в 94,4 %, в контрольной группе из 68 человек — в 72,2 %.

Курортное лечение занимает особое место в восстановительной терапии, системе легочной реабилитации. Оно обеспечивает наиболее высокий уровень, но ограничено во времени сроком путевок. Лечебный эффект связывают с гелиотерапией – воздействие лучистой энер-

гии солнечного излучения и талассотерапией – купанием в море или иных открытых водоемах (активно влияет на термоадаптационные механизмы, способствует закаливанию, оказывает кинезитерапевтическое действие).

2.4. Эффективность экзогенной гипоксии в восстановительной терапии

О благотворном и положительном влиянии *умеренной гипоксии* на организм человека, в том числе и при ряде заболеваний органов дыхания, известно давно (Ван Лир Э., Стикней К., 1967). В настоящее время в литературе имеются данные о применении гипоксической стимуляции с положительным эффектом при различных заболеваниях [146д, 149д, 173д], а также на промышленных предприятиях для профилактики, лечения и реабилитации длительно и часто болеющих работников для оздоровительной работы среди молодежи, повышения работоспособности спортсменов [174д, 142 д].

Способов создания гипоксических состояний существует несколько. Это и горноклиматическое лечение (курорты Кавказа, Памира, Приэльбрусья и др.), гипобарическая гипоксия, создаваемая с помощью медицинской многоместной барокамеры типа «Урал-1» и др.; нормобарическая гипоксия при помощи аппаратов или вдыхании газовых гипоксических смесей с содержанием кислорода 10-12 %, при нормальном атмосферном давлении.

Влияние гипоксии на организм человека, независимо от способа ее создания, сложно и многообразно. Часто полученные данные носят противоречивый характер, однако все исследователи отмечают, что реакция организма на гипоксию проявляется комплексными изменениями функции дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем, эндокринных и кроветворных органов, иммунитета и реактивности бронхиального дерева.

Система органов дыхания одна из первых реагирует на любое снижение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе потому, что O_2 является специфическим раздражителем рецепторов дыхательной системы. Под влиянием гипоксии изменяется частота и глубина дыхания, минутный объем дыхания (МОД), общий газообмен организма и ряд других параметров, характеризующих ФВД. Лучше всего показатели ФВД изучены в условиях горного климата и барокамерной тренировки, где одним из главных воздействующих факторов на организм является гипоксия. Однако, поскольку чувствительность к недостатку кислорода у разных лиц существенно варьирует, начальные из-

менения дыхания у одних появляется на минимальных высотах, у других - на значительно больших высотах, у третьих не появляются вообще, вероятно, поэтому результаты исследований ФВД противоречивы [149д].

Одни авторы (Сиротин И.Н., 1939) находили учащение дыхания при подъеме в горы, другие - урежение [175д]. По данным М.М. Миррахимова [176д] при подъеме в горы наступает углубление дыхания на фоне стабильной его частоты, МОД на 26 % превышает уровень фона, увеличивается альвеолярная вентиляция, резко снижается время задержки дыхания, а увеличение максимальной вентиляции легких происходит постепенно в течение всего пребывания на высоте. Такая динамика связана с положительным эффектом горноклиматического лечения, обусловленным уменьшением аллергических изменений в слизистой бронхов и улучшением бронхиальной проходимости. В литературе нет единого мнения об объяснении причин изменения МОД. Еще в 1938 г. Л.В. Перельман и Л.Г. Серкин считали, что недостаток O_2 во вдыхаемом воздухе компенсируется у 1/3 людей за счет учащения дыхания и у 2/3 за счет его углубления. Е.М. Крепе (1959) также отмечал, что МОД у тренированных людей становится больше за счет глубины дыхания. Выделяются два типа изменения дыхания в условиях гипоксии - частое и поверхностное (у нетренированных и при плохой адаптации) и редкое и глубокое дыхание у тренированных людей и при хорошей адаптации [142д, 149д].

При горноклиматическом лечении у больных с БА наблюдались явления респираторного алкалоза, нарастала альвеолярная вентиляция, снижалось напряжение O_2 в крови, резко сокращалось время задержки дыхания. Дальнейшее пребывание в условиях высокогорья приводило на фоне гипервентиляции к нарастанию резервных возможностей системы дыхания. Усиление легочной вентиляции, наблюдаемое в горах, обусловлено учащением дыхания и увеличением дыхательного объема и является, по мнению большинства исследователей, той адаптационной реакцией организма, которая направлена на поддержание необходимого для гомеостаза уровня PaO_2 в альвеолах (Агаджанян Н.М., Ефимов А.А., 1986). Однако, несмотря на активизацию внешнего дыхания, парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови по мере подъема на высоту постепенно снижается, но увеличение легочной вентиляции создает условия для лучшей транспортировки O_2 из альвеолярного воздуха в кровь. Диффузионная способность легких для O_2 увеличивается в условиях гипоксической гипоксии более чем в два раза. Некоторые авторы (Guy H., 1980) считают, что в начальный период действия гипоксии диффузионная спо-

способность легких не меняется, а увеличивается лишь в последующем (Guleria I.S., Pande I.N., Sethi P.K., Roy S.B., 1971).

Важным этапом в адаптации к гипоксии является перераспределение легочных объемов, незначительное увеличение ЖЕЛ и более отчетливое нарастание остаточного объема. Эти изменения, едва заметные в первой декаде, становятся отчетливыми на шестой неделе пребывания на высоте и обусловлены увеличением количества функционирующих альвеол, что поддерживает достаточное напряжение газов в альвеолах. Однако ряд авторов (Ван. Лир Э., Стикней К., 1967; Агаджанян Н.М., Ефимов А.А., 1986; Березовский В.А., Дейнега В.Г., 1988) установили снижение ЖЕЛ в условиях гипоксии, объясняя это явление расширением легочных капилляров и ограничением тем самым альвеолярного пространства. Под влиянием гипоксии резко возросло количество капилляров на единице площади тканей мозга, сердца, скелетных мышц и легкого: после 4-недельной тренировки в барокамере на высоте 6000 м прирост капилляризации для легкого составил 45 %. Увеличение степени капилляризации легкого имеет особо важное значение, поскольку пропорционально увеличивается площадь аэрогематического барьера (АГБ), меняется соотношение толщины эпителиальных и эндотелиальных компонентов АГБ, состояние базальных мембран, снижаются их сопротивление потоку. Все это облегчает условия перехода O_2 в кровь [142д].

Умеренная гипоксия (12–14 %) способна повышать секреторную активность альвеолярных клеток, стимулировать мукоцилиарный клиренс, продукцию и выведение на альвеолярную поверхность сурфактантов, что положительно сказывается на респираторных функциях легкого и процессах его физиологического очищения.

По данным Агаджанян Н.А., Миррахимова М.М. (1970); Меерсона Ф.З. (1986) потребление организмом O_2 и основной обмен меняется неоднозначно и зависит от длительности гипоксического воздействия.

Одним из механизмов адаптации к гипоксии является изменение газового состава и КОС крови, которое по мнению большинства исследователей находится в пределах физиологических колебаний [176д].

Увеличение МОД в условиях пониженного PO_2 , как правило, сопровождается респираторным алкалозом, что типично для гипервентиляции. Тем не менее, высотное (гипоксическое) тахипноэ нельзя рассматривать как гипервентиляцию в истинном понимании этого термина. Избыточной доставки O_2 при этом не происходит, напряжение O_2 в крови и тканях остается на субнормальном уровне. Гипервентиляция при гипоксии вызывает снижение PCO_2 в альвеолярном воздухе и,

следовательно, в артериальной крови. Это и приводит к развитию респираторного алкалоза. Наибольшим изменениям были подвержены показатели, отражающие степень оксигенации крови обследованных [142д].

Одним из механизмов активации вентиляции в условиях высокогорья многие авторы считают метаболический ацидоз, возникающий вследствие избыточного образования, недоокисленных продуктов обмена [146д]. Главной причиной повышенной возбудимости дыхательного центра при гипоксии является увеличение концентрации ионов водорода, снижение рН плазмы и ликвора.

Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М. (1970); Березовский В.А., Дейнега В.Г. (1988) указывают на ведущее значение рефлекторного компонента регуляции дыхания в условиях гипоксии.

Вся деятельность системы внешнего дыхания, начиная от дыхательного центра продолговатого мозга и кончая структурами аэрогематического барьера, в условиях гипоксии активизируется и перестраивается таким образом, чтобы обеспечить минимальное изменение физиологических значений PaO_2 артериальной крови и тканей, несмотря на снижение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе. Исследования о влиянии гипоксии на состояние реактивности бронхов немногочисленны [150д, 151д].

Т.М. Сооронбаев (1990), изучая бронхиальную реактивность с помощью ацетилхолина (АХ) провокационного теста в процессе высокогорной климатотерапии отметил повышение порога чувствительности к АХ и уменьшении угла α на кривой «доза-ответ», что свидетельствует о снижении гиперреактивности. Аналогичные данные приводит Н.Н. Бримкулов [148д].

Влияние гипоксии на состав периферической крови отражается на первых этапах в увеличении эритроцитов и гемоглобина вследствие мобилизации крови из депо, в основном за счет сокращения селезенки. Затем повышается выработка и накопление эритроцитов, т.е. происходит активация эритропоэза. Увеличение кислородной емкости крови в сочетании с активацией внешнего дыхания, повышением минутного объема крови, увеличенной капилляризация тканей обеспечивает снабжение организма кислородом на близком к должному уровню, несмотря на снижение его парциального давления в атмосферном и альвеолярном воздухе. Существенных отклонений от нормы общего количества лейкоцитов не происходит, хотя снижается содержание эозинофилов и появляется относительный лимфоцитоз [142д, 146д].

Биохимические изменения сводятся к увеличению общего белка без изменения взаимоотношений фракций, увеличению содержания

глюкозы крови, изменению уровня ферментемии, активности свертывающей и антисвертывающей систем, что может сопровождаться гиперкоагуляцией, возникновением сладж-синдрома, микротромбозов или тромбоэмболических осложнений. Начальные стадии не оказывают влияние на свертывающую систему крови, резкая гипоксия приводит к выраженной гиперкоагуляции [142д].

K⁺, Na⁺, Ca²⁺, хлориды крови, изоферменты ЛДГ1-5, аминотранс-феразы (АсАТ, АлАТ), альдолаза, амилаза, щелочная фосфатаза изменяются незначительно [149д].

Объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается вначале за счет рефлекторного выброса крови из депо, а позднее вследствие усиления кроветворения и нарастания массы эритроцитов.

Изменения в малом круге кровообращения, проявляются повышением легочного артериального давления [147д] и способствуют увеличению давления в правом желудочке в 2-3 раза. Легочная гипертензия носит окклюзионный характер, Возникновение спазма легочных сосудов связывается с действием различных биологически активных веществ (БАВ): катехоламинов, гистамина. Выделяется 4 группы возможных причин легочной вазоконстрикции: рефлекторный, вазоактивные вещества, химические медиаторы, прямое действие гипоксии на гладкую мускулатуру легочных сосудов. При гипоксии легочная вазоконстрикция больше выражена в нижних долях легкого, что способствует более равномерному распределению кровотока в легких. Развивающаяся при кратковременной адаптации к высотной гипоксии легочная гипертензия и гипертрофия правого желудочка носят обратимый характер [146д].

2.5. Психофизиологическая реабилитация

Психофизиологическая реабилитация – важный компонент реабилитации больных ХОБЛ, что определяется ролью психосоматического фактора в генезе легочных заболеваний. Психологическое состояние больного ХОБЛ нередко связано с ощущениями одышки, слабости, повышенной утомляемости, чувства тревоги, депрессии. Эти ощущения могут не иметь прямой связи с объективными нарушениями дыхания, но они нередко становятся определяющими в оценке больным качества жизни и существенно нарушают его социальный статус. Поэтому все лечебные действия, особенно реабилитационные мероприятия, должны иметь психотерапевтическую окраску.

Рациональная психотерапия больного ХОБЛ должна создавать у него настроение разумного оптимизма, способствовать преодолению

нозофобии и депрессивных настроений, способствовать выработке рационального отношения к болезни, устойчивой мотивации на собственное участие в лечебном и реабилитационном процессе, партнерские отношения с врачом. «Малая» психотерапия осуществляется врачом и средним медперсоналом при общении с больным, хорошо продуманная обстановочная психотерапия: ландшафто-, музыка-, библиотерапия.

2.5.1. Аутогенная тренировка

Аутогенная тренировка (АТ) проводится как обучающая психотерапевтическая процедура, в ходе которой больные получают навык использования самовнушения для успокоения, снижения мышечного тонуса, тонуса сосудистой стенки. Применение АТ в группе хорошо зарекомендовало себя в качестве «терапии наведения психосоматического моста», т.к. больные на АТ впервые сами ощущают на себе взаимовлияние соматических и психических процессов. Научение способности к саморегуляции поддерживает автономные, направленные на самостоятельность, потребности и дает больному чувство, что он может сам сделать что-то для своего здоровья и быть ответственным за него.

Метод «концентрированного саморасслабления» продиктован насущной потребностью нашего времени и вновь открыт в последние десятилетия. АТ пригодна для концентрации на телесных ощущениях, восприятии тела, его схемы, что в особенности приемлемо в работе с больными с расстройствами адаптации.

АТ в настоящее время широко применяется во многих странах. В России она впервые стала систематически изучаться с 1957 года [142д].

Состояние мышечной релаксации и покоя, возникающие во время АТ, сопровождается ослаблением тонуса не только поперечно-полосатой, но и гладкой мускулатуры, а также уменьшением эмоциональной напряженности.

Во время релаксации наступает некоторое снижение артериального давления, замедление частоты сердечных сокращений, дыхание становится более медленным и поверхностным. Состояние релаксации характеризуется легкой сонливостью, которая может переходить в сон. Исследование электрической активности мозга [143д] показало, что в начале релаксации отчетливо прослеживается α -ритм, в дальнейшем, в одних случаях отмечается снижение электрической активности мозга, в других – появление медленных волн различной частоты (от 2 до 7 в

секунду) и амплитуды (от 25 до 100 мкВ). Во время самовнушения (вызывания представления тепла) отмечалась депрессия фонового ритма.

По данным А.М. Свядош (1997) после курса АТ у здоровых молодых людей на 50% повысилась скорость ответной реакции на звуковой раздражитель, улучшилась способность к концентрации внимания, на 49% повысилась производительность труда при выполнении заданий [143д].

С лечебной целью АТ может быть применена в качестве симптоматического средства для устранения различных обратимых нарушений. С помощью АТ нередко удается устранить боли в области сердца ишемического характера у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Роль психотерапии определяется значением в динамике состояния психогенных факторов у больного. Чем больше удельный последний в декомпенсации пациента по сравнению с биологической недостаточностью, тем больше успеха можно ожидать от психотерапии [144д].

Однако, при лечении больных этим методом существует опасность недооценки тяжести состояния, перестав ощущать боль, больные значительно меньше внимания уделяют медикаментозным методам лечения.

Специальные методы психотерапии (аутотренинг, гипносуггестивная терапия и др.) проводятся специалистом – психотерапевтом, который, кроме того, является организатором психотерапии в своем учреждении [127, 133].

Обязательным компонентом лечения больного ХОБЛ, как и многих других хронических заболеваний, является *образование больных*, которое является компонентом психотерапии: обеспечение информацией для выработки навыков самоконтроля, регуляции приема лекарств, поддержания качества жизни. Акцент должен быть сделан на сотрудничестве между больным, его семьей и врачом. Обучение проводится в специальных группах типа «астма-школы» или индивидуально – лечащим врачом [27].

3. Методика лечения больных с дополнительным включением тренажера БОС «Дыхание»

В комплексе реабилитационного лечения больных ХПБ, ХОБ и БА применялся немедикаментозный способ – дыхательная гимнастика с использованием тренажера «Дыхание» с биологической обратной связью (БОС).

Было предположено, что с его помощью можно осуществлять коррекцию работы дыхательного аппарата, а следовательно влиять на бронхиальную проходимость больных ХОБ, в том числе профессионального генеза, и БА. Предполагалось выявить влияние данного способа лечения на изменение МЭ состава крови и мочи, отражающие уровень гомеостаза и адаптационной способности бронхов при исследуемых патологиях.

С этой целью больным основной группы проводилось десять 20-минутных сеансов БОС-тренинга. С помощью датчиков, накладываемых на кожу грудной клетки симметрично по среднеключичным линиям на уровне IV–V межреберьев, «Кардисигнализатор» регистрирует электрокардиографический (ЭКГ) сигнал и вычисляет текущую величину ЧСС. Управление величиной ЧСС в разные фазы дыхательного цикла осуществляется сигналами обратной связи – зрительной (на экране монитора появляется движущаяся картинка) и/или звуковой (изменение тонального сигнала). Индивидуально для каждого пациента устанавливаются определенные пределы (пороги) изменения ЧСС в зависимости от возраста [107].

Критериями положительной оценки считались: снижение величины частоты сердечных сокращений (ЧСС), его минимальной и средней величин к концу сеанса; повышение ДАС (разница максимальной и минимальной ЧСС) и снижение частоты дыхания (ЧД) в периоды работы в сравнении с периодами отдыха.

ГЛАВА V

РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

1. Разработка алгоритма математической оценки эффективности лечения заболеваний органов дыхания по изменениям концентрации МЭ в моче и крови

На основании полученных экспериментальных данных $K_{МЭ}$ в моче и сыворотке крови разработан алгоритм математической оценки эффективности немедикаментозного способа лечения у больных ХПБ, ХОБ и БА.

Алгоритм содержит три направления: 1. Корреляционный анализ изменений $K_{МЭ}$ в крови, моче и ОФВ₁ от тяжести заболевания. Причем, предполагается линейная зависимость тяжести заболевания от сроков лечения. 2. Поиск достоверных отличий изменений $K_{МЭ}$ в крови, моче и ОФВ₁ на различных стадиях заболевания (поиск МЭ – маркеров). 3. Факторный анализ содержания МЭ в моче в зависимости от стадии и способа лечения.

Установленные взаимосвязи изменений $K_{МЭ}$ в биосредах в зависимости от стадии течения, способа лечения заболеваний и значений ОФВ₁ в изучаемых группах сформулированы в виде математической модели: $Парм = a * x + в$, где Парм – исследуемый параметр ($K_{МЭ}$, ОФВ₁, ЧСС, ДАС, ЧД), в – начальные значения, а – скорость изменения параметра, x – день болезни.

Разработанный алгоритм оценки эффективности лечения заболеваний характеризуется комплексным использованием одномерного и многомерного статистического анализа, параметрических и непараметрических критериев, стандартных статистических пакетов и авторского программного обеспечения. Исходные данные для алгоритма – таблицы значений регистрируемых в эксперименте параметров в зависимости от стадии заболевания. Результаты обработки представляют собой:

1. Коэффициенты корреляции и коэффициенты уравнений линейной регрессии параметров от времени лечения (тяжести заболевания).

2. Достоверности отличий (вероятности случайных совпадений) значений параметров в разных группах по непараметрическому критерию Фишера.

3. Факторная структура, величины факторных нагрузок, собственные значения факторов и процент объясняемой ими общей дисперсии.

Алгоритм ориентирован на применение ПК таким образом, что однократно введенные табличные данные используются во всех трех ветвях обработки без дополнительных ручных операций, а результаты получаются в виде таблиц и графиков. Использование языка визуального программирования VB-6 позволяет в перспективе наращивать мощность и универсальность разработанного алгоритма (Приложение 1,2,3).

2. Количественный анализ содержания МЭ в моче и крови при ХПБ, ХОБ, БА.

Анализ полученных данных показал, что во всех стадиях заболевания имелся диапазон колебаний $K_{МЭ}$ в крови и моче в основной и сравнительной группах. Это может свидетельствовать о гетерогенности групп ХПБ, ХОБ, БА [5, 26, 33].

Нарушения содержания МЭ в сравнении с нормативными ПДУ в сравнительной группе в крови при ХПБ в стадию обострения заболевания проявились в превышении нормативных ПДУ [73] по Ni (83,3%), Fe (37,5%), Cu (33%), Cr (100%), дефиците Zn (79,2%) и Mn (25%), во 2 стадии – возросло количество превышений ПДУ по Fe (53,3%), Cu (45,8%), Mn (0,04%) с некоторым уменьшением по Cr (87,5%), сохранился дефицит Zn (62,5%), в стадии ремиссии заболевания в крови – сохраняется превышение ПДУ по Fe (58,3%), Cu (20,8%) и Ni (50%), Mn (33,3%) с тенденцией к приближению значений $K_{МЭ}$ в контрольной группе. Динамика изменений $K_{МЭ}$ по стадиям заболевания проявлялась в повышении содержания Fe к 3 стадии, пиком содержания Cu, Ni во 2 стадии, некоторым снижением Cr (без динамики на 2 и 3 стадиях) и появлением Mn с тенденцией к увеличению содержания со 2 стадии при относительном превышении ПДУ по всем указанным МЭ. Динамика Zn характеризуется тенденцией к увеличению к 3 стадии при сохраняющемся значении показателя ниже ПДУ на всех стадиях заболевания.

В моче при ХПБ показатели всех МЭ превышают значения ПДУ с преобладанием Mn, Ni, Cu и Fe, что подтверждает выявленную закономерность [76].

При ХОБ в крови выявлено повышенное содержание по Cu, Ni и Cr на всех стадиях заболевания с тенденцией к снижению Cu (95%, 45% и 20% случаев на 1, 2 и 3 стадии соответственно), некоторое

уменьшение Ni на 2 стадии заболевания (100%, 85% и 100%), незначительное нарастание Cr со стабилизацией на 2 стадии (75%, 90% и 95%). Значения остальных МЭ не превышало ПДУ. В моче выявлено снижение содержание Zn на 1 и 2 стадиях заболевания, с превышением ПДК на 3 стадии; значения остальных МЭ превышали ПДУ.

В группе АБА и НБА в крови выявлено превышение ПДУ на всех стадиях заболевания в обеих группах по Fe, Ni и Cr в 100% случаев. Динамика Zn при АБА носит волнообразный характер – выше ПДУ в стадию обострения заболевания (100% в группе А и 77,8% в группе В), ниже ПДУ на промежуточной стадии исследования в 100% и 55,6% случаях соответственно, к возвращению к норме с незначительным превышением ПДУ (33,3%) в группе А в стадию ремиссии заболевания. В группе НБА показатели Zn на всех стадиях заболевания ниже ПДУ. Показатели Cu при АБА в стадию обострения заболевания в группе В в 66,7% случаев превышают ПДУ, с тенденцией к возвращению к норме на 2 и 3 стадиях заболевания. При НБА в обеих группах отмечаются исходные низкие значения Cu на 1 стадии заболевания, на 2 стадии превышение ПДУ в 77,8% и 91,7% случаев с тенденцией возвращения к норме на 3 стадии заболевания.

В моче при АБА и НБА в обеих группах преобладает превышение ПДУ по Fe, Ni и Zn на всех стадиях заболевания, Cu на всех стадиях исследования в группе А при АБА. Динамика Mn имеет волнообразное течение от исходно низкого значения до превышения ПДУ на 3 стадии заболевания.

В контрольной группе выявлено превышение ПДУ по Fe и Ni, с низким содержанием Mn и относительно стабильным содержанием Zn.

Выявлена достоверная корреляционная зависимость $K_{МЭ}$ от способа лечения ($p < 0,05$): в крови – у больных ХПБ с Cr и Fe в обеих группах, а также Mn и Ni в группе В, у больных ХОБ с Cu, Zn, Cr в обеих группах и Mn в группе А, при АБА – с Fe, Ni, Zn в обеих группах и Cu в группе В, при НБА – со всеми исследуемыми МЭ в основной группе и Fe, Cu, Cr в сравнительной группе. В моче – при ХПБ достоверная корреляционная зависимость выявлена лишь в группе А с Fe, Mn и Ni, при ХОБ – в группе В с Ni, при АБА – в группе А с Fe и Mn, в группе В с Fe, Ni, Zn, при НБА – в группе А с Mn, Ni и Zn, в группе В со всеми МЭ (табл. 42, 43, 44, 45).

Таблица 42

Коэффициенты корреляции $K_{MЭ}$ больных ХПБ

Группы		Fe _к	Mn _к	Cu _к	Ni _к	Zn _к	Cr _к	Fe _м	Mn _м	Cu _м	Ni _м	Zn _м	Cr _м	ОФВ ₁
В	р	0,28*	0,44*	-0,05	0,35*	0,16	-0,46*	-0,13	-0,06	-0,17	0,07	-0,02	0	-0,04
	в	1,5	-0,048	1,206	-0,163	4,08	0,07	0,701	0,035	0,121	0,14	1,135	0,039	66,78
	а	0,111	0,038	-0,017	0,098	0,105	-0,004	-0,014	-0,0006	-0,0036	0,0025	-0,019	0	-0,12
А	р	0,38*	-0,21	-0,01	0,007	-0,04	-0,42*	0,28*	-0,5*	-0,31*	-0,24**	0,061	0,14	0,073
	в	1,231	0,407	0,618	0,1598	3,741	0,0648	0,792	0,035	0,124	0,079	0,391	0,021	44,52
	а	0,136	-0,02	-0,001	0,00025	-0,0198	-0,0044	0,038	-0,0019	-0,004	-0,0023	0,0028	0,0087	7,2

Таблица 43

Коэффициенты корреляции $K_{MЭ}$ больных ХОБ

Группы		Fe _г	Mn _г	Cu _г	Ni _г	Zn _г	Cr _г	Fe _у	Mn _у	Cu _у	Ni _у	Zn _у	Cr _у	ОФВ ₁
А	р	0,01	0,36*	0,73*	0,23	0,8*	0,28*	0,05	-0,24	0,15	0,09	0,159	0,06	0,24**
	в	3,82	0,0137	0,3167	0,0837	-2,26	0,017	1,497	0,0747	-0,497	0,0359	2,266	0,046	58,63
	а	0	0,0099	0,0541	0,0028	0,891	0,0064	0,07	-0,004	0,432	0,0017	0,05	0,005	3,24
В	р	-0,051	-0,098	-0,57*	-0,16	0,63*	-0,3*	-0,21**	-0,097	-0,2**	0,5*	0,077	-0,073	0,185
	в	1,084	0,07	1,521	0,275	4,085	0,035	1,182	0,021	0,0977	0,0131	0,331	0,0327	45,08
	а	-0,004	-0,0018	-0,0578	-0,009	0,361	-0,0015	-0,041	-0,0003	-0,0035	0,0175	0,0031	-0,0046	

Таблица 44

Коэффициенты корреляции $K_{MЭ}$ больных АБА

Группа		Fe _г	Mn _г	Cu _г	Ni _г	Zn _г	Cr _г	Fe _у	Mn _у	Cu _у	Ni _у	Zn _у	Cr _у	ОФВ ₁
А	р	0,61*	0,08	0,1	-0,42*	0,81*	0,08	0,84*	0,3*	0,21	0,17	0,09	-0,18	0,19
	в	2,51	0,04	0,8	0,077	-1,57	0,049	0,26	0,03	0,17	0,13	0,51	0,05	57,9
	а	0,27	0	0,006	-0,004	0,91	0,001	0,27	0,002	0,007	0,005	0,003	-0,02	15,4
В	р	0,49*	-0,08	-0,41*	-0,67*	0,71*	-0,17	0,33*	0,14	0,17	-0,43*	0,38*	-0,15	0,22**
	в	1,56	0,21	1,07	0,11	0,59	0,05	0,83	0,05	0,06	0,15	0,42	0,15	59,1
	а	0,18	-0,004	-0,04	-0,007	0,68	-0,001	0,07	0,004	0,002	-0,007	0,02	-0,09	13,1

Таблица 45

Коэффициенты корреляции $K_{MЭ}$ больных НБА

Группа		Feg	Mng	Cug	Nig	Zng	Crg	Feu	Mnu	Cuu	Niu	Znu	Cru	ОФВ ₁
А	р	0,74*	0,39*	0,41*	-0,38*	0,65*	-0,45*	0,85	0,85*	0,25	-0,42*	-0,42*	-0,06	-0,39*
	в	2,11	0,06	0,29	0,09	-0,89	0,09	0,1	0,01	0,07	0,08	0,58	0,06	75,8
	а	0,3	0,02	0,04	-0,004	0,5	-0,004	0,32	0,004	0,0007	-0,003	-0,02	-0,01	-41,8
В	р	0,9*	-0,08	-0,5*	-0,12	0,04	-0,96*	0,6*	0,85*	0,32*	-0,57*	0,4*	0,52*	0,32*
	в	0,07	0,11	1,46	1,95	5,89	0,14	0,46	0,02	0,05	0,1	0,3	0,008	60,7
	а	0,42	-0,003	-0,04	-0,11	0,05	-0,01	0,17	0,002	0,001	-0,004	0,01	0,06	24,3

Примечание: МЭг – концентрация МЭ в сыворотке крови, МЭи – концентрация МЭ в моче, Ккор – коэффициент корреляции, * – Ккор с достоверностью $p < 0,05$, ** – Ккор с достоверностью $p < 0,10$, А – основная группа, В – сравнительная группа, а – скорость изменения параметра, в – начальные значения параметров

3. Результаты бронхофонографического исследования.

В основе работы КДК лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей.

С помощью результатов сканирования респираторного цикла можно оценивать: наличие низкочастотных и высокочастотных колебаний, амплитуду колебаний, работу и мощность дыхания.

Результаты компьютерной обработки данных сканирования отображались на экране дисплея ПК в виде графического отображения бронхофонограммы представляющей паттерн дыхания.

В результате исследований было установлено, что ХПБ, ХОБ и БА сопровождались преимущественно обструктивными изменениями (85%, 89% и 67% соответственно). Обструкция проявляется возникновением специфического акустического феномена – появлением достоверных диагностических признаков на относительно высоких частотах (свыше 5000 Гц) (рис. 16).



Рис. 16 Бронхофонограмма при наличии обструктивных изменений

Различия в паттернах респираторных циклов при обструктивных и рестриктивных изменениях при трехмерном представлении отражены на рис. 17, 18. Отличия в приведенных выше паттернах заключаются в расположении значимых признаков относительно разграничивающего неподвижного курсора. При обструктивных изменениях диагностические признаки располагаются справа от неподвижного курсора (рис. 18), при рестриктивных – слева (рис. 17).

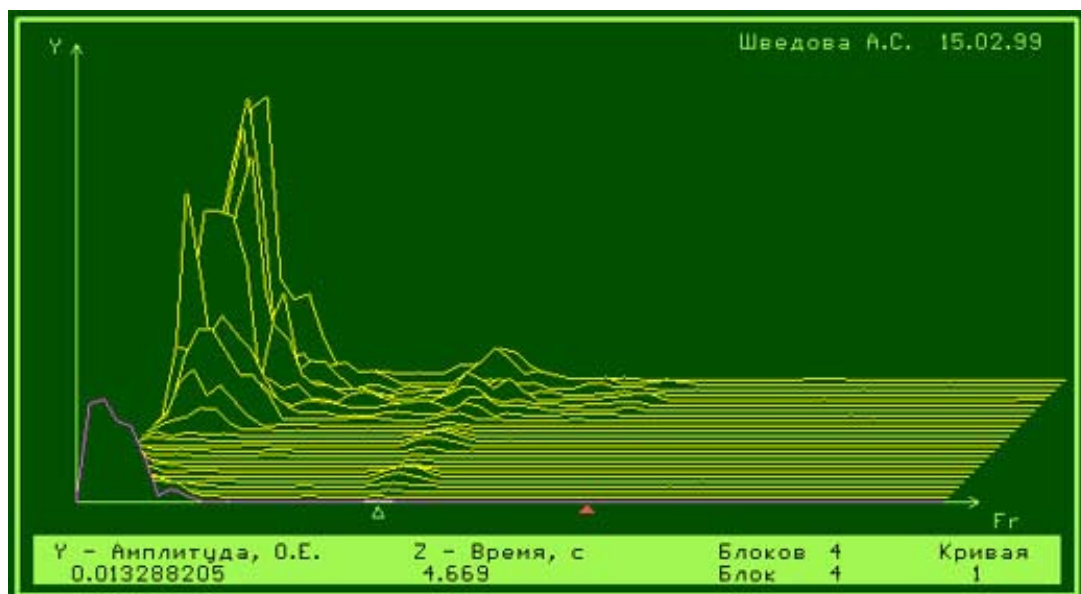


Рис. 17 Паттерн при рестриктивных изменениях

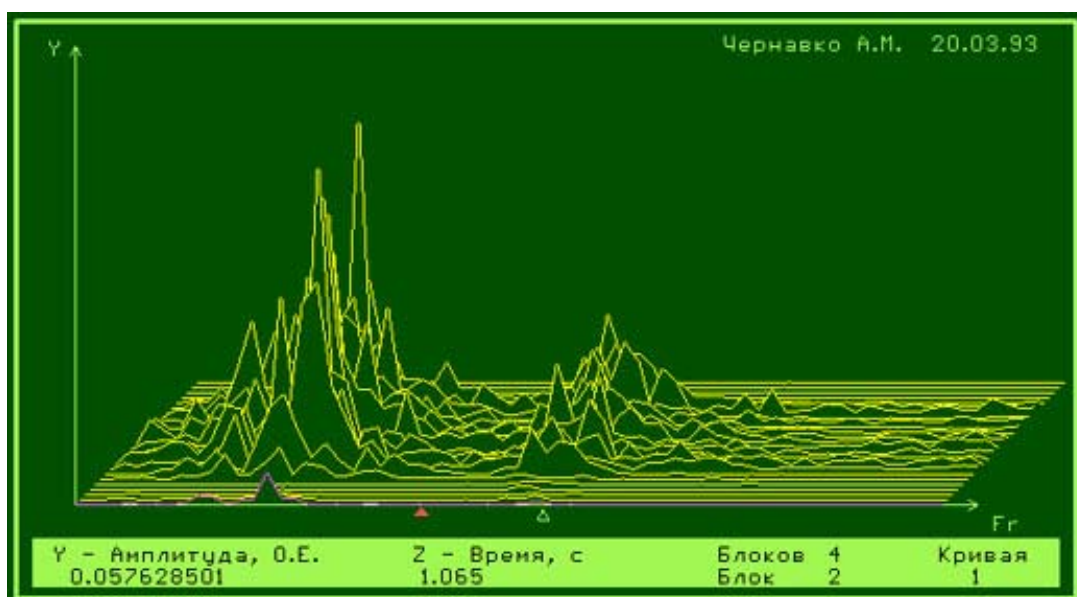


Рис. 18 Паттерн при обструктивных изменениях

Для наиболее наглядного представления особенностей респираторных циклов изменения паттернов дыхания отображаются также в цветовой гамме. При этом, частотный диапазон, характерный для рестриктивных изменений (1,2 – 5,0 кГц) обозначен красным цветом, для обструктивных (5,0 – 12,8 кГц) – синим. Кроме того, на экране дисплея ПК отражается суммарная работа дыхания (нДж) просматриваемого участка, что значительно упрощает оценку респираторного цикла. На рис.19,20,21,22 представлены паттерны при ХПБ, ХОБ, АБА и НБА.

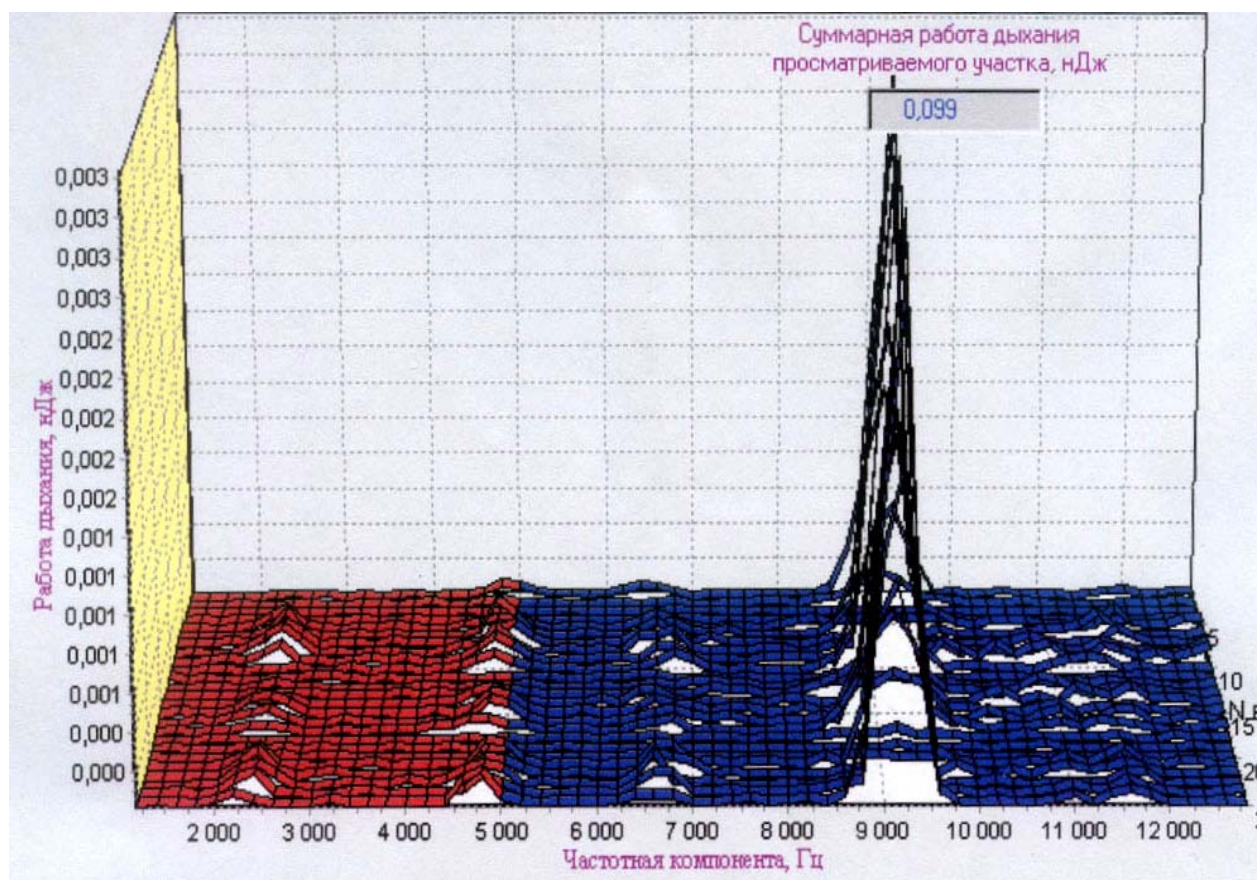


Рис. 19 Паттерн при ХПБ

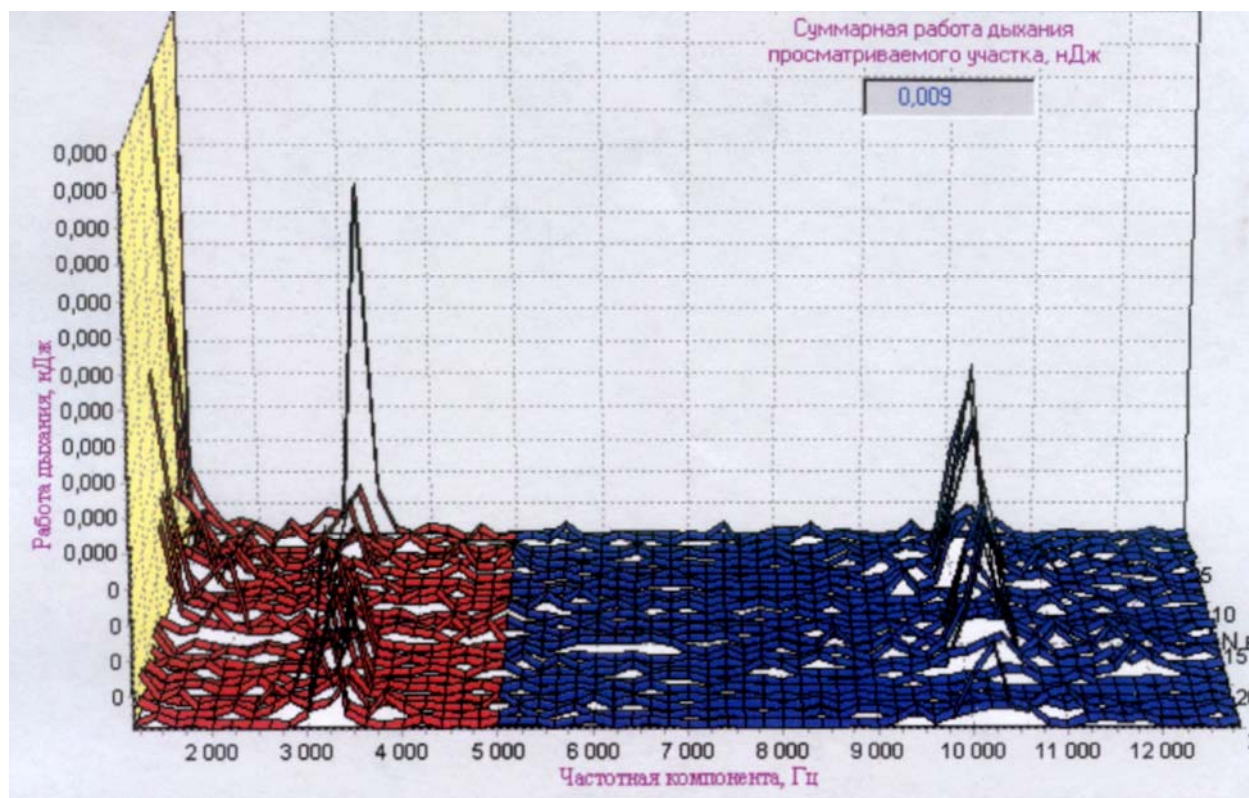


Рис. 20 Паттерн при ХОБ

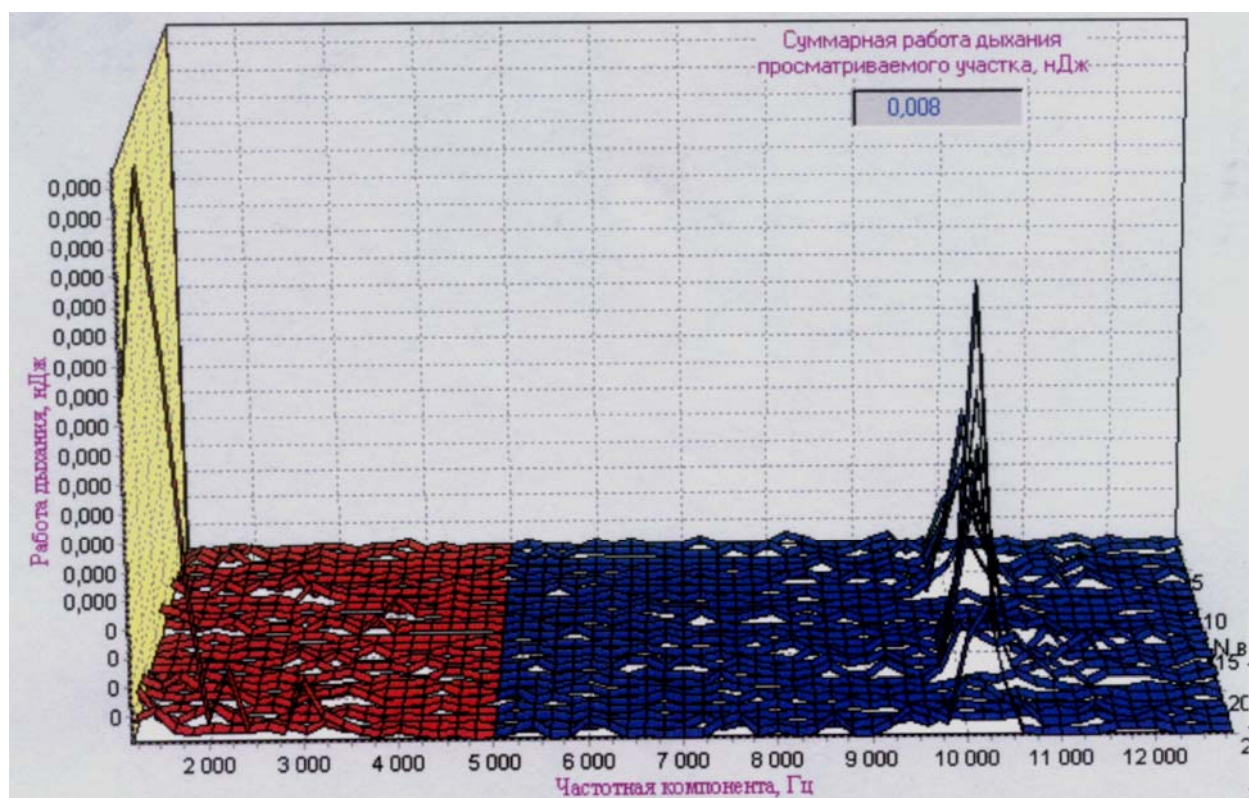


Рис. 21 Паттерн при АБА

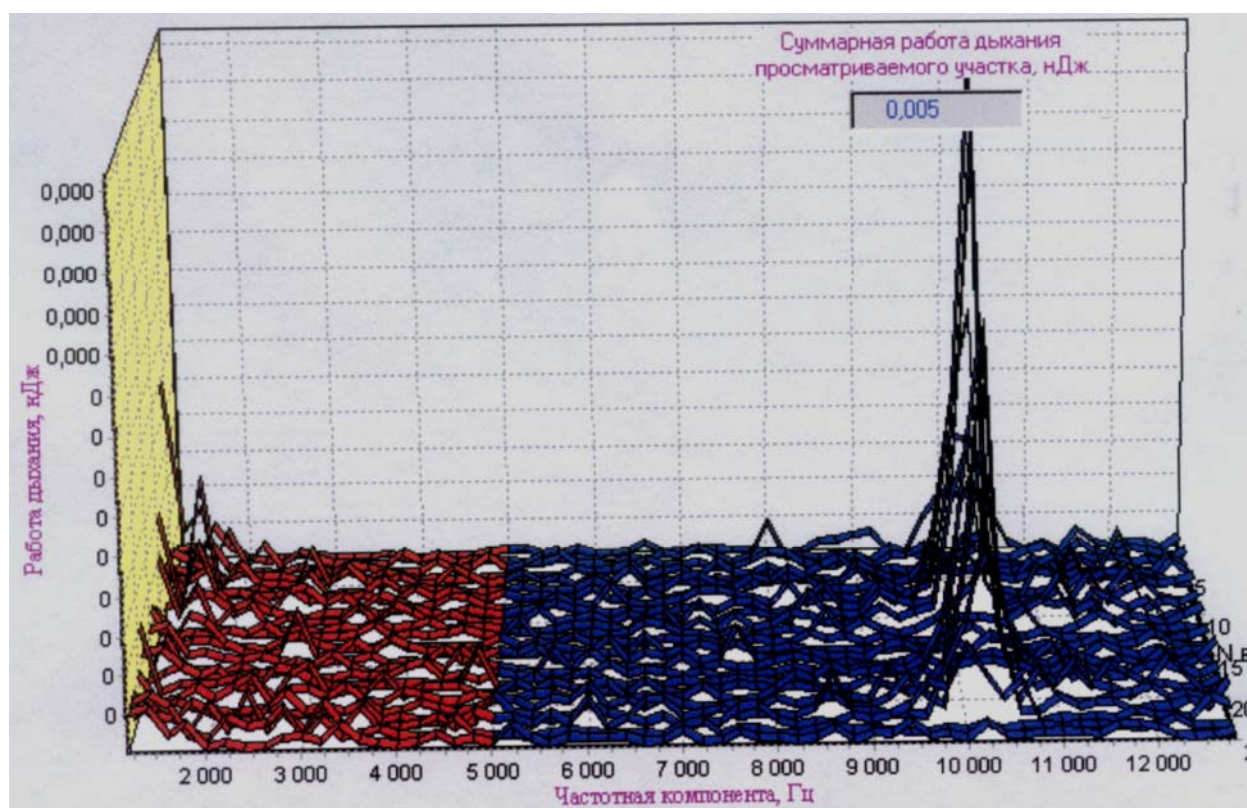


Рис. 22 Паттерн при НБА

4. Результаты офтальмофотографического метода.

Цифровая обработка изображений глазного дна позволяет объективизировать данные кровотока в сосудах глазного дна. Для мониторинга эффективности лечения применялась методика сравнения гистограмм, примененных к оценке глазного дна [117, 118].

Сетчатка (как и конъюнктива) относятся к тем немногим структурам организма, в которых мы имеем возможность непосредственно наблюдать и фотографировать движения крови в микрососудах и их изменения. Только благодаря осмотру глазного дна и информации о состояниях сосудов сетчатки и сосудистой оболочки глаза можно визуально оценить состояние микроциркуляции. Системные нарушения микроциркуляции в организме в целом были визуализированы на глазном дне.

«Микрососудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается трансапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни гомеостаз» [123]. Микроциркуляция обеспечивает доставку клеткам кислорода, энергетических и пластических субстратов,

биологически активных веществ (гормонов, медиаторов, антител) и удаление из тканей продуктов метаболизма. Таким образом, знание состояния микроциркуляции у данного конкретного пациента представляется очень важным при широком спектре общей патологии. Важным представляется контроль за мониторингом лечения как при глазной, так и при общей патологии, проявляющейся микроциркуляторными нарушениями.

Методы обследования сосудов глаза позволяют оценить наличие деструктивных изменений стенок микрососудов, внутрисосудистых нарушений (гемодинамических – изменение скорости кровотока, реологических – агрегация эритроцитов, сдаж, стаз), а также нарушений проницаемости сосудистой стенки – микрогеморрагии, периваскулярный отек, экссудация. Широкое распространение артериальной гипертензии, атеросклероза и сахарного диабета, излечить которые практически не представляется возможным, приводит к поражению сосудов дна глаза и к ишемии. Ишемия – это симптом нарушения микроциркуляции.

Патология глазного дна у пациентов с диагнозом пылевой бронхит от воздействия угольно-породной пыли включала сосудистую патологию (100% случаев), макулярную патологию (67% случаев) и патологию диска зрительного нерва (10 %).

Сосудистая патология глазного дна выражалась в изменениях сосудов по атеросклеротическому и гипертоническому типу, но при этом наблюдались участки пролиферативного процесса между сосудистой стенкой артерии и задней гиалоидной мембраной стекловидного тела с формированием сосудистых петель. При осмотре: артериолы неравномерного калибра, сужены, мелкие резко извиты, в просвете артериол просматриваются желтовато-белые отложения (холестериновые эмболы), усилен рефлекс артериол, часты патологические артерио-венозные перекресты, бледный фон глазного дна, свидетельствующий об атрофии хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки глаза. Со стороны вен характерным признаком при пылевом бронхите отмечалось расширение основных ветвей центральной вены сетчатки различной степени, венозный стаз, венозная гиперемия, неравномерность калибра вен и резкая их извитость. Венозное полнокровие у некоторых пациентов было настолько выраженным, что имели место сегментарные расширения вен и участки утолщения их в виде муфт.

Однако подобные нарушения в артериальной и венозной циркуляции не приводили к серьезным осложнениям у данной группы больных, к таким как образование кровоизлияний и отложение

экссудата между нервными волокнами сетчатки. Описанные выше микроциркуляторные нарушения вызвали снижение макулярной перфузии различной степени выраженности и нарушение кровообращения в системе диска зрительного нерва, что в свою очередь привело к развитию центральной хориоретинальной дистрофии макулярной зоны и передней ишемической нейрооптинопатии. Эти изменения послужили причиной снижения остроты зрения.

Глазное дно фотографировалось до лечения и после проведенного лечения. Для мониторинга эффективности лечения применялась методика сравнения гистограмм, примененных к главному дну.

На рис. 23 представлено нормальное глазное дно и форма гистограмм на красный, зеленый, синий цвета и на яркость, присущая нормальному главному дну.

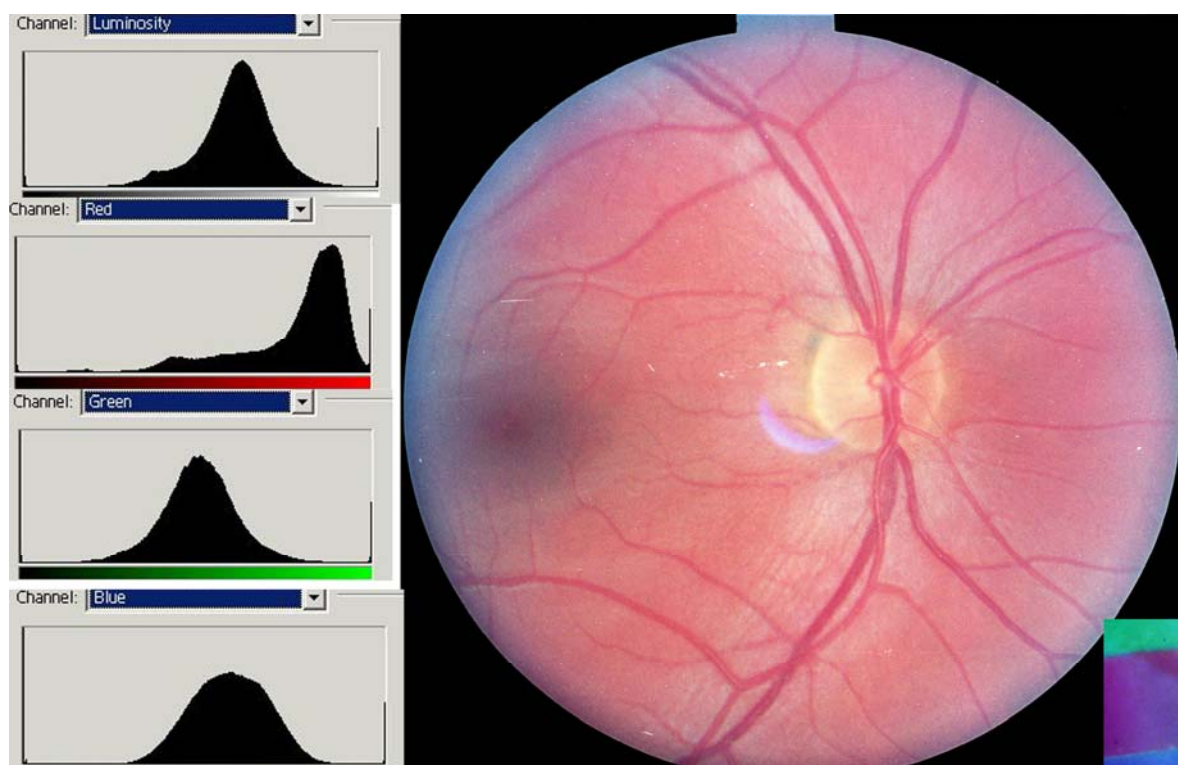


Рис. 23. Форма гистограмм, присущая нормальному главному дну.

Глазное дно фотографировалось вместе с цветовым маркером (для исключения погрешности фотографирования) до лечения и после лечения. Фундус-фотография обрабатывалась с помощью специальной компьютерной программы, исключающей черные точки не участвующие в изображении и выводящей гистограммы на яркость, красный, зеленый и синий цвета.

Частота поражения органа зрения при ХПБ, ХОБ и БА представлены на рис.24.

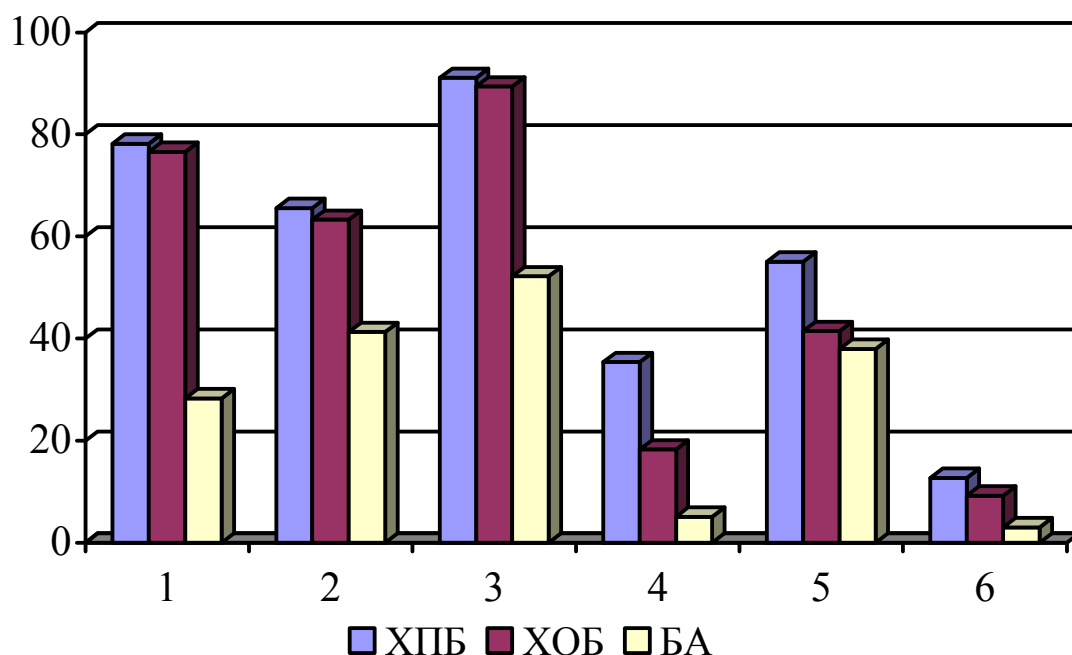


Рис.24 Поражение органа зрения при заболеваниях органа зрения
1 – конъюктива, 2 – радужка, 3 – сетчатка, 4 – роговица, 5 – хрусталик, 6 – стекловидное тело

Патология глазного дна у пациентов с диагнозом ХПБ и ХОБ включала сосудистую патологию (100% случаев), макулярную патологию (97% случаев) и патологию диска зрительного нерва (10%). При ХПБ и ХОБ преобладает венозный застой и венозная гиперемия, при БА сосудистая патология выявлена в 74% и проявляется сладж-эффектом (проницаемость сосудистой стенки) в период обострения заболевания в 25% и макулярной патологией в 38% случаев. Увеличение количества сосудистой патологии при ХОБ и ХПБ обусловлено более стойкими выраженными вентиляционными нарушениями.

У больных с ХОБ и ХПБ выявлен неспецифический глазной синдром, который характеризуется изменениями в сосудистой системе конъюнктивы, радужки, сетчатки, зрительного нерва, хориоидеи – микроциркуляторного характера; в оптических бессосудистых структурах глаза – в роговице, хрусталике, в стекловидном теле. Наиболее существенными патоморфологическими изменениями являлись: отек, дистрофия и сосудистые расстройства, однако они носили неспецифический характер. При БА у молодых пациентов выявлено нарушение сосудистой проницаемости и отек макулярной зоны.

Структура микроциркуляторных нарушений глазного дна при ХПБ, ХОБ и БА представлена в табл. 25.

Таблица 25

**Структура микроциркуляторных изменений глазного дна
при ХПБ, ХОБ и БА (в % по группам)**

Показатели	Группы больных					
	ХПБ (n = 39)		ХОБ (n = 35)		БА (n = 53)	
	n	%	n	%	n	%
1. Сосудистая патология:						
– венозный застой	37	94,8	33	94,3	2	3,8
– ангиоспазм	11	28,2	9	25,7	–	–
– уплотнение, неравномерность стенок артерий и артериол	31	79,5	28	80	28	52,8
– сладж-симптом	–	–	–	–	13	24,5
2. Макулодистрофия	37	94,8	34	97,1	26	49,1
3. Поражение зрительного нерва ишемического характера	24	61,5	15	42,9	1	1,9

5. Системные взаимодействия между концентрациями МЭ в моче и крови, степенью тяжести заболевания, эффективностью лечения заболеваний органов дыхания, в том числе профессиональной этиологии.

В результате математической обработки установлено, что дыхательный тренинг БОС на первой стадии болезни не влияет на изменение концентрации МЭ ($\alpha = 0,6-0,7$), на второй и третьей стадии влияет очень сильно ($\alpha = 0,001$). Однако, разброс значений МЭ в крови и моче на конечных стадиях заболевания в зависимости от способа проводимого лечения сопоставим с $K_{МЭ}$ контрольной группы.

При проведении факторного анализа за положительный результат принимается приближение факторной структуры пациентов основной группы к структуре практически здоровых пациентов контрольной группы. Оценка изменений факторных структур проведена по первому (главному) фактору (Ф1) (Приложение 3). При проведении факторного анализа установлено, что Ф1 управляет

- в стадии обострения заболевания

в А группе больных ХПБ – Ni, Cr, Fe, в В группе – Cr, отчасти Ni, Zn
в А группе больных ХОБ – Mn, Cu, в группе В – Zn, Ni, отчасти Cu, Cr

в А группе больных АБА – Cu, отчасти Fe, Ni; в группе В – Mn, Cu, отчасти Zn

в А группе больных НБА – Fe, Cr, Ni отчасти Zn, в группе В – Mn, Cu, отчасти Zn

- *на 7-8 день заболевания*

в А группе больных ХПБ – Ni, Mn, в В группе – Fe, Cr

в А группе больных ХОБ – Mn, Cu, Zn, в группе В – Cu, Fe, отчасти Zn

в А группе больных АБА – Mn, Fe, Ni, отчасти Cu, в группе В – Ni, Cr, отчасти Zn

в А группе больных НБА – Cu, Zn, Cr, отчасти Fe, в группе В – Zn, отчасти Cu, Mn, Fe

- *в стадии ремиссии заболевания*

в А группе больных ХПБ – Mn, Cu, в В группе – Zn, Cu < Ni

в А группе больных ХОБ – Ni, Cr, в группе В – Cu, Zn, отчасти Fe, причем сменился знак

в А группе больных АБА – Mn, Cu, отчасти Zn, в группе В – Zn, Cu, отчасти Fe и Cr

в А группе больных НБА – Fe, Ni, Zn, Cr, в группе В – Cr, Fe, Ni.

При сравнении разных стадий заболевания у больных ХОБ между сравнительной и основной группой достоверных отличий изменений ОФВ₁ и К_{МЭ} в крови и моче выявлено не было. Однако, при сравнении К_{МЭ} в моче с контрольной группой установлены разные степени отличия, в том числе и достоверные для основной и сравнительной групп.

Факторная структура К_{МЭ} больных ХПБ, ХОБ и БА по Ф1 в зависимости от способа проводимого лечения выглядит следующим образом:

- *в стадию обострения заболевания*

при ХПБ – по значимости нагрузок группы А и В близки

при ХОБ в группе В у больных с ХОБ значимы Mn, Cu

при АБА в группе В более четкая фазовая структура, отличие по присутствию Fe, в группе А присутствует Fe

при НБА по составу нагрузок обе группы близки, однако в группе А доминирует Fe

- *на 7–8 день болезни*

при ХПБ в группе В возрастает нагрузка по Zn

при ХОБ в группе В значимо содержание Mn, а в группе А – Fe

при АБА в группе А значительно более четкая структура, разнонаправленность нагрузок по Mn и Cr между группами

при НБА нагрузки по всем МЭ противоположны по знакам

- *в стадию ремиссии заболевания*

В группах ХПБ, АБА и НБА – по составу нагрузок обе группы приблизились к практически здоровым, а при ХОБ факторная структура значительно отличается от контрольной группы. При ХПБ и НБА в группе В значим Zn. Выявлена разнонаправленность нагрузки при ХОБ по Ni, Cr, при АБА – по Zn, Mn и Fe.

6. Системная оценка эффективности БОС в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий

Дыхательная гимнастика, как один из вариантов немедикаментозного лечения преследует цель повысить функциональные возможности дыхательного аппарата больного. При оценке эффективности данного метода необходимо учитывать сложные межсистемные взаимоотношения в организме больных [26].

Системный анализ эффективности БОС-тренинга проводился с использованием КДК “Паттерн” и исследованием микроциркуляции сосудов глазного дна.

В качестве интегрального количественного параметра для оценки динамики заболевания был использован параметр КДК “Паттерн” – *работа дыхания*. Изображение графика выводилось на дисплей. На рис. 26,27,28 отражена динамика работы дыхания в начале (1 сеанс) и на десятом сеансе БОС-тренинга у больного с ХПБ 56 лет. При этом, на рис.24 помимо динамики работы дыхания отражен результат бронходилатационного теста с беродуалом, проведенный в конце комплексной терапии.



Рис. 26. Динамика бронхофонографических показателей (работы)

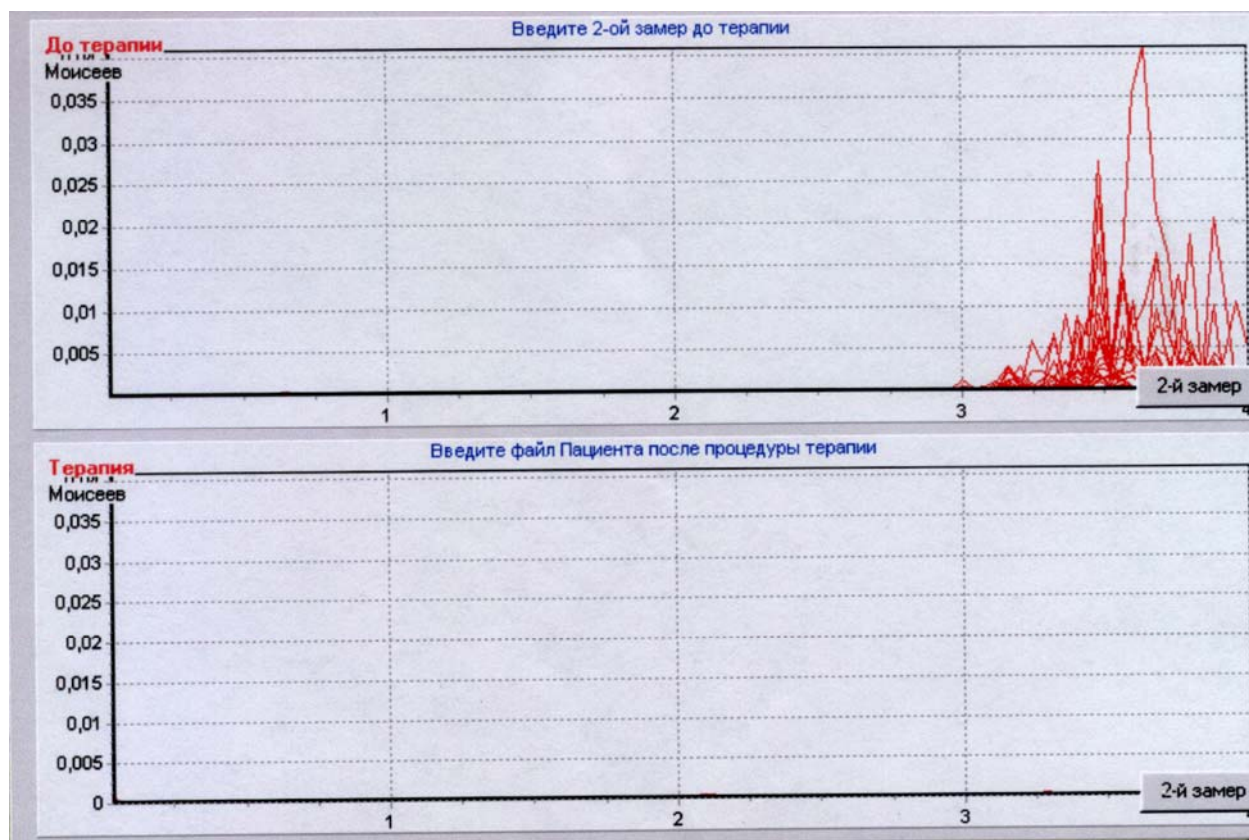


Рис.27 Динамика рестриктивных изменений на фоне терапии с БОС

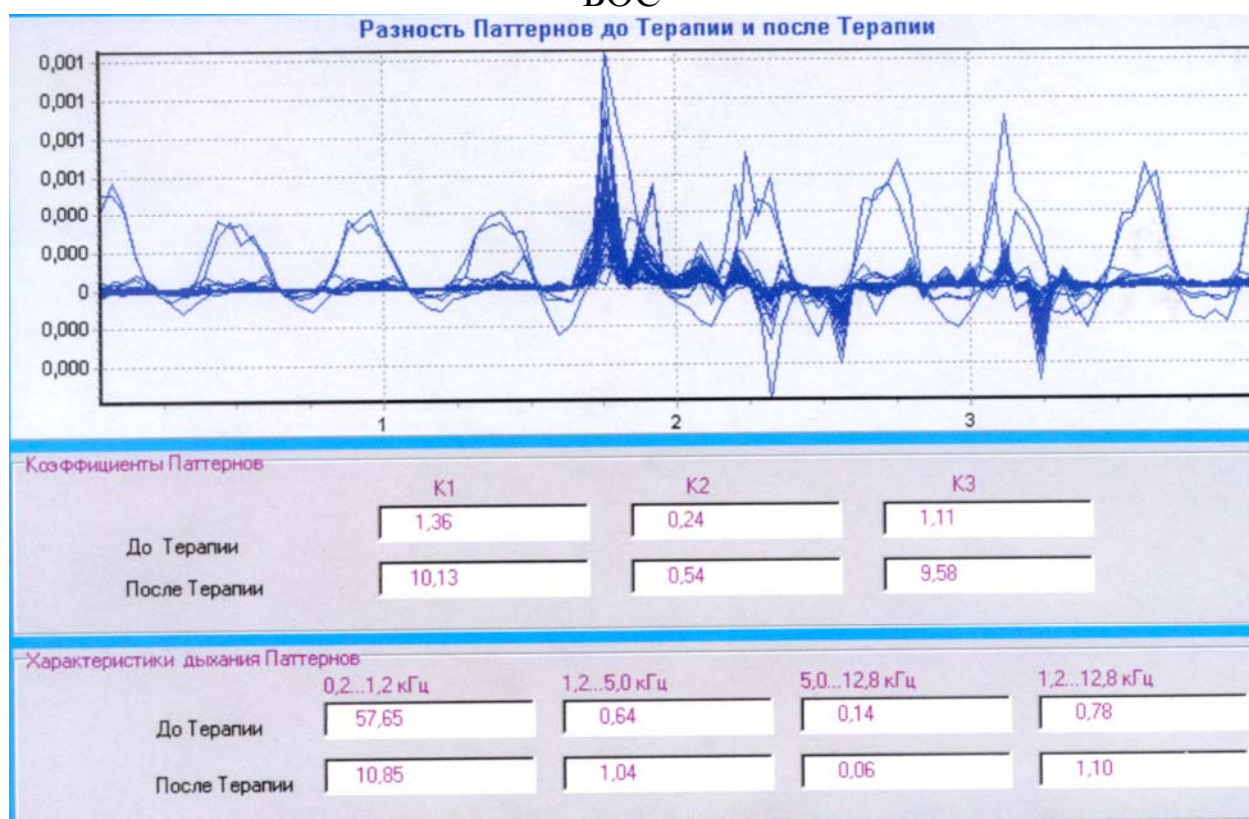


Рис. 28 Динамика обструктивных изменений на фоне терапии с БОС

Полученные результаты достоверно отражают эффективность проводимого метода лечения у больных с ХПБ в 75% случаев, при ХОБ – в 78%, при БА – в 97% случаев.

Значения показателей суммарной работы дыхания на фоне основной (группа В) и сочетанной (группа А) терапии представлена в табл. 45.

Таблица 45

Показатели работы дыхания на фоне основной и сочетанной терапии, нДж ($M \pm m$)

Диагноз	Стадии течения заболевания	Группа А			Группа В		
		Частотный диапазон, кГц			Частотный диапазон, кГц		
		1,2 – 5,0	5,0 – 12,8	1,2 – 12,8	1,2 – 5,0	5,0 – 12,8	1,2 – 12,8
ХПБ	1	2,01±2,75	0,84±0,48	2,58±3,23	2,62±1,28	0,46±0,19	3,08±1,17
	2	1,36±0,55	0,79±0,44	2,15±0,99	1,55±0,72	0,11±0,06	1,64±0,78
	3	0,94±0,29	0,7±0,57	1,6±0,86	1,55±0,29	0,09±0,05	1,64±0,34
ХОБ	1	2,36±1,24	0,08±0,03	2,44±1,27	2,87±16,3	0,22±0,12	3,09±16,42
	2	2,14±0,6	0,04±0,035	2,18±0,635	2,68±1,3	0,18±0,07	2,86±1,37
	3	1,06±0,45	0,078±0,09	1,13±0,46	1,56±1,04	0,15±0,06	1,71±1,1
АБА	1	4,36±1,97	0,62±0,022	4,98±1,99	4,76±1,42	1,2±0,73	5,96±2,15
	2	2,07±0,59	0,21±0,15	2,28±0,74	2,74±0,89	0,91±0,55	3,65±1,44
	3	0,3±0,089	0,12±0,07	0,42±0,15	0,18±0,04	0,28±0,01	0,46±0,05
НБА	1	5,76±0,34	0,076±0,03	5,84±0,37	8,16±1,74	0,072±0,004	8,23±1,74
	2	4,5±0,28	0,05±0,023	4,55±0,303	5,06±0,09	0,062±0,01	5,12±0,1
	3	0,1±0,009	0,046±0,005	0,14±0,014	0,13±0,02	0,02±0,003	0,15±0,023

Динамика суммарной работы дыхания на фоне основной и сочетанной терапии при ХПБ, ХОБ и БА отражена на рис. 29. Отличия показателей на 2 – 3 стадиях заболевания являются достоверными ($p < 0,05$).

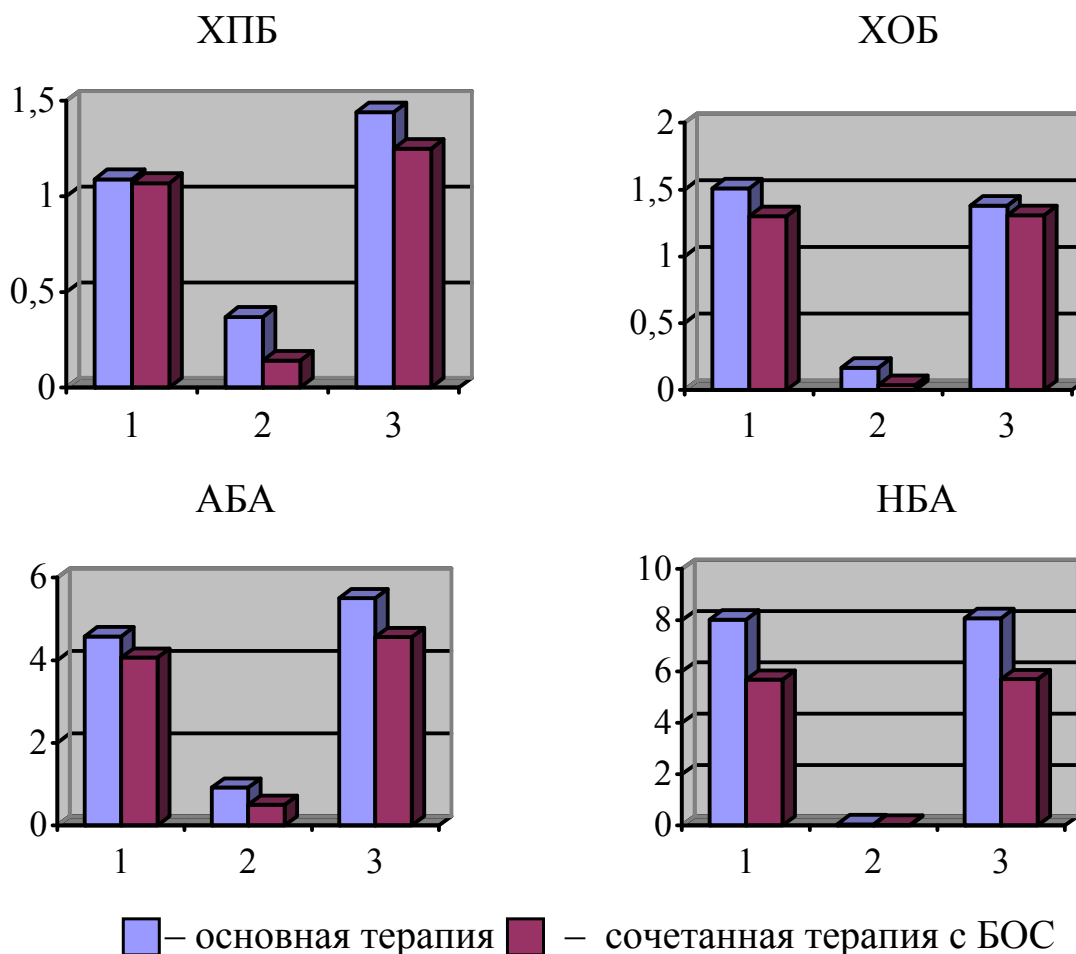


Рис. 29 Динамика работы дыхания на фоне основной и сочетанной терапии при ХПБ, ХОБ и БА: 1 – частотный диапазон 1,2 - 5,0 кГц, 2 – частотный диапазон 5,0 - 12,8 кГц, 3 – частотный диапазон 1,2 - 12,8 кГц.

Изменение *микроциркуляции* глаза отражают проявления общей сосудистой патологии, что характеризует системность проявлений. Нарушения микроциркуляции в организме в целом были визуализированы на глазном дне и позволяют оценить наличие деструктивных изменений стенок микрососудов, внутрисосудистых нарушений (гемодинамических – изменение скорости кровотока, реологических – агрегация эритроцитов, сладж, стаз), а также нарушений проницаемости сосудистой стенки – микрогеморрагии, периваскулярный отек, экссудация.

Сосудистая патология глазного дна до лечения при ХПБ и ХОБ выражалась в изменениях сосудов по атеросклеротическому и гипертоническому типу, но при этом наблюдались участки пролиферативного процесса между сосудистой стенкой артерии и задней гиаловидной мембраной стекловидного тела с формированием сосудистых петель.

На фоне терапии БОС при БА отек макулярной зоны уменьшается, рассасывается. При ХОБ и ХПБ сосудистые изменения

визуально не изменяются. При применении методики сравнения гистограмм отмечается сдвиг гистограммы в нормальную сторону, что свидетельствует об улучшении микроциркуляции в сосудах глазного дна на фоне сочетанной терапии и косвенно подтверждает улучшение микроциркуляции во всем организме.

На рис. 30 глазное дно пациента с хроническим пылевым бронхитом слева – до лечения, справа – после лечения. У пациента атеросклеротическое поражение сосудов, патологические артерио-венозные перекресты, расширение основных ветвей центральной вены сетчатки, диссоциация пигмента в макулярной зоне, очажки депигментации в парамакулярной и эпипапиллярной областях. Все гистограммы до лечения имеют аномальный пик в темной области. Форма гистограмм не имеет плотности, присущей норме, в соответствующем канале. Гистограммы во всех каналах свидетельствуют о наличии грубых микроциркуляторных нарушений, не характерных для нормального глазного дна. На фундус-фотографии после лечения визуально не видно никаких изменений, только несколько более розовый фон глазного дна. Гистограммы резко изменили свою форму в сторону увеличения плотности во всех каналах. Однако форма гистограмм аномальная, во всех каналах гистограммы имеют нехарактерные перепады яркости и неравномерную плотность, что выражается в наличии пиков и провалов. Площадь гистограмм соответственно больше, чем следовало ожидать. Следовательно можно сделать вывод о недостаточном лечении, или об его неэффективности.

На рис. 31 пациент с диагнозом хронический бронхит. Офтальмологические проявления выражаются в ангиопатии атеросклеротического характера, побледнение и нечеткость границ диска зрительного нерва, четкий рисунок нервных волокон по нижневисочной сосудистой аркаде, свидетельствующий об их атрофии в следствие передней ишемической нейрооптикопатии. Слева – фундус-фотография и гистограммы до лечения, справа – после лечения. Фундус-фотографии до и после лечения ничем не отличаются. Сравнение гистограмм показывает, что в обоих случаях они имеют форму, не присущую нормальной. Но после лечения гистограммы незначительно сдвинулись в сторону нормы.

На рис. 32 фрагмент глазного дна (диск зрительного нерва и сосудистый пучок) при бронхиальной астме. На глазном дне ангиопатия в виде сужения артериол и расширения вен, бледный фон глазного дна, не характерный для молодого возраста, а также выраженные рефлекс по ходу сосудов (полосы сопровождения),

свидетельствующие о возможной проницаемости сосудистой стенки. Гистограммы, примененные к главному дну имеют аномальную форму как до лечения, так и после, что свидетельствует о стойких нарушениях микроциркуляции.

На рис. 33 глазное дно при бронхиальной астме у 22-летнего пациента. Ангиопатия глазного дна выражается в резком расширении и неравномерности вен, в сужении, извитости и неравномерности артерий, а также в патологии макулярной области, проявившейся начальной хориоретинальной дистрофией. Гистограммы справа, характеризующие глазное дно после лечения в большинстве своем изменили форму в сторону нормального распределения, кроме гистограммы на красный цвет, форма которой осталась аномальной.

На рис. 34 глазное дно при бронхиальной астме тяжелого течения проявилось отеком макулярной зоны на глазном дне обоих глаз. Гистограммы остаются аномальными на красный и синий цвета.

Таким образом, метод сравнения гистограмм, реализованный в результате компьютерной обработки изображений глазного дна, позволяет уловить ранние, едва уловимые признаки изменений микроциркуляции у пациентов с различной патологией органов дыхания.

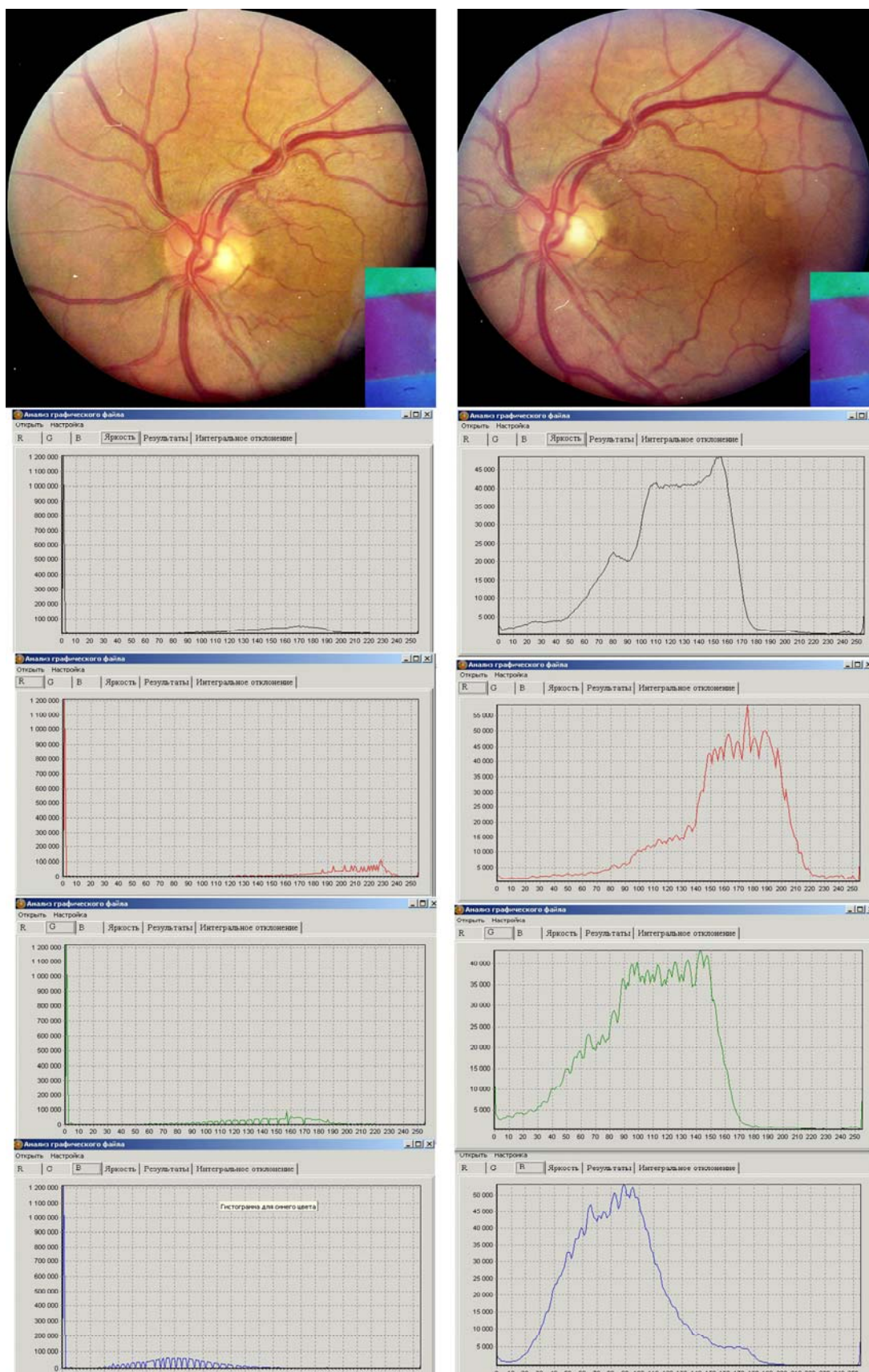


Рис. 30 Глазное дно при пылевом бронхите
Оценка нарушений микроциркуляции методом сравнения
гистограмм

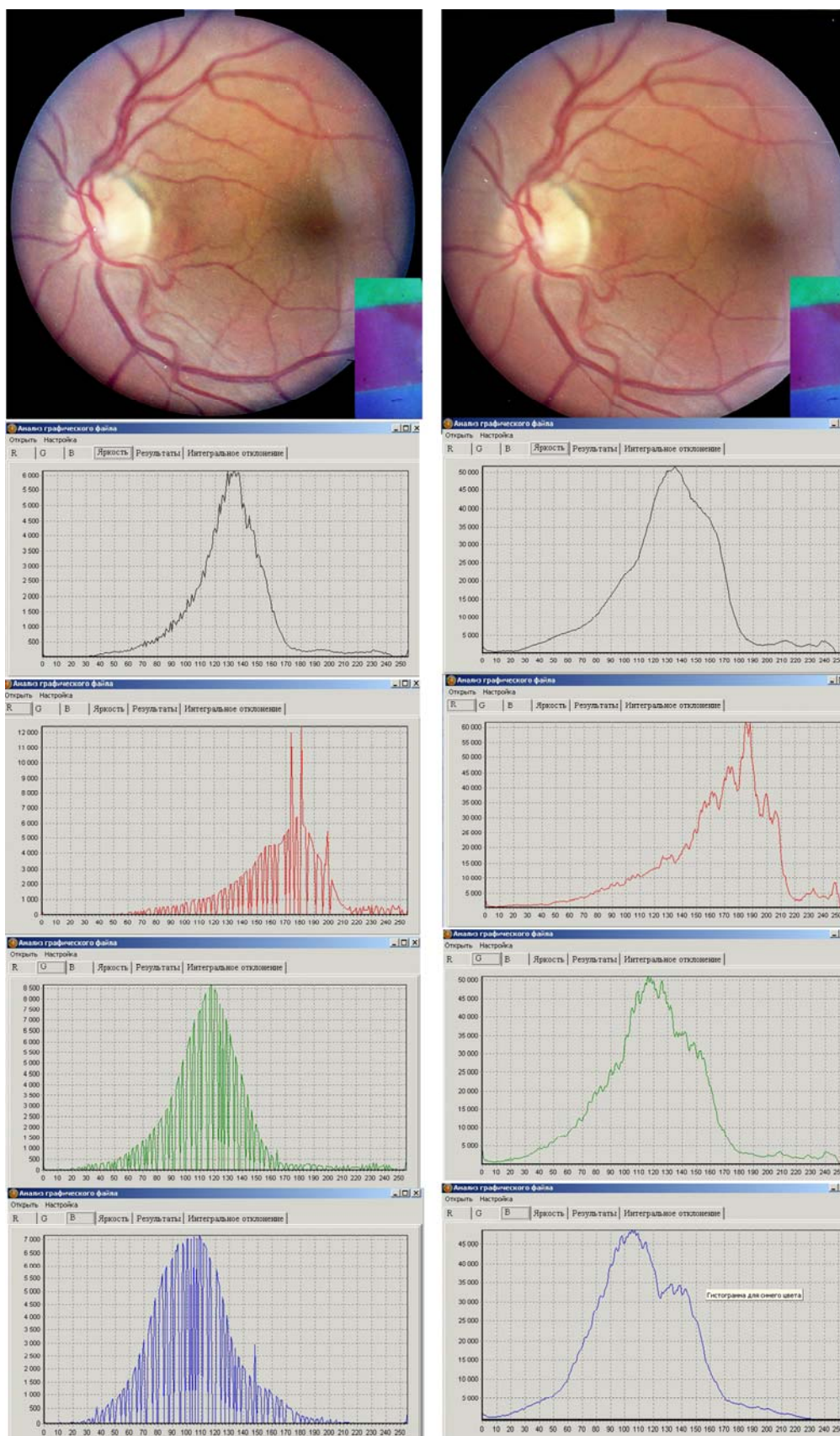


Рис. 31 Глазное дно при хроническом бронхите
Оценка нарушений микроциркуляции методом сравнения
гистограмм

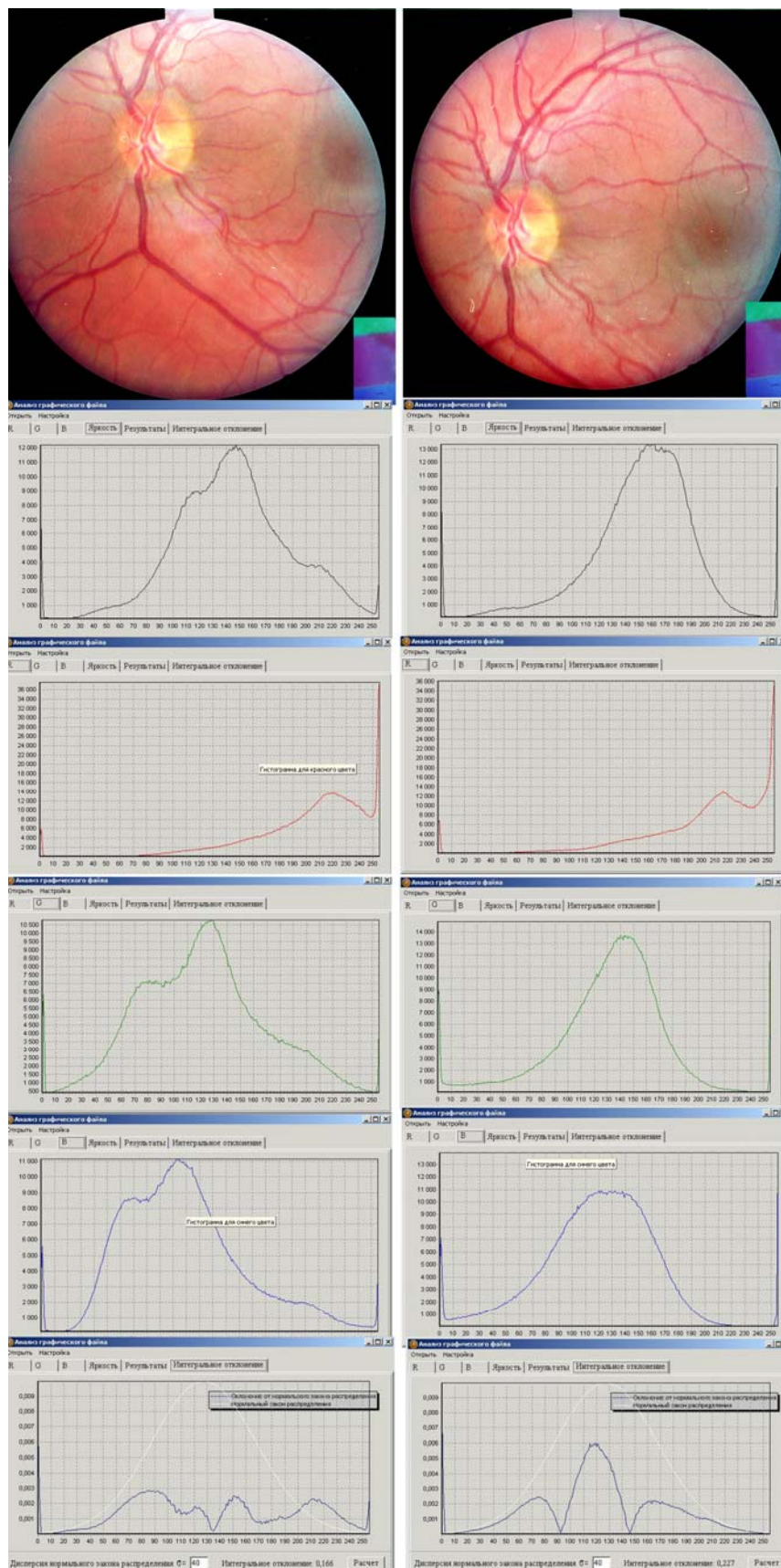


Рис. 33 Глазное дно при бронхиальной астме
Оценка нарушений микроциркуляции методом сравнения
гистограмм

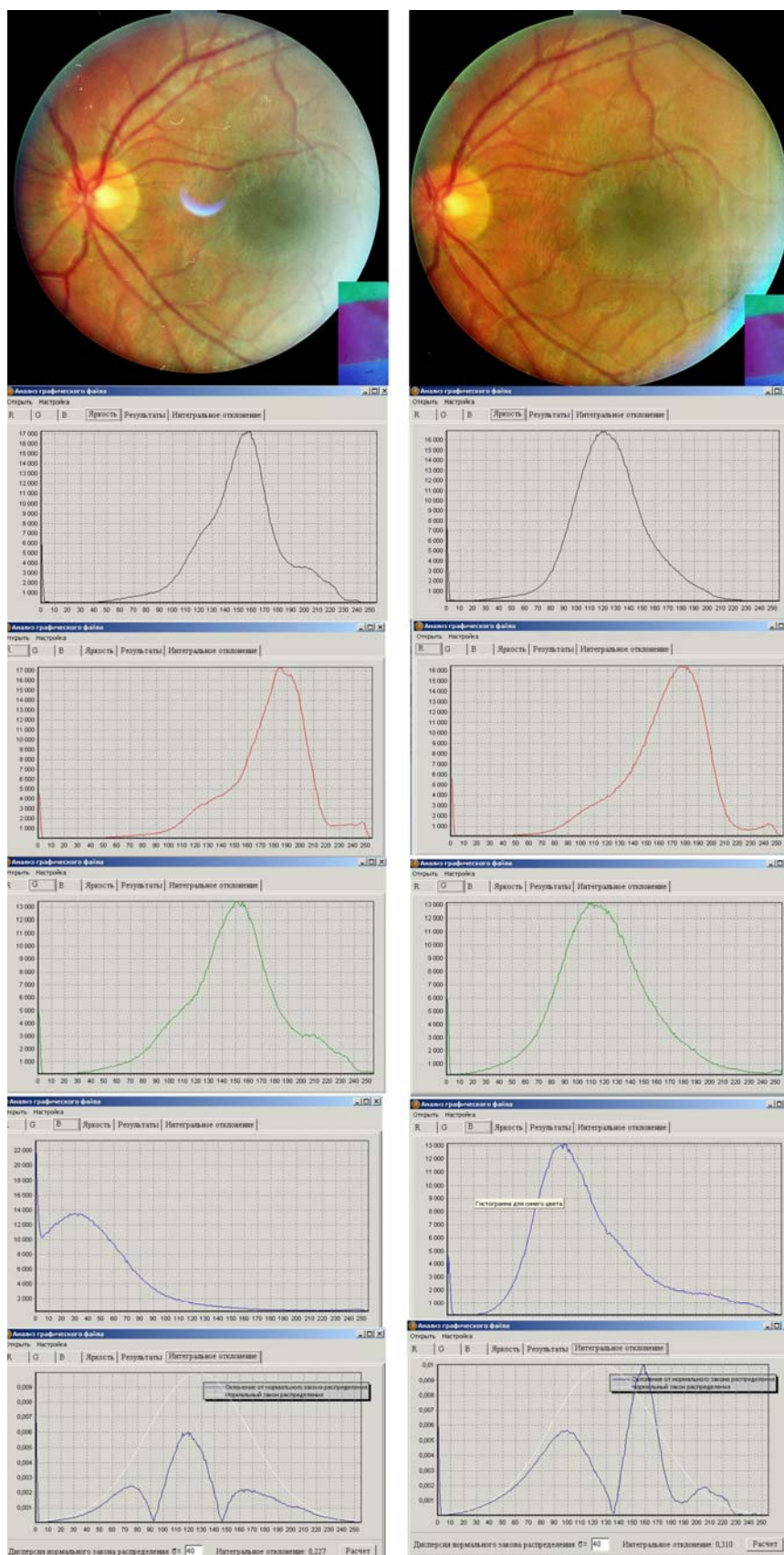


Рис. 34 Глазное дно при бронхиальной астме
Оценка нарушений микроциркуляции методом сравнения
гистограмм

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмеченный в XXI веке рост заболеваемости органов дыхания, занимающих в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности первое место, а среди причин смертности – четвертое, является актуальной медико-социальной проблемой.

Среди больных хроническими обструктивными болезнями легких около 6% мужчин и 3% женщин болеют хроническим обструктивным бронхитом. Среди профессиональных болезней хронический пылевой бронхит встречается в 12%–85% случаев.

Отмеченный за последнее десятилетие в России рост ПЗ, в том числе среди шахтеров, когда среди причин смертности на третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний вышли заболевания органов дыхания, вызван целым рядом причин. Основными из них являются следующие.

Вследствие недостаточности финансирования значительно ослаблен контроль соответствующих служб за состоянием воздушной среды рабочих зон, в результате чего уровни концентраций угольно-породной пыли устойчиво превышают ПДК в несколько раз. При этом следует отметить, что нормативные значения ПДК, определенные на основании пороговой концепции, являются завышенными и не обеспечивают расчетный стаж работы шахтеров в 25 лет.

В результате обследования ряда шахт Подмосковского угольного бассейна выявлено фактическое отсутствие системы ПМО, ранее успешно действующей на территории страны. В настоящее время работодателю выгоднее нанять нового работника, чем финансировать профилактические мероприятия.

К вышесказанному добавляется и чисто диагностический фактор: недостаточная эффективность методов ранней диагностики ПЗ, в частности, ХПБ.

Неблагоприятные экологические условия приводят к нарушению защитно-компенсаторных систем и гомеостаза в организме. Дисбаланс микроэлементов (МЭ) у человека может быть одним из проявлений нарушения гомеостаза.

Таким образом, перед медициной встали серьезные проблемы, требующие для своего решения комплексного подхода при оценке эффективности диагностики и проводимой терапии.

Результаты настоящей работы основываются на анализе состояния здоровья шахтеров, страдающих пылевым бронхитом и определения у данной категории и у практически здоровых лиц $K_{МЭ}$ в моче как биологического маркера патологического действия угольно-

породной пыли на организм рабочего с целью разработки моделей диагностики, прогнозирования и профилактики ранних стадий заболевания. Помимо этого был проведен анализ результатов замеров концентрации угольно-породной пыли с целью уточнения значений ПДК на основе линейной концепции.

Было проведено углубленное клиническое обследование 55 шахтеров с различным стажем работы и 52 практически здоровых лиц. При обследовании проводили сбор анамнеза и общепринятое диагностическое обследование: объективное обследование, рентгеноскопию, спирометрию, бронхоскопию и гистологию.

С целью верификации взаимосвязи степени заболевания ХПБ концентрации МЭ в моче проводили определение концентрации в моче металлов переменной валентности (Fe, Cr, Mn и Ni). Проанализировав полученные данные, было установлено, что в зависимости от степени заболевания (стажа работы), концентрация указанных металлов в моче закономерно изменяется, проходя стадии кумуляции и элиминации. Данное обстоятельство нашло полное объяснение особенностями механизма патогенеза ХПБ [17].

На определенной стадии заболевания (I стадия ХПБ) металлы переменной валентности, восстанавливаясь в низкие формы валентности, с одной стороны способствуют выработке в организме свободных радикалов, оказывающих пагубное влияние на легочную систему. С другой стороны металлы низкой формы валентности кумулируются в организме, в результате чего их концентрация в моче закономерно уменьшается во времени. Данный факт был установлен впервые и позволил на его основе с учетом динамики изменения функции маркера – показателя бронхиальной проводимости (ОФВ₁) разработать математические модели диагностики и прогнозирования ранних стадий ХПБ, в результате чего точность диагностики увеличилась более чем в 2 раза.

Используя результаты замеров $K_{МЭ}$ в моче, была разработана модель ПМО с оптимальными с экономической точки зрения, режимами: периодичностью проведения профилактик и их глубиной. Были определены граничные значения $K_{МЭ}$ в моче, позволяющие идентифицировать проверяемых по 3 группам: практически здоровые, группа риска и больные ХПБ. Произведенные расчеты показали, что при использовании предложенной системы ПМО с оптимальными режимами годовой экономический эффект только для одного медицинского учреждения МУЗ МСЧ №5 г. Тулы составит более 30 тыс. руб.

Исследование оценки ПДК угольно-породной пыли на основе линейной концепции по изменениям концентрации пыли в воздухе рабочей зоны в течение длительных сроков воздействия на организм шахтера позволило определить безопасные для здоровья значения ПДК при определенном заданном стаже работы.

Неблагоприятные экологические условия приводят к нарушению защитно-компенсаторных систем и гомеостаза в организме. Дисбаланс микроэлементов (МЭ) у человека может быть одним из проявлений нарушения гомеостаза.

Результаты настоящей работы основываются на комплексном анализе изменений МЭ состава в организме больных с заболеваниями органов дыхания, одновременно с показателями функции внешнего дыхания и микроциркуляции крови на фоне базовой восстановительной терапии, сочетающейся с проведением дыхательной гимнастики с биологически обратной связью – как одного из немедикаментозных способов лечебно-восстановительных мероприятий при ХПБ, ХОБ и БА.

Было проведено комплексное обследование 127 человек отделений профпатологии и пульмонологии с диагнозами ХПБ, ХОБ и БА и 70 практически здоровых лиц. При обследовании проводили общеклинические и диагностические методы исследования.

С целью изучения системной значимости микроэлементов в диагностике заболеваний органов дыхания, включая профессиональные, проводились анализ содержания МЭ в моче и крови у больных с патологией органов дыхания в зависимости от стадии течения заболевания в сочетании с исследованием вентиляционной функции органов дыхания и микроциркуляции крови.

По установленным изменениям концентрации МЭ в моче и крови был разработан алгоритм математической оценки эффективности лечебно-восстановительных мероприятий при заболеваниях органов дыхания, позволяющий проводить прогнозирование заболеваний.

Для диагностики вентиляционных и гемодинамических нарушений при ХПБ, ХОБ и БА использованы новые методы бронхофонография и офтальмофотография.

Используя разработанный математический алгоритм, удалось обосновать эффективность дыхательной гимнастики с БОС. Факторный анализ оказался более чувствительным инструментом, который по главному фактору выявляет большие отличия между основной и сравнительной группами. Данный метод применим в условиях специализированных и общетерапевтических отделений стационаров и поликлиник.

Изменение амплитуды кривых в диагностических полях паттерна дыхания при проведении фонобронхографии на КДК “Паттерн” при

базовой и сочетанной терапии явились достоверным диагностическим признаком эффективности применения дыхательного тренинга с биологической обратной связью. Метод бронхофонографии является информативным при контроле эффективности терапии в условиях стационара.

Выявленные микроциркуляторные изменения в сосудах глазного дна у больных ХПБ, ХОБ и БА имеют значение при оценке микроциркуляции.

Способ немедикаментозного лечения оказался эффективным в комплексном лечении больных ХПБ, ХОБ и БА.

В результате проведенного исследования установлена корреляционная зависимость между обобщенным показателем степени заболевания ХПБ (спирометрический показатель $ОФВ_1$) и концентрацией металлов переменной валентности (Fe, Cr, Mn и Ni) в моче, позволяющая осуществлять диагностику заболевания.

Выявлена периодичность изменений концентраций указанных металлов переменной валентности в моче – “кумуляция-элиминация МЭ”, объясняющаяся механизмом патогенеза ХПБ, что дает возможность производить прогнозирование ранних стадий заболевания.

Использование МЭ в качестве биологических маркеров позволяет осуществлять оптимальную с экономической точки зрения стратегию ПМО и сформулировать индивидуальные стратегии наблюдения (группы риска) и лечение.

Уточнение значений ПДК угольно-породной пыли посредством спектрального анализа изменений ее концентрации в рабочей зоне дает возможность использовать линейную концепцию ПДК и обеспечить заданный безопасный стаж работы шахтеров.

Количественный анализ содержания МЭ у больных хроническим пылевым бронхитом выявил динамику изменений $K_{МЭ}$ по стадиям заболевания проявлялась в повышении содержания Fe к 3 стадии, пиком содержания Cu, Ni во 2 стадии, некоторым снижением Cr (без динамики на 2 и – 3 стадиях) и появлением Mn с тенденцией к увеличению содержания со 2 стадии при относительном превышении ПДУ по всем указанным МЭ. Динамика Zn характеризуется тенденцией к увеличению к 3 стадии при сохраняющемся значении показателя ниже ПДУ на всех стадиях заболевания.

В моче при ХПБ показатели всех МЭ превышают значения ПДУ с преобладанием Mn, Ni, Cu и Fe.

При ХОБ в крови выявлено повышенное содержания по Cu, Ni и Cr на всех стадиях заболевания с тенденцией к снижению Cu,

некоторым уменьшением Ni на 2 стадии заболевания, незначительным нарастанием Cr со стабилизацией на 2 стадии. Значения остальных МЭ не превышало ПДК. В моче выявлено снижение содержания Zn на 1 и 2 стадиях заболевания, с превышением ПДК на 3 стадии; значения остальных МЭ превышали ПДУ.

Разработан алгоритм математической оценки эффективности лечения заболеваний органов дыхания по изменениям концентрации МЭ в моче и крови, включающий: корреляционный анализ изменений $K_{МЭ}$ в крови, моче и ОФВ₁ от тяжести заболеваний; поиск достоверных отличий изменений $K_{МЭ}$ в крови, моче и ОФВ₁ на различных стадиях заболевания; факторный анализ содержания МЭ в моче в зависимости от стадии и способа лечения.

Факторный анализ при оценке эффективности метода БОС-тренинга оказался более чувствительным инструментом, который по главному фактору выявляет большие отличия между основной и сравнительной группами и более наглядно выявляет эффективность БОС. По факторной структуре обеих групп в стадию ремиссии заболевания в группе ХОБ главный фактор значительно отличается от практически здоровых, а в группах ХПБ, АБА и НБА – по составу нагрузок обе группы приблизились к практически здоровым.

Выявлена корреляционная зависимость $K_{МЭ}$ от способа лечения: в крови – у больных ХПБ с Cr и Fe , у больных ХОБ с Mn , Cu , Zn , Cr , в моче – при ХПБ с Fe , Mn , Cu и Ni , в то время как у больных ХОБ выявить корреляционную зависимость не удалось.

Существенное увеличение амплитуды кривых в обструктивном диагностическом поле паттерна дыхания при проведении фоновидеографии на КДК “Паттерн” является достоверным диагностическим признаком эффективности применения дыхательного тренинга под контролем текущей ЧСС с биологической обратной связью.

Микроциркуляторные изменения в сосудах глазного дна у больных ХОБ и БА имели изменения неспецифического характера: ангиоспазм, уплотнение и неровномерность стенок артериол, расширение и извитость вен, в некоторых случаях венозный застой, нарушение макулярной перфузии различной степени, макулодистрофии характерных симптомов. При этом у больных ХОБ в сравнении с ХПБ выявлено некоторое преобладание венозного застоя.

У больных с ХПБ выявлен неспецифический глазной синдром, который характеризуется изменениями в сосудистой системе конъюнктивы, радужки, сетчатки, в зрительном нерве, хориоидеи

микроциркуляторного характера; в оптических бессосудистых структурах глаза – в роговице, хрусталике, в стекловидном теле.

Модель диагностики ХПБ целесообразно использовать при проведении массовых обследований шахтеров в качестве дополнительного метода установления достоверного диагноза заболевания, особенно для ранних стадий.

Модели прогнозирования и профилактики ХПБ могут служить базовой основой системы ПМО, оптимальной по периодичности и глубине, и по биологическим маркерам выявлять здоровых лиц и группы риска и больных ХПБ.

Выявленная на основании использования линейной концепции ПДК временная зависимость между концентрацией угольно-породной пыли и стажем работы шахтеров может служить основой для обоснованного пересмотра значений ПДК.

Определение содержания МЭ при заболеваниях органов дыхания рекомендуется использовать в широкой врачебной практике, для чего необходимо создание лабораторий для определения микроэлементов.

Разработанный алгоритм математической оценки эффективности лечебно-восстановительных мероприятий при ХПБ, ХОБ и БА целесообразно использовать в научной работе, а также в практической деятельности врачей-пульмонологов и профпатологов.

Выявленные корреляционные зависимости содержания МЭ с течением заболеваний и эффективностью способов их лечения должны учитываться при разработке корректирующей терапии, применении имеющихся биологически активных добавок и разработке новых.

Функционально-диагностические подразделения многопрофильных лечебных учреждений целесообразно укомплектовать бронхофонографами и фундус-камерами (для проведения офтальмофотографии) с целью повышения качества диагностики вентиляционных и микроциркуляторных изменений при ХПБ, ХОБ и БА.

Метод дыхательной гимнастики с биологически обратной связью целесообразно внедрить в стационары и поликлиники, в реабилитационные и оздоровительные подразделения, а также рекомендовать его для использования на дому больным с ХПБ, ХОБ и БА.

**Алгоритм математической оценки достоверности отличий
по точному методу Фишера**

```
Private Sub Command1_Click()
Dim po, no, pk, nk As Integer
Dim k As Integer
Dim nb As Integer
Dim i As Integer
Dim Nbg(1 To 6) As Integer
Dim Nen(1 To 6) As Integer
Nbg(1) = 1
Nbg(2) = 16
Nbg(3) = 31
Nbg(4) = 46
Rem Nbg(5) = 70
Rem Nbg(6) = 94
Nbg(5) = 66
Nbg(6) = 96
Nen(1) = 15
Nen(2) = 30
Nen(3) = 45
Rem Nen(4) = 69
Rem Nen(5) = 93
Rem Nen(6) = 117
Nen(4) = 65
Nen(5) = 85
Nen(6) = 105
Dim Nbk(1 To 2) As Single
Dim Nek(1 To 2) As Single
Nbk(1) = 1
Nbk(2) = 28
Nek(1) = 27
Nek(2) = 70
Dim sd(1 To 13, 1 To 117) As Single
Dim mem(1 To 13) As Single
Dim sk(1 To 6, 1 To 70) As Single
Dim Feg, Mng, Cug, Nig, Zng, Grg As Single
Dim Feu, Mnu, Cuu, Niu, Znu, Gru, Ofv1 As Single
Rem FontSize = 14
Rem Open "me1.txt" For Input As #1
Open "me2.txt" For Input As #1
Open "tr.txt" For Output As #10
Open "mekt.txt" For Input As #2
For k = 1 To 70
Input #2, Feu, Mnu, Cuu, Niu, Znu, Cru
```

Продолжение приложения 1

```
sk(1, k) = Feu
sk(2, k) = Mnu
sk(3, k) = Cuu
sk(4, k) = Niu
sk(5, k) = Znu
sk(6, k) = Cru
Next k
For i = 1 To 13
mem(i) = 0
Next i
For k = 1 To 105
Input #1, Feg, Mng, Cug, Nig, Zng, Crg, Feu, Mnu, Cuu, Niu, Znu, Cru, Ofv1
sd(1, k) = Feg
sd(2, k) = Mng
sd(3, k) = Cug
sd(4, k) = Nig
sd(5, k) = Zng
sd(6, k) = Crg
sd(7, k) = Feu
sd(8, k) = Mnu
sd(9, k) = Cuu
sd(10, k) = Niu
sd(11, k) = Znu
sd(12, k) = Cru
sd(13, k) = Ofv1
For i = 1 To 13
Rem mem(i) = mem(i) + sd(i, k) / 117
mem(i) = mem(i) + sd(i, k) / 105
Next i
Next k
Close 1
Dim np1(1 To 28) As Single
Dim np2(1 To 28) As Single
Dim ofs(1 To 13) As String
Dim ick, isk As Integer
Dim ab As String
Dim os(1 To 6) As String
Dim ks(1 To 2) As String
ofs(1) = "Feg": ofs(2) = "Mng"
ofs(3) = "Cug": ofs(4) = "Nig"
ofs(5) = "Zng": ofs(6) = "Crg"
ofs(7) = "Feu": ofs(8) = "Mnu"
ofs(9) = "Cuu": ofs(10) = "Niu"
ofs(11) = "Znu": ofs(12) = "Cru"
ofs(13) = "Ofv1"
```

Продолжение приложения 1

```
os(1) = "Îñí1ä": os(2) = "Îñí7ä"
os(3) = "Îñí13ä": os(4) = "Ñðâ1ä"
os(5) = "Ñðâ7ä": os(6) = "Ñðâ13ä"
ks(1) = "Íâêóð": ks(2) = "Êóð"
Dim lk1, lk2, lk3, lk4 As Integer
For im = 1 To 13
  For ick = 1 To 3
    Rem For isk = ick + 1 To 6
    isk = ick + 3
    Rem For ick = 1 To 2
    Rem For isk = ick + 1 To 2
    lk1 = 0
    lk2 = 0
    lk3 = 0
    lk4 = 0
    For k = Nbg(ick) To Nen(ick)
      lk3 = lk3 + 1
      If sd(im, k) > 0.25 * mem(im) Then lk1 = lk1 + 1
    Next k
    For k = Nbg(isk) To Nen(isk)
      lk4 = lk4 + 1
      If sd(im, k) > 0.25 * mem(im) Then lk2 = lk2 + 1
    Next k
    po = lk1
    no = lk3
    pk = lk2
    nk = lk4
    tmf po, no, pk, nk, p
    If p < 0.00001 Then p = 0.00001
    Print ick; isk; ofs(im), os(ick); ofs(im), os(isk); " "; ;
    Print Format(p, "##.#####")
    Print #10, ofs(im); " "; os(ick); " "; os(isk); " ";
    Print #10, Format(p, "##.#####")
    Rem Next isk
  Next ick
Next im
For im = 7 To 12
  For ick = 1 To 6
    For isk = 1 To 2
      lk1 = 0
      lk2 = 0
      lk3 = 0
      lk4 = 0
      For k = Nbg(ick) To Nen(ick)
        lk3 = lk3 + 1
```

Продолжение приложения 1

```
If sd(im, k) > 0.25 * mem(im) Then lk1 = lk1 + 1
Next k
For k = Nbk(isk) To Nek(isk)
lk4 = lk4 + 1
If sk(im - 6, k) > 0.25 * mem(im) Then lk2 = lk2 + 1
Next k
po = lk1
no = lk3
pk = lk2
nk = lk4
tmf po, no, pk, nk, p
If p < 0.00001 Then p = 0.00001
Print ick; isk; ofs(im), os(ick); ks(isk), " "; ;
Print Format(p, "##.#####")
Print #10, ofs(im); " "; os(ick); " "; ks(isk); " ";
Print #10, Format(p, "##.#####")
Next isk
Next ick
Next im
For im = 1 To 6
lk1 = 0
lk2 = 0
lk3 = 0
lk4 = 0
For k = Nbk(1) To Nek(1)
lk3 = lk3 + 1
If sk(im, k) > 0.25 * mem(im + 6) Then lk1 = lk1 + 1
Next k
For k = Nbk(2) To Nek(2)
lk4 = lk4 + 1
If sk(im, k) > 0.25 * mem(im + 6) Then lk2 = lk2 + 1
Next k
po = lk1
no = lk3
pk = lk2
nk = lk4
tmf po, no, pk, nk, p
If p < 0.00001 Then p = 0.00001
Print ofs(im + 6); " "; ks(1), " "; ks(2), " "; ;
Print Format(p, "##.#####")
Print #10, ofs(im + 6); " "; ks(1); " "; ks(2); " ";
Print #10, Format(p, "##.#####")
Next im
End Sub
```

Приложение 2

**Результаты оценки достоверности отличий между исследуемой
(сравнительной и основной) и контрольной группами при ХПБ, ХОБ и БА**

Таблица 1

Результаты оценки достоверности отличий между группами при ХПБ

МЭ	Группа	Группа	Достоверность
Feg	Осн1д	Срв1д	,08545
Feg	Осн7д	Срв7д	,21973
Feg	Осн13д	Срв13д	,24486
Mng	Осн1д	Срв1д	,28899
Mng	Осн7д	Срв7д	,2603
Mng	Осн13д	Срв13д	,2603
Cug	Осн1д	Срв1д	,23305
Cug	Осн7д	Срв7д	,13553
Cug	Осн13д	Срв13д	,08545
Nig	Осн1д	Срв1д	,12021
Nig	Осн7д	Срв7д	,24486
Nig	Осн13д	Срв13д	,2603
Zng	Осн1д	Срв1д	,25758
Zng	Осн7д	Срв7д	,20239
Zng	Осн13д	Срв13д	,05697
Crg	Осн1д	Срв1д	,23427
Crg	Осн7д	Срв7д	,24736
Crg	Осн13д	Срв13д	,2603
Feu	Осн1д	Срв1д	,20239
Feu	Осн7д	Срв7д	,24486
Feu	Осн13д	Срв13д	,21704
Mnu	Осн1д	Срв1д	,24486
Mnu	Осн7д	Срв7д	,08545
Mnu	Осн13д	Срв13д	,14242
Cuu	Осн1д	Срв1д	,23305
Cuu	Осн7д	Срв7д	,2603
Cuu	Осн13д	Срв13д	,20239
Niu	Осн1д	Срв1д	,24486
Niu	Осн7д	Срв7д	,18825
Niu	Осн13д	Срв13д	,1255
Znu	Осн1д	Срв1д	,22311
Znu	Осн7д	Срв7д	,22311
Znu	Осн13д	Срв13д	,19877
Cru	Осн1д	Срв1д	,26576
Cru	Осн7д	Срв7д	,25758
Cru	Осн13д	Срв13д	,28187

Продолжение приложения 2

Ofv1	Осн1д	Срв1д	,24486
Ofv1	Осн7д	Срв7д	,23427
Ofv1	Осн13д	Срв13д	,19877
Feu	Осн1д	Некур	,0044
Feu	Осн1д	Кур	,10419
Feu	Осн7д	Некур	,03283
Feu	Осн7д	Кур	,02297
Feu	Осн13д	Некур	,03283
Feu	Осн13д	Кур	,02297
Feu	Срв1д	Некур	,01205
Feu	Срв1д	Кур	,01113
Feu	Срв7д	Некур	,00565
Feu	Срв7д	Кур	,02288
Feu	Срв13д	Некур	,00248
Feu	Срв13д	Кур	,04263
Mnu	Осн1д	Некур	,06632
Mnu	Осн1д	Кур	,01184
Mnu	Осн7д	Некур	,0315
Mnu	Осн7д	Кур	,0348
Mnu	Осн13д	Некур	,23773
Mnu	Осн13д	Кур	,0002
Mnu	Срв1д	Некур	,07496
Mnu	Срв1д	Кур	,00089
Mnu	Срв7д	Некур	,18969
Mnu	Срв7д	Кур	,00003
Mnu	Срв13д	Некур	,04671
Mnu	Срв13д	Кур	,00247
Cuu	Осн1д	Некур	,00154
Cuu	Осн1д	Кур	,15089
Cuu	Осн7д	Некур	,01488
Cuu	Осн7д	Кур	,04458
Cuu	Осн13д	Некур	,00507
Cuu	Осн13д	Кур	,08972
Cuu	Срв1д	Некур	,00184
Cuu	Срв1д	Кур	,04766
Cuu	Срв7д	Некур	,00434
Cuu	Срв7д	Кур	,02621
Cuu	Срв13д	Некур	,0001
Cuu	Срв13д	Кур	,15799
Niu	Осн1д	Некур	,2247
Niu	Осн1д	Кур	,0058
Niu	Осн7д	Некур	,25122
Niu	Осн7д	Кур	,00152

Продолжение приложения 2

Niu	Осн13д	Некур	,2398
Niu	Осн13д	Кур	,00035
Niu	Срв1д	Некур	,21808
Niu	Срв1д	Кур	,00031
Niu	Срв7д	Некур	,12889
Niu	Срв7д	Кур	,00706
Niu	Срв13д	Некур	,12889
Niu	Срв13д	Кур	,00706
Znu	Осн1д	Некур	,00507
Znu	Осн1д	Кур	,23292
Znu	Осн7д	Некур	,00507
Znu	Осн7д	Кур	,23292
Znu	Осн13д	Некур	,03907
Znu	Осн13д	Кур	,14263
Znu	Срв1д	Некур	,00964
Znu	Срв1д	Кур	,1377
Znu	Срв7д	Некур	,00964
Znu	Срв7д	Кур	,1377
Znu	Срв13д	Некур	,00184
Znu	Срв13д	Кур	,19578
Cru	Осн1д	Некур	,20499
Cru	Осн1д	Кур	,01933
Cru	Осн7д	Некур	,25038
Cru	Осн7д	Кур	,00152
Cru	Осн13д	Некур	,14251
Cru	Осн13д	Кур	,05603
Cru	Срв1д	Некур	,12416
Cru	Срв1д	Кур	,01722
Cru	Срв7д	Некур	,2205
Cru	Срв7д	Кур	,00031
Cru	Срв13д	Некур	,12416
Cru	Срв13д	Кур	,01722
Feu	Некур	Кур	,00001
Mnu	Некур	Кур	,00001
Cuu	Некур	Кур	,00001
Niu	Некур	Кур	,0001
Znu	Некур	Кур	,00021
Cru	Некур	Кур	,0003

Продолжение приложения 2

Таблица 2

Результаты оценки достоверности отличий между группами при ХОБ

МЭ	Группа	Группа	Достоверность
Feg	Осн1д	Срв1д	,23819
Feg	Осн7д	Срв7д	,21741
Feg	Осн13д	Срв13д	,34075
Mng	Осн1д	Срв1д	,26201
Mng	Осн7д	Срв7д	,25882
Mng	Осн13д	Срв13д	,20211
Cug	Осн1д	Срв1д	,26622
Cug	Осн7д	Срв7д	,26622
Cug	Осн13д	Срв13д	,30868
Nig	Осн1д	Срв1д	,13895
Nig	Осн7д	Срв7д	,25882
Nig	Осн13д	Срв13д	,30317
Zng	Осн1д	Срв1д	,26622
Zng	Осн7д	Срв7д	,26622
Zng	Осн13д	Срв13д	,28296
Crg	Осн1д	Срв1д	,26622
Crg	Осн7д	Срв7д	,24958
Crg	Осн13д	Срв13д	,33318
Feu	Осн1д	Срв1д	,13895
Feu	Осн7д	Срв7д	,25882
Feu	Осн13д	Срв13д	,32154
Mnu	Осн1д	Срв1д	,19966
Mnu	Осн7д	Срв7д	,13895
Mnu	Осн13д	Срв13д	,33318
Cuu	Осн1д	Срв1д	,19966
Cuu	Осн7д	Срв7д	,22776
Cuu	Осн13д	Срв13д	,32154
Niu	Осн1д	Срв1д	,2628
Niu	Осн7д	Срв7д	,22776
Niu	Осн13д	Срв13д	,16837
Znu	Осн1д	Срв1д	,15359
Znu	Осн7д	Срв7д	,17082
Znu	Осн13д	Срв13д	,17324
Cru	Осн1д	Срв1д	,25623
Cru	Осн7д	Срв7д	,26201
Cru	Осн13д	Срв13д	,08769
Ofv1	Осн1д	Срв1д	,22776
Ofv1	Осн7д	Срв7д	,25882

Продолжение приложения 2

Ofv1	Осн13д	Срв13д	,33318
Feu	Осн1д	Некур	,03283
Feu	Осн1д	Кур	,0591
Feu	Осн7д	Некур	,03283
Feu	Осн7д	Кур	,0591
Feu	Осн13д	Некур	,00132
Feu	Осн13д	Кур	,22689
Feu	Срв1д	Некур	,00049
Feu	Срв1д	Кур	,20308
Feu	Срв7д	Некур	,0094
Feu	Срв7д	Кур	,07126
Feu	Срв13д	Некур	,00494
Feu	Срв13д	Кур	,26734
Mnu	Осн1д	Некур	,21772
Mnu	Осн1д	Кур	,00035
Mnu	Осн7д	Некур	,16164
Mnu	Осн7д	Кур	,00007
Mnu	Осн13д	Некур	,20499
Mnu	Осн13д	Кур	,01933
Mnu	Срв1д	Некур	,22431
Mnu	Срв1д	Кур	,00252
Mnu	Срв7д	Некур	,22431
Mnu	Срв7д	Кур	,00252
Mnu	Срв13д	Некур	,22277
Mnu	Срв13д	Кур	,06451
Cuu	Осн1д	Некур	,00154
Cuu	Осн1д	Кур	,15089
Cuu	Осн7д	Некур	,01488
Cuu	Осн7д	Кур	,04458
Cuu	Осн13д	Некур	,00041
Cuu	Осн13д	Кур	,21236
Cuu	Срв1д	Некур	,00854
Cuu	Срв1д	Кур	,02764
Cuu	Срв7д	Некур	,00124
Cuu	Срв7д	Кур	,09244
Cuu	Срв13д	Некур	,00191
Cuu	Срв13д	Кур	,25472
Niu	Осн1д	Некур	,2247
Niu	Осн1д	Кур	,0058
Niu	Осн7д	Некур	,19539
Niu	Осн7д	Кур	,00007
Niu	Осн13д	Некур	,10751
Niu	Осн13д	Кур	,05603

Продолжение приложения 2

Niu	Срв1д	Некур	,15928
Niu	Срв1д	Кур	,00749
Niu	Срв7д	Некур	,22984
Niu	Срв7д	Кур	,00022
Niu	Срв13д	Некур	,28602
Niu	Срв13д	Кур	,00351
Znu	Осн1д	Некур	,00154
Znu	Осн1д	Кур	,19621
Znu	Осн7д	Некур	,03907
Znu	Осн7д	Кур	,18733
Znu	Осн13д	Некур	,00154
Znu	Осн13д	Кур	,19621
Znu	Срв1д	Некур	,01997
Znu	Срв1д	Кур	,17373
Znu	Срв7д	Некур	,00124
Znu	Срв7д	Кур	,19472
Znu	Срв13д	Некур	,09663
Znu	Срв13д	Кур	,20768
Cru	Осн1д	Некур	,20499
Cru	Осн1д	Кур	,01933
Cru	Осн7д	Некур	,21772
Cru	Осн7д	Кур	,00035
Cru	Осн13д	Некур	,14251
Cru	Осн13д	Кур	,05603
Cru	Срв1д	Некур	,22431
Cru	Срв1д	Кур	,00252
Cru	Срв7д	Некур	,21652
Cru	Срв7д	Кур	,00022
Cru	Срв13д	Некур	,20657
Cru	Срв13д	Кур	,00058

Таблица 3

Результаты оценки достоверности отличий между группами при АБА

МЭ	Группа	Группа	Достоверность
Feg	Осн1д	Срв1д	,1877
Feg	Осн7д	Срв7д	,13651
Feg	Осн13д	Срв13д	,15539
Mng	Осн1д	Срв1д	,2501
Mng	Осн7д	Срв7д	,26747
Mng	Осн13д	Срв13д	,30084
Cug	Осн1д	Срв1д	,30325

Продолжение приложения 2

Cug	Осн7д	Срв7д	,2501
Cug	Осн13д	Срв13д	,23462
Nig	Осн1д	Срв1д	,23462
Nig	Осн7д	Срв7д	,27149
Nig	Осн13д	Срв13д	,22926
Zng	Осн1д	Срв1д	,16834
Zng	Осн7д	Срв7д	,27789
Zng	Осн13д	Срв13д	,23462
Crg	Осн1д	Срв1д	,24133
Crg	Осн7д	Срв7д	,19745
Crg	Осн13д	Срв13д	,22926
Feu	Осн1д	Срв1д	,24133
Feu	Осн7д	Срв7д	,27789
Feu	Осн13д	Срв13д	,26814
Mnu	Осн1д	Срв1д	,1877
Mnu	Осн7д	Срв7д	,14589
Mnu	Осн13д	Срв13д	,17831
Cuu	Осн1д	Срв1д	,1877
Cuu	Осн7д	Срв7д	,27149
Cuu	Осн13д	Срв13д	,22926
Niu	Осн1д	Срв1д	,24133
Niu	Осн7д	Срв7д	,17831
Niu	Осн13д	Срв13д	,2501
Znu	Осн1д	Срв1д	,27149
Znu	Осн7д	Срв7д	,27789
Znu	Осн13д	Срв13д	,26747
Cru	Осн1д	Срв1д	,13651
Cru	Осн7д	Срв7д	,26747
Cru	Осн13д	Срв13д	,26934
Ofv1	Осн1д	Срв1д	,27789
Ofv1	Осн7д	Срв7д	,27149
Ofv1	Осн13д	Срв13д	,22926
Feu	Осн1д	Некур	,0044
Feu	Осн1д	Кур	,17345
Feu	Осн7д	Некур	,03283
Feu	Осн7д	Кур	,0591
Feu	Осн13д	Некур	,01279
Feu	Осн13д	Кур	,11082
Feu	Срв1д	Некур	,01261
Feu	Срв1д	Кур	,07538
Feu	Срв7д	Некур	,02918
Feu	Срв7д	Кур	,03959
Feu	Срв13д	Некур	,00494

Продолжение приложения 2

Feu	Срв13д	Кур	,12395
Mnu	Осн1д	Некур	,24599
Mnu	Осн1д	Кур	,0058
Mnu	Осн7д	Некур	,21772
Mnu	Осн7д	Кур	,00035
Mnu	Осн13д	Некур	,20499
Mnu	Осн13д	Кур	,01933
Mnu	Срв1д	Некур	,18478
Mnu	Срв1д	Кур	,00008
Mnu	Срв7д	Некур	,18807
Mnu	Срв7д	Кур	,01321
Mnu	Срв13д	Некур	,22397
Mnu	Срв13д	Кур	,00034
Cuu	Осн1д	Некур	,01488
Cuu	Осн1д	Кур	,04458
Cuu	Осн7д	Некур	,00507
Cuu	Осн7д	Кур	,08972
Cuu	Осн13д	Некур	,03907
Cuu	Осн13д	Кур	,01834
Cuu	Срв1д	Некур	,00053
Cuu	Срв1д	Кур	,15492
Cuu	Срв7д	Некур	,00481
Cuu	Срв7д	Кур	,0577
Cuu	Срв13д	Некур	,00481
Cuu	Срв13д	Кур	,0577
Niu	Осн1д	Некур	,25122
Niu	Осн1д	Кур	,00152
Niu	Осн7д	Некур	,1703
Niu	Осн7д	Кур	,01933
Niu	Осн13д	Некур	,25122
Niu	Осн13д	Кур	,00152
Niu	Срв1д	Некур	,21321
Niu	Срв1д	Кур	,00008
Niu	Срв7д	Некур	,2369
Niu	Срв7д	Кур	,00034
Niu	Срв13д	Некур	,20138
Niu	Срв13д	Кур	,00436
Znu	Осн1д	Некур	,00507
Znu	Осн1д	Кур	,23255
Znu	Осн7д	Некур	,01488
Znu	Осн7д	Кур	,22957
Znu	Осн13д	Некур	,01488
Znu	Осн13д	Кур	,22957

Продолжение приложения 2

Znu	Срв1д	Некур	,00481
Znu	Срв1д	Кур	,22184
Znu	Срв7д	Некур	,01261
Znu	Срв7д	Кур	,20915
Znu	Срв13д	Некур	,00481
Znu	Срв13д	Кур	,22184
Cru	Осн1д	Некур	,24599
Cru	Осн1д	Кур	,0058
Cru	Осн7д	Некур	,24599
Cru	Осн7д	Кур	,0058
Cru	Осн13д	Некур	,20499
Cru	Осн13д	Кур	,01933
Cru	Срв1д	Некур	,13438
Cru	Срв1д	Кур	,00002
Cru	Срв7д	Некур	,23997
Cru	Срв7д	Кур	,00129
Cru	Срв13д	Некур	,22688
Cru	Срв13д	Кур	,00436

Таблица 4

Результаты оценки достоверности отличий между группами при НБА

Feg	Осн1д	Срв1д	,3065
Feg	Осн7д	Срв7д	,21219
Feg	Осн13д	Срв13д	,06287
Mng	Осн1д	Срв1д	,33951
Mng	Осн7д	Срв7д	,33008
Mng	Осн13д	Срв13д	,32839
Cug	Осн1д	Срв1д	,3065
Cug	Осн7д	Срв7д	,33951
Cug	Осн13д	Срв13д	,21219
Nig	Осн1д	Срв1д	,33951
Nig	Осн7д	Срв7д	,33008
Nig	Осн13д	Срв13д	,33951
Zng	Осн1д	Срв1д	,3065
Zng	Осн7д	Срв7д	,06287
Zng	Осн13д	Срв13д	,02245
Crg	Осн1д	Срв1д	,13622
Crg	Осн7д	Срв7д	,18862
Crg	Осн13д	Срв13д	,39699
Feu	Осн1д	Срв1д	,15325
Feu	Осн7д	Срв7д	,33008
Feu	Осн13д	Срв13д	,18862

Продолжение приложения 2

Mnu	Осн1д	Срв1д	,28292
Mnu	Осн7д	Срв7д	,33951
Mnu	Осн13д	Срв13д	,35759
Cuu	Осн1д	Срв1д	,33951
Cuu	Осн7д	Срв7д	,33008
Cuu	Осн13д	Срв13д	,26406
Niu	Осн1д	Срв1д	,35759
Niu	Осн7д	Срв7д	,26406
Niu	Осн13д	Срв13д	,26406
Znu	Осн1д	Срв1д	,34056
Znu	Осн7д	Срв7д	,33008
Znu	Осн13д	Срв13д	,32693
Cru	Осн1д	Срв1д	,33951
Cru	Осн7д	Срв7д	,28292
Cru	Осн13д	Срв13д	,18862
Ofv1	Осн1д	Срв1д	,33951
Ofv1	Осн7д	Срв7д	,33008
Ofv1	Осн13д	Срв13д	,21219
Feu	Осн1д	Некур	,04415
Feu	Осн1д	Кур	,28385
Feu	Осн7д	Некур	,04415
Feu	Осн7д	Кур	,28385
Feu	Осн13д	Некур	,12614
Feu	Осн13д	Кур	,22866
Feu	Срв1д	Некур	,3353
Feu	Срв1д	Кур	,04874
Feu	Срв7д	Некур	,01275
Feu	Срв7д	Кур	,24927
Feu	Срв13д	Некур	,00364
Feu	Срв13д	Кур	,19893
Mnu	Осн1д	Некур	,25477
Mnu	Осн1д	Кур	,00207
Mnu	Осн7д	Некур	,25477
Mnu	Осн7д	Кур	,00207
Mnu	Осн13д	Некур	,26226
Mnu	Осн13д	Кур	,05092
Mnu	Срв1д	Некур	,26985
Mnu	Срв1д	Кур	,00803
Mnu	Срв7д	Некур	,19976
Mnu	Срв7д	Кур	,00033
Mnu	Срв13д	Некур	,22818
Mnu	Срв13д	Кур	,0301
Cuu	Осн1д	Некур	,02271

Продолжение приложения 2

Cuu	Осн1д	Кур	,12933
Cuu	Осн7д	Некур	,02271
Cuu	Осн7д	Кур	,12933
Cuu	Осн13д	Некур	,07821
Cuu	Осн13д	Кур	,05225
Cuu	Срв1д	Некур	,01807
Cuu	Срв1д	Кур	,07375
Cuu	Срв7д	Некур	,00527
Cuu	Срв7д	Кур	,1434
Cuu	Срв13д	Некур	,00527
Cuu	Срв13д	Кур	,1434
Niu	Осн1д	Некур	,23056
Niu	Осн1д	Кур	,05092
Niu	Осн7д	Некур	,23056
Niu	Осн7д	Кур	,05092
Niu	Осн13д	Некур	,23056
Niu	Осн13д	Кур	,05092
Niu	Срв1д	Некур	,1946
Niu	Срв1д	Кур	,0301
Niu	Срв7д	Некур	,26891
Niu	Срв7д	Кур	,00179
Niu	Срв13д	Некур	,26891
Niu	Срв13д	Кур	,00179
Znu	Осн1д	Некур	,07821
Znu	Осн1д	Кур	,20726
Znu	Осн7д	Некур	,02271
Znu	Осн7д	Кур	,27758
Znu	Осн13д	Некур	,07821
Znu	Осн13д	Кур	,20726
Znu	Срв1д	Некур	,13412
Znu	Срв1д	Кур	,093
Znu	Срв7д	Некур	,00527
Znu	Срв7д	Кур	,25419
Znu	Срв13д	Некур	,01807
Znu	Срв13д	Кур	,23401
Cru	Осн1д	Некур	,25556
Cru	Осн1д	Кур	,01162
Cru	Осн7д	Некур	,25556
Cru	Осн7д	Кур	,01162
Cru	Осн13д	Некур	,31453
Cru	Осн13д	Кур	,05092
Cru	Срв1д	Некур	,24608

Продолжение приложения 2

Cru	Срв1д	Кур	,00803
Cru	Срв7д	Некур	,09843
Cru	Срв7д	Кур	,00033
Cru	Срв13д	Некур	,09843
Cru	Срв13д	Кур	,00033

Приложение 3

Результаты факторного анализа ХОБ, ХПБ, БА и контрольной группы

ХОБ А1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1,99	33	-0.35	-0.88	0.82	0.09	0.44	0.47
2	1,41	24	0.24	-0.18	0.49	0.58	-0.76	-0.41
3	1,33	22	0.54	0.27	-0.06	0.67	0.22	0.68

ХОБ А2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.98	33	0.15	-0.72	-0.77	-0.07	-0.73	-0.57
2	1.40	23	-0.60	-0.06	-0.49	0.67	-0.06	0.58
3	1.13	19	-0.71	-0.25	-0.15	-0.55	0.45	-0.19

ХОБ А3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.89	32	0.35	-0.15	0.28	-0.94	-0.21	-0.85
2	1.75	29	0.74	-0.87	0.26	0.04	0.46	0.38
3	1.00	17	0.34	0.12	-0.89	-0.19	0.20	-0.01

ХОБ В1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2.18	36	-0.21	-0.06	-0.65	-0.78	-0.84	0.63
2	1.58	26	0.84	0.87	-0.11	-0.29	-0.04	-0.16
3	0.90	15	0.11	0.03	0.64	-0.18	0.14	0.65

ХОБ В2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.80	30	0.83	-0.26	-0.87	-0.03	-0.53	0.11
2	1.42	24	0.14	-0.45	-0.23	0.29	0.63	-0.82
3	1.09	18	0.20	-0.33	0.20	-0.93	0.19	-0.02

ХОБ В3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.86	31	-0.56	-0.24	-0.75	0.54	-0.76	-0.21
2	1.47	24	0.63	0.81	-0.53	-0.16	-0.31	-0.03
3	1.27	21	-0.12	0.33	0.08	0.60	0.09	0.88

Продолжение приложения 3

ХПБ А1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.69	28	-0.68	-0.08	-0.19	-0.81	0.19	0.70
2	1.39	23	0.49	0.50	0.08	-0.18	0.92	0.09
3	1.16	19	-0.39	0.64	-0.69	0.14	-0.01	-0.31

ХПБ А2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.75	29	0.33	-0.64	0.60	0.89	0.02	0.26
2	1.34	22	0.67	-0.27	-0.57	-0.17	-0.56	0.40
3	1.12	19	0.45	-0.29	-0.35	0.03	0.59	-0.60

ХПБ А3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.82	30	0.26	-0.86	-0.77	-0.37	-0.35	-0.40
2	1.44	24	-0.73	0.06	0.16	0.27	-0.44	-0.78
3	1.01	17	-0.42	0.25	-0.04	-0.82	-0.20	0.23

ХПБ В1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.86	31	-0.38	-0.42	-0.47	0.64	-0.62	-0.72
2	1.61	27	-0.58	-0.60	0.54	-0.47	0.42	-0.48
3	0.89	15	-0.63	0.44	-0.05	-0.34	-0.39	0.15

ХПБ В2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.48	25	-0.76	-0.08	-0.43	0.46	0.36	-0.64
2	1.19	20	-0.31	0.76	0.51	-0.24	-0.27	-0.35
3	1.18	20	-0.18	0.36	-0.41	-0.60	0.64	0.27

ХПБ В3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.73	29	-0.48	-0.29	0.66	-0.60	0.77	-0.13
2	1.24	21	-0.51	-0.61	0.13	0.46	-0.38	0.48
3	1.18	20	0.44	0.41	0.52	0.36	0.16	-0.63

Продолжение приложения 3

КОНТР НЕКУР

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2.42	40	-0.91	-0.90	-0.59	0.27	0.49	-0.36
2	1.44	24	-0.06	-0.18	-0.06	-0.78	0.47	0.75
3	0.94	16	0.40	0.35	-0.64	-0.01	0.46	-0.22

КОНТР КУР

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1.86	31	-0.73	0.32	-0.89	0.18	-0.64	-0.09
2	1.24	21	0.48	0.19	0.05	0.42	-0.52	0.73
3	1.02	17	0.14	-0.37	-0.06	0.81	0.02	-0.45

АБА А1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,26	38	-0,63	-0,63	-0,63	-0,63	-0,63	-0,63
2	1,45	24	0,66	0,035	0,66	0,035	0,66	0,036
3	1,09	18	-0,19	-0,68	-0,19	-0,68	-0,19	-0,68

АБА А2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,44	41	0,81	0,88	-0,61	-0,75	0,02	0,27
2	1,39	23	0,36	0,13	0,15	0,13	-0,84	-0,71

АБА А3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,80	47	0,31	0,94	0,91	0,58	0,69	0,42
2	1,25	21	-0,80	0,07	0,12	-0,41	0,08	0,64
3	1,03	17	0,46	-0,03	0,21	-0,12	-0,68	0,55

АБА В1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,53	42	0,58	0,92	0,76	-0,19	-0,65	0,54
2	1,39	23	-0,51	-0,13	0,09	-0,89	-0,49	-0,28
3	0,99	17	-0,48	0,07	-0,43	0,18	-0,32	0,66

Продолжение приложения 3

АБА В2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	1,76	29	0,44	0,21	-0,23	0,77	-0,62	-0,71
2	1,53	26	-0,75	0,43	-0,72	0,16	-0,33	0,36
3	1,02	17	-0,17	-0,74	0,18	0,18	-0,55	0,29

АБА В3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,29	38	0,62	0,31	0,76	-0,32	-0,79	0,69
2	1,17	19	,060	-0,74	-0,05	0,15	-0,28	-0,39
3	0,98	16	-0,03	0,25	0,23	0,92	-0,14	-0,07

ИБА А1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,89	48	-0,91	-0,01	0,56	0,79	-0,67	-0,82
2	1,42	24	0,13	-0,96	-0,52	0,39	-0,24	0,08
3	0,91	15	-0,15	0,19	-0,53	0,24	0,57	-0,43

ИБА А2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	3,01	50	-0,67	0,36	-0,94	0,52	-0,75	-0,84
2	1,25	21	0,54	0,92	-0,14	0,22	0,20	0,07
3	1,04	17	0,37	0,03	-0,12	-0,79	-0,19	-0,46

ИБА А3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	3,37	56	0,81	0,57	-0,02	-0,94	-0,92	-0,81
2	1,64	27	0,43	-0,67	0,87	-0,18	-0,23	0,39

ИБА В1

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,53	42	0,58	0,92	0,76	-0,19	-0,65	0,54
2	1,39	23	-0,51	-0,13	0,09	-0,89	-0,49	-0,28
3	0,99	17	-0,48	0,07	-0,43	0,18	-0,32	0,66

Продолжение приложения 3

ИБА В2

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,07	34	0,62	0,66	0,68	0,01	0,78	0,42
2	1,47	24	0,64	0,58	-0,4	0,16	-0,30	-0,66
3	1,17	20	-0,10	0,13	0,17	0,95	-0,36	0,31

ИБА В3

Фактор	Значение	Доля %	Fe	Mn	Cu	Ni	Zn	Cr
1	2,536	42	-0,84	-0,84	-0,84	-0,84	-0,84	-0,84
2	2,536	42	-0,22	-0,22	-0,22	-0,22	-0,22	-0,22
3	2,536	42	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

Примечание: А1, А2, А3 – основная группа в стадию обострения (1), на 7–8 день болезни (2) и стадию ремиссии (3) заболеваний; В – сравнительная группа в стадию обострения (1), на 7–8 день болезни (2) и стадию ремиссии заболеваний; контр – контрольная группа

ОСНОВНАЯ ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абзалиева Д.С., Коваленок Ю.А. Оценка ремоделирования функции дыхания и прогноз развития бронхообструктивных профессиональных заболеваний легких // Сб. материалов 13 национального конгресса по болезням органов дыхания.- Санкт-Петербург, 2003.- С.352.
2. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция лёгких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив.- 2000. - Т. 72, №3,- 59 с.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека.-М.: Медицина, -1991.- 495 С.
4. Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В. Экологический портрет человека и роль микроэлементов.- М., «РОСМЭМ», 2001.- 236 с.
5. Аганезов Е.С., Карцева Г.М., Лешукович Ю.В. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи населению.- Л., 1988.- С. 22-26.
6. Айсанов З.Р. Механизмы ограничения физической работоспособности у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. - М., 1994. - 235 с.
7. Алекперов Э.З. Критерии назначения физических тренировок больным острым инфарктом миокарда с разной реакцией на ранние нагрузочные пробы // Кардиология. - 1998.-№ 11.-С. 13-17.
8. Александров В.В. Роль серы и других химических элементов в клинике, патогенезе и лечении бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита / Дис...к.м.н.- Санкт-Петербург, 2001.- С.184.
9. Александрова Р.А., Немцов В.И. Адаптогенное действие немедикаментозных методов лечения // Сб.-резюме 7-го нац. конгресса по болезням органов дыхания. М 771. 1997. - 771 с.
10. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях. // Психиатрия и психофармакология. - 2002. -4(1): 1-4.
11. Аникина Л.В. Клинико-экспериментальное обоснование нормализации липидного обмена при селенодефицитных состояниях / Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Чита.- 1992.- 21 С.
12. Аникина Л.В., Гомбоева А.Ц. Дефицит селена и сахарный диабет // Экологич. патология и ее фармакоррекция.- Чита, 1991.- Ч.2.- С. 95-96.
13. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем.- М.: Наука,1980.- 196 с.
14. Антонов А.С., Стулова А.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», - 2000. - С.66-81.
15. Ануфриев И. И. Эффективность лечения бронхиальной астмы некоторыми методами нелекарственной терапии // Сб.- резюме 8-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания, М.; 1998: XXX. 3.
16. Афромеев В.И., Субботина Т.Н., Яшин А.А. Корреляционный подход и роль физиологических ритмов в объяснении эффектов взаимодействия электромагнитных полей с живым организмом // ВНМТ. - 1997. - Т. 4, № 3. - С. 31-35.
17. Ахматова С.П., Фадиной З.М., Макарова И.Н., АФАНАСЬЕВА Н.Н. Роль физических тренировок во вторичной профилактике ишемической болезни сердца // Кремлевская медицина. Клинический вестник- 1998.-№ 1 - С. 10.
18. Бабушкина Л.Г., Величковский Б.Т. Роль липидов в механизме гибели кониофагов // Гигиена труда.-1980.- №5.-С. 25-28.
19. Бакли Д. Поверхностные явления при трении и фрикционном взаимодействии.- М.: Машиностроение.- 1986.- 360 С.
20. Бацевич В.А. Антропо-экологическое изучение микроэлементного состава волос и некоторых групп населения СССР: Дис. ... канд. биол. наук.-М., 1988. - 27 с.
21. Белых Л.Н. Анализ математических моделей в иммунологии.- М.: Наука,-1988.-192 с.
22. Берзинь Н.И. Обмен цинка в организме животных и его регуляция // Из. Латв. Акад. наук. - 1991. - №. 2. - С. 81 - 90.
23. Бестужева Е.В. // В кн.: Нереспираторные функции легких.-Л., 1988.-С.37-40.
24. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. — М.СПб., СЛП, 1996. - 480 с.
25. Бокша В.Г. О критериях эффективности курортного лечения больных с неспецифическими заболеваниями органов дыхания. Встр. кур., 1987.- №2.-5862 с.
26. Бокша В.Г. Справочник по климатотерапии.-Киев, «Здоровья», 1989.- 204 с.
27. Болезни органов дыхания / Под ред. Палеева Н.Р.-М.: Медицина, 1989.- В 4-х т. Т.1.- 639 С.
28. Большая медицинская энциклопедия. Т 21. // Москва, изд-во «Советская энциклопедия», 1983г. - С. 421-424.
29. Борисенкова Р.В., Гвоздева Л.Л., Степанова С.А. // Гигиена труда.-1991.-№9.-С. 4-7.
30. Борисова О.Н., Каменев Л.И., Тутаева Е.С. Глазной синдром при хроническом пылевом бронхите //Вестник НМТ- Тула, 2004.- Т.11 №1-2- С. 45-46.
31. Борисова О.Н., Хадарцев А.А. Диагностика эффективности немедикаментозных методов лечения в клинике внутренних болезней: Монография / Под ред. А.А.Хадарцева.-Тула: «Тульский полиграфист», 2004.-260с.
32. Бронхиальная астма. Под ред. Проф. Г.Б. Федосеева. Медицинское информационное агентство, Санкт-Петербург, 1996.-Т.2. - 464 с.
33. Брюханов Л.И., Беляева Л.Я., Соколова О.В., Трухан Д.И., Аксаков А.В. Реабилитация больных хроническим обструктивным бронхитом // Сб.-резюме 7-го нац. Конгресса по болезням органов дыхания, М., 1997.- 1162 с.
34. БСЭ / Под ред. Прохорова А.М.- М.: Советская энциклопедия, 1976.- В 30-ти т. Т. 26.- 1851 с.
35. Бугаева Л.И. Иглорефлексотерапия в лечении хронических неспецифических заболеваний легких / И. Ю. Бугаев, Ю. И. Бугаев, Т. Э. Бугаева // Сб. — резюме 8-го нац. конгресса по болезням органов дыхания. М., 1998: XXX. 14.
36. Бусленко Н.П. Моделирование сложных систем.- М.:Наука,-1968.-308 с.

37. Бучина М.М., Резаев А.А., Трубников Г.А. Изучение особенностей системы дыхания на физическую нагрузку у лиц с преморбидными состояниями ХНЗЛ, работающих на газоперерабатывающем производстве // Вестник новых медицинских технологий.-1998.-Т.V.- №3-4.-С.67-68.
38. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболевания органов дыхания пылевой патологии. Актовая речь.- М.,1997-38 с.
39. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Медицина труда и промышленная экология.- 1998.-№10-С.28-38.
40. Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма биологического действия // Горький, Волго-Вятское кн. изд-во, 1980.-159 С.
41. Величковский Б.Т., Коркина Д.Г., Суслова Т.Б. Физико-химический механизм взаимодействия фагоцитирующих клеток с фиброгенными пылями // Вестник АМН СССР.-1982.- №10.- С. 45-51.
42. Величковский Б.Т., Черемисина З.П., Коркина Л.Г. и др. // Сов. мед.-1990.-№4.-С.14-16.
43. Величковский Б.Т., Яхнев А.В., Азизова О.А. и др. Действие фиброгенных пылей на скорость потребления кислорода перитонеальными макрофагами (изучение методом электронного парамагнитного резонанса) // Гигиена труда.-1985.-№10.-С. 31-34.
44. Вентцель Е.С. Теория вероятностей. – М.: Наука.-1969.-576 с.
45. Вероятность и математическая статистика. Энциклопедия. / Гл. ред. Ю.В. Прохоров. – М.: Большая российская энциклопедия, 1999. – 910 с.
46. Власов В.М., Маленко И.П., Пасько Н.И., Шемарин Н.Н. Методы повышения производительности машин, работающих в абразивных средах.- Тула: Приокское книжное изд-во, 1978.- 129 С.
47. Власов В.М., Маленко И.П., Пасько Н.И., Шемарин Н.Н. Оптимизация режима профилактики изнашивающихся элементов машин // Надежность и контроль качества.-1974.-№6.-С.19-30.
48. Волкова В.М. К проблеме хронических пылевых бронхитов // Гигиена труда.-1977.-№3.-С. 15-18.
49. Воронова Г.В. Бронхолегочная патология на территории Чувашской республики и ее связь с микроэлементами // Микроэлементы в медицине.-2001.- Т.3.- №2.-С.15-19.
50. Вощенко А.В. Эндемические болезни Забайкалья // Геохим. окружение и проблемы здоровья в зонах нового экономического освоения.: Перв. Всес. конф.- Чита, 1988.- С. 80-82.
51. Гаврилов В.В., Романовский Н.Н., Сергеев Д.О., Уткин И.А. Концепция степени экономического риска // Геоэкология.- 1994.- №4.- С.12-14.
52. Гвоздев Е.В. Возможности метода биологической обратной связи (БОС) в лечении больных бронхиальной астмой // Сб. материалов 13 национального конгресса по болезням органов дыхания.-Санкт-Петербург, 2003.-С.203.
53. Герцбах И.Б. Модели профилактики.- М.: Советское радио,-1969.-235 с.
54. Герцбах И.Б., Кордонский Х.Б. Модели отказов.- М.: Советское радио,-1967.-187 с.
55. Гигиенические критерии оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и направленности трудового процесса. Р 2.2.755-99.-М.: Минздрав России, 1999.- 201 С.
56. Главный журнал по запыленности газоаналитической лаборатории ОБР ВГСЧ". Разработан на основании правил безопасности в угольных шахтах, утвержденный Постановлением Гостехнадзора России №67 от 30.12.94 г. Согласно инструкции по борьбе с пылью и пылезащите. Изд-во, 1997.
57. Гнездилова Е. В. Школа для больных хроническим обструктивным бронхитом как способ медико-социальной реабилитации. Клиническая медицина,2001.- Т.79, №11.- С. 63-65.
58. ГОСТ 12.1.005-88 "Воздух рабочей зоны. Общие гигиенические требования".-Введен с 01.01.89 г.- М.: Изд-во стандартов, 1988.-25 С.
59. Гриппи М.А. Патофизиология легких.- М.: Бином, 1997.- 279 с.
60. Гройсман А.Л. Медицинская психология. – М.: Магистр, 1998. –С. 81-223.
61. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., «Медицина», 1978. - 296 с.
62. Гуревич К.Г. Патофизиологические аспекты нарушения обмена микроэлементов: учебно-методическое пособие // Под ред проф. А.А.Подколзина-М.: МГМСУ, 2001- 49 с.
63. Гусев Б.Б., Дементьев В.М., Миротворцев И.И. Нормы предельно-допустимых концентраций для строительных материалов жилищного строительства // Строительные материалы, оборудование, технологии XXI века.-1999.- №5.- С.20-21.
64. Данилов И.П., Макаревич А.Э. Хронический бронхит.- Минск: Беларусь, 1989.-207С.
65. Девятков Н.Д., Арзуманов Ю.А., Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Применение низкоинтенсивных электромагнитных миллиметровых волн в медицине // Миллиметровые волны в медицине и биологии. 10 Российский симпозиум с международным участием. Сборник докладов. - М.: ИРЭ РАН, 1995.- С. 6-8.
66. Джазгозина Д.М., Кулкыбаев Г.А., Салимбаева Б.М. Показатели метаболизма, нейрогуморальной и гормональной регуляции в конденсате вдыхаемого воздуха на ранних стадиях пылевых заболеваний легких // Медицина труда и промышленная экология.- 1999.-№8.-С.13-16.
67. Дзяк Г.В., Валиевский С.Ф., Родионов В.В. реабилитация и лечение шахтеров, страдающих хроническим обструктивным бронхитом. Паллиативная медицина и реабилитация.- № 4-5, 2001 – С.102-103.
68. Диагностика и лечение ранних и доклинических форм хронического бронхита: Метод. рекомендации (МЗ УССР) / Р.Н. Шевченко, В.К. Гаврисюк, В.С. Пугачев и др.-Киев, 1984.-15С.
69. Дидур М.Д. Дыхание через дозируемое дыхательное мертвое пространство // В кн. Бронхиальная астма. Под ред. проф. Г.Б. Федосеева. Медицинское информационное агентство, Санкт-Петербург,1996.-Т.2.-С.322-323.
70. Добкин В.Г., Бондарев Г.Б., Багиров М.А., Садовникова С.С. Комплексная лазеротерапия во фтизиохирургической клинике // Сб. – резюме 6-го нац. конгресса по болезням органов дыхания, Новосибирск; 1996. – 771 с.

71. Долгодворов А.Ф. Роль изменения содержания микро- и макроэлементов в различных средах организма больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом в патогенезе заболевания / Дис...д.м.н. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 329.
72. Дорофеева Е.Ф., Ракитская Ю.А., Татьянин Ю.А., Ананьева С.П. Опыт работы Астма-школы на базе респираторно-восстановительного центра городской больницы // Сб.-резюме 6-го нац. Конгресса по болезням органов дыхания, Новосибирск, 1996. – 1130 с.
73. Дудина О.В. Гомеостаз глюкокортикостероидных гормонов, магния, кальция, цинка, меди у больных бронхиальной астмой и отдельные аспекты их взаимодействия / Автореф. дис.... канд. мед. наук. - СПб., 1995.- 16 с.
74. Духанин А.С., Булаева Н.И. Влияние кортизола на содержание кальция в лимфоцитах больных бронхиальной астмой // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1992. - Т. 114, N. 9. - С. 282 - 284.
75. Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Профессиональные пылевые бронхиты. – М.: Медицина, 1972.-132 С.
76. Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Профессиональные пылевые бронхиты. – М.: Медицина, 1972.-132 с.
77. Емельянов А.В. Диагностика, патогенетическое значение и терапия нарушений гомеостаза двухвалентных катионов (магния, кальция) у больных бронхиальной астмой / Автореф. дис.... доктора мед. наук. - СПб., 1994.- 39 с.
78. Есипова И.К. Патологическая анатомия легких. – М., Медицина, 1976. – 183 С.
79. Жихарев С.С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов // Физиологические и патологические механизмы проходимости бронхов /отв. ред. Г.Б.Федосеев, А.Г.Жиронкин. - Л.: Наука, 1984. - Гл. 7.- С. 180 – 210.
80. Загускин С. Л, Хронобиология - физиотерапия // Врач- 1994. – № 2.– С. 30-32.
81. Зарубина Т.В. Управление состоянием больных перитонитом в раннем послеоперационном периоде: Автореферат дис...док.мед.наук.–Тула, 1998. –50 с.
82. Заславская Р.М. Хрономедицина: проблемы оптимизации диагностики и лечения // Врач. – 1993. – №3. – С. 16-20.
83. Захаров С.Д., Еремеев Б.Е., Петров С.Н., Панасенко Н.А.. Индуцированные лазером биоэффекты в эритроцитах, осуществляющиеся через молекулярный кислород // Действие электромагнитного излучения на биологические объекты и лазерная медицина. - Владивосток: ДВО АН СССР. - 1989. - С. 52-65.
84. Зилов В.Г., Судаков КВ., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии а медицины.– М.: МГУЛ, 2000.– 248 с.
85. Зубкова СТ., Ефимов А.С, Землянская СВ. Возможности лазерной и лазеро-магнитной терапии в лечении трофических нарушений у больных сахарным диабетом // В сб.: Проблемы лазерной терапии. - Москва- Видное, 1997. - С. 173.
86. Зуев С.М. Статистическое оценивание параметров математических моделей заболеваний.- М.: Наука,- 1988.-172 с.
87. Зуев С.М. Статистическое оценивание параметров математических моделей заболеваний.- М.: Наука,- 1988 – 172 с.
88. Ибатулина Р.Б. Токсиколого-гигиенические аспекты оценки и управления профессиональными рисками при воздействии химических факторов // Автореф. дис...д.м.н.– Оренбург, 2001.– 48 с.
89. Иванов В.Н., Никитина Л.П., Аникина Л.В. Природные и антропогенные микроэлементозы и борьба с ними // Эколого-радиологические проблемы адаптации: IV Всеросс. симп.- Красноярск, 1991.- С.70-71.
90. Иванова А.С., Архипова О.Г., Купина Л.М. и др. Роль свободнорадикальных окислительных реакций в патогенезе силикоза // Вопр. мед. химии.-1980.- №5.- С. 595-598.
91. Иванова И.С. Пылевые бронхиты: лекции // Центральный институт усовершенствования врачей.- М., 1992.- 28 с.
92. Иванова И.С., Зерцалова В.И., Палагушина Л.И. К вопросу о клинической группировке пылевого бронхита и принципах построения диагноза при этом заболевании // Гигиена труда.-1979.-№5.-С. 14-18.
93. Измеров Н.Ф., Тарасова Л.А. Профессиональная заболеваемость и ее профилактика в эпоху экономических перемен // Врач.-1998.-№5.-С.34-35.
94. Илларионов ВЕ. Основы лазерной терапии. - М., 1992. - 121 с.
95. Ильницкий А.Н. Стационарная и амбулаторно-поликлиническая помощь как звенья этапной реабилитации больных терапевтического профиля // Медико-социальная экспертиза и реабилитация, №3, 2001.– С.11-13.
96. Ильницкий А.Н. Этапная медицинская реабилитация больных хроническим обструктивным бронхитом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.– №2, 2002.–С. 10-12.
97. Инюшин Б.М. Лазерный свет и живой организм.–Алма-Ата,1970 – 86 с.
98. Инюшин В.М. Биологические эффекты монохроматического красного света оптических квантовых генераторов и перспективы их использования в физиотерапии // Вопр. курорт.–1972.–№1. – С.25-28.
99. Каменев Л.И., Маленко И.В. Экофизиологические проблемы микроэлементозов // Сб. матер. Междун.форума «Региональные проблемы и национальные достижения».–М.,2003 – С. 164–165.
100. Каменев Л.И., Хадарцев А.А., Алексеева О.В., Маленко И.В. Профессиональные заболевания органов дыхания и проблемы экологии в Тульской области // Сб. материалов II Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье».–М: Изд-во «Дельта», 2004 – С. 207–208.
101. Каменев Л.И., Шаталин В.М. Динамика профессиональной заболеваемости в тульской области в период с 1968 по 2002гг. // Сб. материалов II Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье».– М: Изд-во «Дельта», 2004 – С. 208–209.
102. Каменев Л.И., Шаталин В.М., Алексеева О.В. Профессиональная заболеваемость как показатель состояния экологии в промышленном регионе / Сб. материалов науч. – практич. конфер. «Экологические проблемы Тульского региона». – Тула, 2002 – С. 65-66.

103. Карамова Л.М., Подрез З.Г. Актуальные вопросы трудовой экспертизы профессиональных больных // Гигиена труда.- 1991.- №2.- С. 30-32.
104. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.-М.: Медицина, 1988.-352 с.
105. Каштанова Т.А. Применение фармакологических проб для диагностики характера обструктивных нарушений у шахтеров-угольщиков в преморбидной стадии хронического пылевого бронхита // Медицина труда и промышленная экология.- 1999.-№8.-С.35-39.
106. Киркина Н.Ю. Коррекция программ адаптации в комплексе лечения больных с сочетанной патологией внутренних органов / Автореф. дисс. канд.мед.наук. – Тула – 2002 – 28 с.
107. Клиника и диагностика пылевого бронхита, экспертиза трудоспособности больных / Методические рекомендации.- М.: МЗ СССР.- 1981.- 32 с.
108. Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н, Самойлов В.О., Щегольков А.М. Физические методы лечения в пульмонологии.—СПб,1997— 298 С.
109. Клячкин Л.М, Яковлев В.Н, Щегольков А.М. Дмуховский Р.А., Ярошенко В.П. Кинезитерапия в пульмонологии. // Актуальные вопр. внутр. патол., – Омск, 1995. – вып. 2.– С.81-87.
110. Клячкин Л.М. Реабилитационные программы при хронической обструктивной болезни легких // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ»,– 2000. – С.291–308.
111. Клячкин Л.М. Физиотерапия в пульмонологии. Рос. мед. журн., 1996.– № 3– 4953 с.
112. Кокосов А.Н. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение, - Санкт-Петербург: «Лань», 1999.– 256 с.
113. Кокосов А.Н. Определение и классификация хронического бронхита // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ»,– 2000. – С.111–129.
114. Кокосов А.Н., Стрельцова Э.В. Лечебная физкультура в реабилитации больных с заболеваниями легких. — Л., Медицина, 1987 – 144 с.
115. Кокосов А.П. Предбронхит и пути первичной профилактики неспецифических заболеваний легких.- Л., 1985.-С.24-26.
116. Кокс Д., Смит В. Теория восстановления.- М.: Советское радио,-1967.-264 с.
117. Колмогоров А.Н. Основные понятия теории вероятностей. - М.: Наука.-1974.-435 с.
118. Крамер Г. Математические методы статистики.- М.: Мир,-1975.-648 с.
119. Красулина Г.П., Агаджанян В.В., Преображенская В.П. Профилактика пульмонологической патологии у шахтеров Кузбасса // Пульмонология.-1998.- №5.-С.23-36.
120. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика. И.: ЮНИТИ – ДАНА, 2004. – 573 с.
121. Критерии диагностики и врачебно-трудовой экспертизы хронического пылевого бронхита, развившегося вследствие угольной и угольно-породной пыли (методические рекомендации) / М.- Министерство здравоохранения СССР.-1991.-21С.
122. Критерии для постановки исследований по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны / Минздрав СССР.- №4225-86.
123. Крюк А.С., Мостовников В.А., Хохлов И.В., Сердюченко Н.С. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения.- Минск: Наука и техника, 1986.-238 с.
124. Куликов В.П., Ефремушкин Г.Г., Аксенов А.В. и др. Эффективность физических тренировок в режиме свободного выбора нагрузки у здоровых людей и больных инфарктом миокарда. // Кардиология,- 1991.– JV» 7,– С. 14–15.
125. Купеев В.Г, Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии позвоночника, внутренних органов и систем: дисс. дм.н. - Тула, 2003.
126. Купеев В.Г. Восстановительная медицина в повышении устойчивости организма к болезнетворным экологическим факторам / Сб. материалов симпозиума с международным участием «Актуальные проблемы адаптации к природным и экосоциальным условиям среды». – Ульяновск, 2002.–104 с.
127. Купеев В.Г. Фитолазерофорез в терапии заболеваний внутренних органов / Автореф. дис...к.м.н.– Тула, 2000.–30 с.
128. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза.– Тула: Тульский полиграфист, 2001.–120 с.
129. Курило С.Н. К патогенезу хронического пылевого бронхита (по состоянию иммунной и тромбин-плазминовой систем) //Медицина труда и промышленная экология.- 1999.-№4-С.23-28.
130. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: «Морион», 2000. – 320 с.
131. Лапински С.С. Экспериментальные исследования токсичности производственных аэрозолей аморфного селена и селенистого ангидрида. Автореферат дис. ... к.м.н.- М., 1959.- 11 С.
132. Левин Ю.М., Севрюкова В.С., Свиридкина Л.П. и др. Проблемы эндэкологии. Фитотерапия (польза и вред). – Москва–Анапа.-1999.-219 с.
133. Левицкий Е.А. Антиоксиданты и питание // Медицинские вести.- 1998.- №2.- 16-17 С.
134. Левченко Г. Н., Блажко В. Д. Крайне высокочастотная терапия в комплексном лечении туберкулеза легких // Сб. — резюме 6-го нац. конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996 – 789 с.
135. Лисецкая Л.Г., Дорогова В.Б. Методические подходы к определению микроэлементов в биосредах // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 5.– С.35-39.
136. Литовская А.В., Егорова И.В., Толкачева Н.И. Состояние местного иммунитета при воздействии антропогенных факторов биологической, химической и физической природы в условиях производства //Медицина труда и промышленная экология.- 1998.-№1-С.13-16.
137. Ловицкий С.В. Лечение больных бронхиальной астмой методом биоуправления с обратной связью по электроэнцефалограмме // В кн. Бронхиальная астма. Под ред. Проф. Г.Б. Федосеева. Медицинское информационное агентство, Санкт-Петербург,1996. – Т.2. – С.326 – 327.

138. Лопухин Ю.М., Парфенов А.С. // Клиническая диагностика. -1997.-№5.-С.14-15.
139. Лубянова И.П. Влияние железосодержащих сварочных дымов на характер и частоту патологических изменений в организме (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. - 1998.-№9.-С.27-36.
140. Лупичев Н.Л. Электропунктурная диагностика, гомеотерапия и феномен дальнего действия. – М.: СП «Альфа-Эко», 1990. – 124 с.
141. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Зорки С.Н. и др. Селеносодержащая спирулина – биологически активная добавка в пищу антиоксидантного действия // Человек, медико-биологические данные. - 1997.- №4.- С. 68.
142. Маленко И.В. Прогностическая значимость математических моделей концентрации микроэлементов в моче на ранних стадиях хронического пылевого бронхита / Дис...к.м.н. – Тула, 2001. – 137 с.
143. Маленко И.П., Панова И.В., Хадарцев А.А. Модель прогнозирования профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Вестник новых медицинских технологий. -2001.-Т.VIII, №2.-С.18-21.
144. Маленко И.П., Панова И.В., Хадарцев А.А. Модель профилактических медицинских осмотров для профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии и ее оптимизация // Вестник новых медицинских технологий. 2001.-Т.VIII, №2.-С.22-26.
145. Малышев В.С. Научный метод обработки информации при акустической диагностике влияния производственной среды на здоровье человека / Дис...д.м.н. – Тула, 2002. – 255 с.
146. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – М.: Наука, –1991. – 256 с.
147. Марчук Г.И., Нисевич Н.И., Зубикова И.И. и др. Математическое моделирование вирусного гепатита. – М.: Наука. – 1981. – 350 с.
148. Медицинская профилактика и лечение пневмокониозов и пылевых бронхитов / Методические рекомендации. - М.: МЗ СССР. -1981.- 36 С.
149. Меерсон Ф.З., Твердохлеб В.П., Боев В.М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в профилактике. – М.: Наука, 1989.-С.70.
150. Мельников А.Х. Правое предсердие реагирует первым // Пульмонология 1997. 7 национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва 2–5 июля 1997. – С.181.
151. Методика оценки гигиенических критериев и классификация условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и направленности трудового процесса: Руководство.-М.: Федеральный центр государственного надзора Минздрава России, 1992.-192 С.
152. Методические рекомендации по планированию эксперимента и оценке эффекта комбинированного воздействия химических веществ при многократном воздействии / ВНИИГИНТОКС. - 1977.- 45 С.
153. Методические указания по установлению ориентированных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны / Минздрав СССР.- №4000-85.
154. Милишников В.В. Бронхофиброскопия в диагностике пылевых заболеваний легких // Вестник АМН СССР.- М.: Медицина, 1986.-№5.- С. 20-23.
155. Милишников В.В., Палагушина А.И. // В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей- В 4т./ Под ред. Н.Р. Палеева.-М.: Медицина, 1990,-Т.4.-С.334-335.
156. Миненков А.А., Данилова И.Н. Лечебные возможности низкоэнергетического лазерного излучения и перспективы его использования в физиотерапии. // Материалы к 8-му Всесоюз. съезду физиотерапевтов и курортологов: Тез. докл. — М., 1983 -С. 33-35.
157. Минерально-сырьевые ресурсы Подмосковского угольного бассейна // Информационный бюллетень ОАО “Тулауголь”. - Тула. -1998.- 10 С.
158. Миррахимов М.М., Раимжанов А.Р., Бримкулов Н.Н. и др. Горноклиматическое лечение больных бронхиальной астмой: Метод. Рекомендации. –Фрунзе, 1983.–19 с.
159. Моисеев Н.Н. Элементы теории оптимальных систем. - М.: Наука, 1975.-386 С.
160. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985.- 287 С.
161. Мошков В.Н. Лечебная физкультура в клинике внутренних болезней. — М., Медицина, 1977 – 350 с.
162. Мюллер П., Нойман П., Шторм Р. Таблицы по математической статистике.-М.: Финансы и статистика.- 1982.- 271 С.
163. Мягков И.И., Назар П.С. Хронический бронхит. - Киев: Здоровья, 1991.-155 С.
164. Назарова В.А. Произвольное управление дыханием как метод коррекции обструктивного синдрома у больных ХНЗЛ // В кн. Бронхиальная астма. Под ред. Проф. Г.Б. Федосеева. Медицинское информационное агентство, Санкт-Петербург, 1996.-Т.2. – С.323-326.
165. О состоянии профессиональной заболеваемости по Тульской области за 1998 год // Информационный бюллетень, центр гос. сан.-эпид. надзора в Тульской обл.- Тула.-1999.-С.13.
166. Орлова Г.П. Заболевания легких, вызванные экзогенным воздействием токсико-пылевых факторов (клинико-экспериментальное исследование) /Автореф. дис...д.м.н.– Санкт-петербург, 2003.–29 с.
167. Орлова М.А. Возможности интервальной гипоксической тренировки как метода реабилитации физиологических функций студентов // «Экопедагогика». - М., 2004.-С. 149-155.
168. Осипов А.К. Гуморальный транспорт бронхов и его коррекция при бронхиальной астме // Тер. архив. – 1999.т.7. – №3. – 17 с.
169. Панова И.В., Маленко И.П., Хадарцев А.А. Применение математических моделей, основанных на анализе концентраций микроэлементов в моче, при диагностике профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Нижегородский медицинский журнал. - 2001.-№1.-С.31-37.
170. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. / Пер. с англ. Леонова В.П. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
171. Петрицына М.А., Паничев Н.А., Сыромятникова Н.В. Исследование цинка и меди у больных хроническим бронхитом // Пульмонология. - 1992.-№ 4, приложение.- 147 с.
172. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика.- М.: Медицина, 1976.- 336 С.
173. Плохинский Н.А. Биометрия М., Из-во МГУ, 1970. -367 с.

174. Погожев И.Б. Применение математических моделей в клинической практике.- М.: Наука,-1982.-192 С.
175. Погожев И.Б. Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. – М.: Наука.- 1988.- 202 С.
176. Поляков В.В. // В кн.: Ранняя диагностика и профилактика неспецифических заболеваний легких .- Л., 1987.-С. 46-51.
177. Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного воздействия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий. - М.: Минздрав СССР.- №4050-85.
178. Приказ Департамента здравоохранения администрации Тульской области от 17.07.95 г. №44. Об организации медицинской помощи работающим на предприятиях промышленности, строительства, транспорта, связи в условиях обязательного медицинского страхования населения Тульской области. – Тула, – 1995.
179. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 14.03.96 г. №90. О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии.- Москва.- 1996.
180. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 23.06.94 г. №130. Об организации медицинской помощи работающим на предприятиях промышленности, строительства, транспорта, связи в условиях обязательного медицинского страхования населения.- Москва. – 1994.
181. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 30.09.86 г. №1303. О совершенствовании системы регистрации, расследования, учета и анализа профессиональных заболеваний в СССР.- Москва.-1986.
182. Профессиональные бронхиты: Сб. научных трудов / НИИ ГТ и ПЗ АМН СССР.-М., 1978.- 136 С.
183. Профессиональные заболевания / Под ред. Измерова Н.Ф.-М.: Медицина, 1996.-В 2-х т. Т.1-335 С.
184. Прусаков В.М. Эпидемиолого-гигиеническая оценка причин возникновения повышенной обращаемости населения за медицинской помощью по поводу бронхоспазма в октябре 1988г. – Ангарск, 1990. – 312 С.
185. Пугачев В.С. Теория случайных функций и применение к задачам автоматического управления.- М.: Физматгиз, 1962.- 883 С.
186. Расстригин Л.А. Статистические методы поиска.-М.:Наука.-1968–286 С.
187. РД 50-705-91. Планирование и статистическая обработка результатов статических испытаний и испытаний на усталость // М.: Комитет стандартизации и метрологии СССР, 1992.- 168 с.
188. Родионов В.В., Дзяк Г.В. Особенности бронхита у шахтеров. //Сб. материалов 12 Нац. конгресса пульмонологов, Москва, ноябрь, 2002. – 352 с.
189. Родштат ИВ. Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине. - М, 1985. - С. 132-146.
190. Рождественский М.Е. Критерии принятия управленческих решений в профилактической пульмонологии: Автореферат дис... док.мед.наук.–Тула,1996. –51 с.
191. Рождественский М.Е., Юргель Н.В. Методология раннего выявления хронического бронхита с использованием вычислительной техники // Вестник новых медицинских технологий.-1998.-Т. V.- №3-4.-С.63-66.
192. Рукавишников В.С. Приоритетные направления фундаментальных исследований в области медицины труда / Сб.тезисов Межд.конференции Социальная ответственность работодателя за здоровье работника.– Москва, 2003.– 83 с.
193. Русакова Л. И. Применение магнитолазеротерапии в сочетании с лимфотропным введением химиопрепаратов у больных туберкулезом подростков / М. Г. Колубашвили. М. Ф. Губкина, Е. С. Овсянкина, В. Г. Добкн // Сб. – резюме 7-го нац. конгресса по болезням органов дыхания, М.; 1997– 619 с.
194. Савинова Т.А., Ландышев Ю.С., Левченко Н.Р., Чернявский Г.И. Некоторые особенности этиопатогенеза пылевой патологии легких от воздействия пыли бурого угля. //Сб.материалов 12 Нац. конгресса пульмонологов, Москва, ноябрь, 2002. – 352 с.
195. Свободные радикалы в живых системах / Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // Итоги науки и техники. Биофизика.- Т.29.- М., 1996.
196. Свядощ А.М. Неврозы. Руководство для врачей.–СПб:Питер, 1997.–С.301–318.
197. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.- М.: Медицина.- 1968.- 263 С.
198. Сильвестров В.П., Бакулин М.П. и др. Клиническая интерпретация данных исследования функций внешнего дыхания: Метод. рекомендации.-М.1990.
199. Сильвестров В.П., Баранов Ю.П., Семин С.Н. и др. Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы.-М., 1986.–109с.
200. Симоненко Т.С., Шаманова Ш.И., Алымкулов Д.А. Изменение системной и легочной гемодинамики у больных острой пневмонией и хроническим обструктивным бронхитом под влиянием водолечения // Сб.-резюме 7-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания, М., 1997– 827 с.
201. Ситев П., Тодоров Л. Кинезитерапия при заболеваниях дыхательной системы. Руководство по кинезитерапии. Пер. с болг. – София, 1978.– 316322 С.
202. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение).-М.: Научный мир, -1990.- 97 С.
203. Скепьян Н.А. Лечение хронического бронхита от воздействия минеральной и органической пыли // //Медицина труда и промышленная экология.- 1999.-№8.-С.39-43.
204. Сколкин Ф.В., Канаев А.А., Копп И.З. Энергетика и окружающая среда. - М.: Энергия, 1980.-345 С.
205. Сметанкин А.А. Здоровье без лекарств: Биологическая Обратная связь / Российская Ассоциация Биологической Обратной Связи. – СПб, 2001. – 68 с.
206. Соколов М.Э. Системный подход и процессы управления при облитерирующих заболеваниях артерий конечностей (экспериментально-клиническое исследование): Автореферат дис... док.мед.наук.– Тула,1996.–39 с.
207. Соодаева С.К. Окислительные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких.- М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 2000. – С. 92–110.

208. Спиричев В.Б. Минеральные вещества и их роль в поддержании гомеостаза // Справочник по диетологии / под ред. М.А. Самсонова, А.А. Покровского. - М.: Медицина, 1992. - С.42 - 47.
209. Стручков П.В., Винницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику.-М.:1996.-С.72.
210. Стручков П.В., Винницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания.- М., 1996. - 72 с.
211. Субботина Т.И., Яшин А.А. Основы теоретической и экспериментальной биофизики для реализации высокочастотной электромагнитной терапии. Учебное пособие / Под ред. Хадарцева А.А, Яшина А.А. - Тула, 1999. - С. 10-46.
212. Суворов Г.А., Саночкин И.В. Методология биологической нормы в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. - 2003.- №5. - С.6-13.
213. Сусликов В.Л., Толмачева Н.В., Родионов В.А., Демьянова В.Н. О критериях оценки обеспеченности организма человека атомовитами // Микроэлементы в медицине.-2001.- Т.3.- №2.-С.2-9.
214. Сыромятникова Н.В. Состояние системы «Перекисное окисление липидов – антиоксиданты» у больных бронхиальной астмой // В кн.; Бронхиальная астма. Под ред. Г.Б.Федосеева. - 1996. - С. 97-100.
215. Сюрин С.А., Деревоедов А.А., Петреян В.П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом с использованием микроэлемента селена // Успехи современной биологии.- 1995.- №2.- С. 43-46.
216. Таджикиев Ф.С., Рустамов Б.Р., Вахретдинов Ф.Н. и др. Содержание цинка и меди в крови и конденсате влаги выдыхаемого воздуха у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. - 1992. - № 4, приложение. - 424 с.
217. Тиц Н.У., Энциклопедия клинических лабораторных тестов // Москва; Издат. «Лабиринт», 1997.- С. 942.
218. Тутаева Е.С. Обработка визуализированной информации о микроциркуляции в сосудах глазного дна при коррекции программ адаптации. Дис... канд. мед.наук.-Тула,2002.-184 с.
219. Тутаева Е.С. Современные технологии исследования микроциркуляции в офтальмологии при общей патологии // Вестник новых медицинских технологий. -2004, Т.11 №1-2 – С. 46 – 47.
220. Федосеев Г.Б. Алешина Л.А., Емельянов А.В. и др. Биохимические дефекты и их роль в возникновении аллергических заболеваний на примере бронхиальной астмы / В кн. Аллергология. Под ред.Федосеева Г.Б.- СПб: Норд.мед-издат.2001.-том 1.-С. 576-587.
221. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма // Спб.:«Мед.Информ. Агенство», 1996.- 462 с.
222. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Нескромный А.Г. и др. Роль нарушения гомеостаза двухвалентных катионов в патогенезе и клинической картине бронхиальной астмы // Терапевт. арх. - 1994. - Т. 66, N 3. - С. 8 - 12.
223. Финен Дж. Биологические ультраструктуры.- М.: Медицина.- 1970.-396 с.
224. Хадарцев А.А. Лечебно-реабилитационный блок дневных стационаров для больных заболеваниями органов дыхания // Пульмонология. - 1991. - №4.- 23-25 С.
225. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г., Дедов В.И., Троицкая Е.А., Фитола-зёрофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Учебное пособие. - Тула: Тульский полиграфист, 2001. - 26 с.
226. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г., Морозов В.Н., Тутаева Е.С. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем: Монография / Под ред. А.А.Хадарцева.- Тула: «Тульский полиграфист», 2003. - 172 с.
227. Харченко В.П., Котляров П.М. Рентгеновский методы в диагностике хронической обструктивной болезни легких // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких.- М.:ЗАО «Изд-во БИНОМ», 2000. - С.145-159.
228. Чучалин А.Г. Актуальная пульмонология. Пульмонология, 1996.- №3.- С. 7-9.
229. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», - 2000. - 512 с.
230. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», - 2000. - С.130-144.
231. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Болезни курящего человека // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», - 2000. - С.338-365.
232. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. -Л., 1980.-123 С.
233. Шиприцкий В.И. Разработка нормативов ПДВ для защиты атмосферы / Справочник. М.: Экология.- 1990.- 238 С.
234. Шишкин Г.С. Актуальные вопросы физиологических и структурно-функциональных основ жизнедеятельности.- Новосибирск: Изд-во СФ АН СССР, 1987.- 377 С.
235. Шишкина Л.И., Вахрущенкова Н.В., Каменев Л.И., Тутаева Е.С. Актуальные вопросы профпатологии органа зрения// Сб. материалов II Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье».-М:Изд-во«Дельта»,2004.-С. 266-267.
236. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит // в кн. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», - 2000. - С. 39-56.
237. Шнипас П.А., Багдонас Г.А., Рузов В.И. и др. Применение лазеров в хирургии и медицине.-М.,1988.-Ч.1.- С.339-342
238. Шор Я.Б., Кузьмин Ф.И. Таблицы для анализа и контроля надежности.- М.: Советское радио.- 1962.- 352 С.
239. Шпагина Л.А., Ефремов А.В., Несина И.А. и др. Социально значимый этап реабилитации больных с вибрационной болезнью. // Сб.тезисов Межд.конференции Социальная ответственность работодателя за здоровье работника.-Москва, 2003.-107 с.
240. Щегольков А.М. Реабилитация больных ИБС с сопутствующей бронхолегочной патологией в условиях санатория. Дис. канд. мед. наук. — Л., 1990.- 134 с.
241. Щербя М.М. Всасывание железа // Физиология всасывания.- Л.:1977.- С. 223-248.

242. Яглом А.М. Корреляционная теория стационарных случайных функций. - Л.: Гидрометеиздат, 1981.- 280 С.
243. Яглом А.М., Яглом И.М. Вероятность и информация.- М.: Наука.-1973.- 511 С.
244. Яковлев В.Н. Иванов В.Н., Клячкин Л.М., Щепольков А.М. Состояние и перспективы медицинской реабилитации при патологии внутренних органов. Воен. мед. ж. 1995. – №9– 1321 с.
245. Яковлева Л.П., Линева З.Е. Применение КВЧ-терапии в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких: Пособие для врачей.- Москва, 1998. -С. 3-7.
246. Anderson N. The environmental impact of chromium. Final draft March / Department of Environmental Protection< Bureau of Air Quality Control.- 1982.- 126 P.
247. Anderson R.A., Polansky M.M., Bryden N.A. et al. Chromium supplementation of human subjects: effect of glucose, insulin, and lipid variables // Metabolism.- 1981.- №32.- P. 894-899.
248. Anderson R.A., Polansky M.M., Bryden N.A. et al. Effect of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters // J. Nutr.- 1983.- №113.- P. 276-281.
249. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med., 1987. — 106– 196204 P.
250. Attfield M.D., Hodous T.K. // Amer. Rev. resp. Dis.-1992.- Vol. 145, №3.- P. 605-609.
251. Badmaev B., Majeed M., Passwater R.A. Selenium: a quest for better understanding // Altern Ther Health Med. – 1996, - Jul.- №2.- P. 59-62.
252. Bamman M.M., Hunter G.R. Stevens B.R., et al. Resistance exercise prevents plantar flexor deconditioning during bed rest // Med Sci Sports Exerc. - 1997.- Vol.- P. 1462-1468.
253. Barnes P.J. Is asthma a nervous disease? // Chest.-1995.-Vol. 107.-N 3.-P. 119- 125.
254. Barnes P.J. Biomarkers in COPD//Sixth Ann. Congress Eur. Resp. Soc.–Abstracts. – P. 11-13.
255. Barnikol W.K.R., Diether K., Eissfeller B. Akute Wirkung inspiratorischer hypoxischer Gasgemische auf das Bronchialsystem des Lungengesunden // Atemwegs-Lungeler. -1981.-Bd. 7, №3.-S. 157-159.
256. Bettger N.J. Zinc and selenium, sitespecific versus general antioxidation // J. Physiol. Pharmacol.- 1993.— Vol. 71, N.9.- P. 721 – 724.
257. Bloomfield S.A. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest // Med Sci Sports Exerc. - 1997- Vol. 29- P. 197-206.
258. Carter R., Nicotra B., Huber G. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD. Chest, 1994. — 106(6) – P. 1730-1739.
259. Chinea, Hasu M. Charge effect on binding, uptake and transport of ferritin through fenestrated endothelium // J. Submicrosc. Cytol.- 1986.- Vol. 18, №4.- P. 647-659.
260. Chinea, Hasu M. Charge effect on binding, uptake and transport of ferritin through fenestrated endothelium // J. Submicrosc. Cytol.- 1986.- Vol. 18, №4.- P. 647-659.
261. COPD diagnosis and treatment. Eds.: van Herwaarden C.L.A., Repine J.E., Vermeire P., van Weel. C. Excerpta Medica, 1996. – P.1-122.
262. Cruber F.O. // Labor. aktuell Boehringer Mannheim GmbH.- 1985.- Vol. 47. №1. – P. 19-24.
263. Cruber F.O. // Labor. aktuell Boehringer Mannheim GmbH.- 1985.- Vol. 47. №1. – P. 19-24.
264. Deckhuijsen P.N.R., Gosselink R. Pulmonary rehabilitation. COPD: diagnosis and treatment. – Amsterdam, Barcelona, Hong Kong et al. 1996 – 93102 P.
265. Decramer M. Effects of rehabilitation and muscle training on quality of life in COPD patients. Eur. Respir. Rev., 1997.– vol. 7, №42: 9295. Weizmann S.A., Groceffa P. // Arch. Biochem. Biophys.- 1984.- Vol. 228.- P. 373-376.
266. Dhein Y. Spurenelement zink. Ein mangel wird oftmals nicht erkannt // Heilkunst.-1993. - Vol. 106.- 15 p.
267. Dincer S.L., Dincer F.N., Yildirim S. Investigation of zinc deficiency in patients with chronic cor pulmonale by oral plasmazinc tolerance test//Tract elements and electrolytes.-1995.-Vol.12.-N4.-P.296-208.
268. Diplock A.T. // Philos. Tran. rog. Soc. Lond. B.-1981.- Vol. 294,
269. №1071.- P. 105-117.
270. Disilvestro R.A., Pacht E., Davis W.B., Jarjour N. et al. Bal Fluid Contains Detectable superoxide dismutase 1 activity // chest.-1998.-Vol.112.-N2.-P.401-404.
271. Eboh T., Shioga S., Ohra Y. Role of alveolar macrophages in development of paraquatinduced lung injury // Lung.- 1983.- Vol. 161, №1.- P. 47-55.
272. Ferrando A.A., Tipton K.D., Bamman M.M., Wolfe R.R. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. // Appl Physiol. - 1997- Vol. 82-P. 807-810.
273. Fishman A P. Summary. Pulmonary Rehabilitation Research. Am. J. Respir. Crit Care Med 1994. — vol. 149 – 519540 p.
274. Folgering H., Van-Herwaarden C Pulmonary rehabilitation in asthma and COPD, physiological basics. Respir. Med., 1993. — 87 (Supp. B): 41-44.
275. Gabor S., Anca L. Effect of silica on lipid peroxidation in the red cells // Int. Arch. Arbeitmed.-1974.- Vol.32.-P. 327-332.
276. Gabor S., Anca L., Lucava E. In vitro and in vivo quartz induced lipid peroxidation // The vivo effect of mineral dusts.- London, 1980.- P. 131-135.
277. Gadek Y.E., Hunninghake G.W., Zimmerman R.L. etc. Regulation of the release of Alveolar macrophage – Derived neutrophil chemotactic factor // Amer. Rev. resp. Dis.-1980.- Vol. 120, №4.- P. 723-733.
278. Garyaud P., Orehek J., Grimaud C., Charpin C. Bronchoconstrictor effects of deep inspiration in patients with asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 1975. – 111 – P. 433-439.
279. Gelb A.F., Schein M., Kitei J., Tash/dn D.P., Mutter N.L., Hogg J.C., Epstein J.D., Zamel N. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. Am.Rev.Respir. Dis., 1993. – 147(5) – P.1157-1161
280. Gilchrist J. Analysis of early diabetic retinopathy by computer processing of fundus images. A preliminary study // Ophthalmic-physiol.- Opt. 1987.- Vol. 7,- P. 393-399.

281. Gillet I., Pquet C. Yap.Y. Acupunet. Ther. Ass.-1966.-Vol. 15.-P.243-265.
282. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. – National Heart, Lung and Bood Institute. Publication number 95-3659, 1995. – 176 p.
283. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001.
284. Godfrey I.C., Conant S.B., Smith D.S. et al. Zinc gluconatr and the common cold: a controlled clinical study // J. Int. Med. Res.- 1992.- Vol.20, n.3.- P.234 – 246.
285. Goldberg R.E., Varma K., Spaeth G.L Quantification of progressive diabetic macular nonperfusion // Ophtalmic Surgery.- 1989.- Vol. 20- P. 42-45.
286. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan ML el al. Parenchymal emphysema measured by CT lung density correlates with lung function in patients with bullous disease. Eur. Respir. J., 1993. — 6(5) – P.698-704.
287. Greene K.E, Peters J.I. Pathophysiology of acute respiratory failure. Clin. Chest Med., 1994. – 15(1)– P.1-12.
288. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Mod. Mad. — Australia; July, 1995. — P.132-146.
289. Gunter T., Grossrau B., Holtriede V. et al. Effect of ferrum, salicylate and zinc on metallothionein and lipid peroxidation in vivo // J. Trace Elem Electrolytes Ytalth. Dus.- 1991.- Vol. 5, N. 2. – P. 95 –100.
290. Hamilton E.I. An overview: the chemical elements, nutrition, disease and the health of man. Research meeded on mineral content of human tissues // Fed. Proc.- 1981.- Vol. 40, №8.- P. 2126-2130.
291. Heppleston A.G. Pulmonary toxicology of silica, coal and asbestos // Environ. Healph Perspect.- 1984.- Vol.55. – P. 111-127.
292. Horinchi V., Seki T., Abasaka S. Inhibitory effect of zinc on hydroxil free radical mediated formations of 8 — hydroxyguanine in isolated DNA // Allergy Clin. Immunol. News.-1994.– Suppl.2.– P.254.
293. Khaltaev N. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI / WHO Workshop. -1998. – 32 p.
294. Knudson R.J., Kalienborn W.T., Burrows B. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on the carbon monoxide diffusion capacity of the lung in asymptomatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., 1989. – 140 – P.645-651.
295. Korkina L.G., Suslova T.B., Cheremisina L.P., Velechkouski B.T. // Stud. Biophys.-1988.-Vol.126. №2.-P.99-104.
296. Kutsenok V.A. The effect of electromagnetic radiation in the millimeter-wave range on the immune status of peptic ulcer patients // Likarska Sprava. - 1994. - Vol. 9, №12. -P. 139-142.
297. Levshin IV. Permeability of erythrocyte membranes from peripheral blood after exposure to low-frequency alternating electromagnetic field // Pa-tologicheskaiia Fiziologiiia i Eksperimentalnaia Terapiia. - 1994, №1. - P. 17-19.
298. Levy W.S., Mainster M.A. Microcomputer applications in clinical ophthalmology //Ophthalmology Annual - 1985.-vol. 1.- P. 213-240.
299. Libby D.M., Briscoe W.A., King T.K., relies of Hypoxia-related bronchoconstriction by breathing 30 percent oxygen. // Amer.Rew Respirat. Disease.-1981.- Vol.123, № 2.-P. 171-175.
300. Lockhart A. Donnecs actualles sur I hyperreactivite bronchigiie non specifigue. // Rev. Naiad. Respr.-1989.-Vol. 6 № 6.- 3.501-506.
301. Mathew B., Altura B.M. The role of magnesium in lung diseases: asthma, alltgry and pulmonary hypertension // Magnes. Trace Elem.- 1991/92.- Vol. 10, №1.-P. 220 - 228.
302. Mazmanian G.M., Baudet B., Brink C., Cerrina J., Srdacharian S., Weiss M. Methylene Hue potetiates vascular reactivity in isolated rat lungs. J. Appl. Physiol., 1989. — vol. 66. P.7-8.
303. Morgan E.H. Transferrin, biochemistry, physiology and clinical significance // Moleo. Aspects. Med. –1981.- Vol. 4. P. 1-123.
304. Morgan E.H. Transferrin, biochemistry, physiology and clinical significance // Moleo. Aspects. Med. –1981.- Vol. 4. P. 1-123.
305. Morrell N. W., Wgnall B.K., Biggs T., Seed W.A. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994. — 150(3) – P. 635-641.
306. Morrison N.J., Abboud R.T., Ramadan F. el al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusion capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. Am. Rev. Respir. Hs., 1989. — 139.-P. 1179-1187.
307. Motenbocker M.A., Tappel A.L. Effect of dietary selenium on plasma selenoprotein P, selenoprotein 1 and gli-tathion peroxidase in the rat. // J. Nutr.- 1984.- Vol. 144.- P. 279-285.
308. Motenbocker M.A., Tappel A.L. Effect of dietary selenium on plasma selenoprotein P, selenoprotein 1 and gli-tathion peroxidase in the rat. // J. Nutr.- 1984.- Vol. 144.- P. 279-285.
309. Mylius E.A., Gullvag B. Alveolar macrophage count as an indicator of lung reaction to industrial Air pollution // Acta cytol. Philad.-1986.-Vol.30, №2.- P. 157-162.
310. Nelson H. B-adrenergic bronchodilators // N. Engl.J.Med.- 1995.- Vol. 333(8).- P. 449 - 506.
311. Neubauer J.A., Melton J.E., Edelman N.H, Modulation of respiration during brain hypoxia. //J.Appl. Physiol!. - 1990. - Vol. 68, № 2. ~ P. 441-445.
312. Niitsu A. Calcium is essencial for ATP - induced steroidogenesis in bovine adrenocjrtical fasciculata cells // Jap. J. Pharmacj1.- 1992.- Vol.60, N3.-P. 269- 274.
313. Nillsen F.H. Possible future implication of nicklel, silicon, vanadium and other ultratrace elements in human nutrition // Current tonics in nutrition a disease.- New York.- 1982.- P. 379-404.
314. O'Donnell D.E. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. Chest, 1994.- 106(3) – P. 904-912.
315. Petty, Murray J. Treatment of COPD. 1996.
316. Pitcher W.D., Cunningham H.S. Oxygen cost of increasing tidal volume and diaphragm flattening in obstructive pulmonary disease. J. Appl. Physid., 1993. — 74(6) – P. 2750-2756.
317. Quirk F.H., Jones P.W. Back to basics: how many items can adequately represent health-related quality of life in

airway diseases// Eur. Resp. Rev., 1997.- vol. 17– P. 5053.

318. Ramirez J.S. Zinc inhibits the release of thyroid and glucocorticoid receptors from chromatin of cultured GC cells // Horm. Metab. Res. – 1991. – Vol.23. – P. 155 -161.

319. Reich M.D., Church C.H. Oral Zinc supplementation of HIV – infected children // J.Allergy Clin. Immunol.- 1993.- Vol.91, N.1.– P. 294.

320. Reynisdottir S., Wahrenberg H. Effect of glucocorticosteroid treatment from patients with asthma // Clin. Sci.- 1993.- Vol.85, N.2.– P. 237 - 244.

321. Ross R. Interpreting Exercise Tests. CSI Software. –Houston,1989.– 243 p.

322. Sandstead H. Availability of zinc and its requirements in human subjects // Current topics in nutrition and disease.- New York, 1982.- P. 83-101.

323. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. Optimal assessment of COPD. Eur. Respir. J. 1995. - vol 8 – 1398-1420 p.

324. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. Am J. Respir. Crit. Care Med., 1995. – 152 – P. 77-120.

325. Stern K.J., Webb W.R., Gamsu G. Dynamic quantitative computed tomography. A predictor of pulmonary function in obstructive lung diseases. Invest. Radiol., 1994. — 29(5) – P. 564-569.

326. Treatise on collagen, ed. G.N. Ramachandran, B. Gould, -N.Y., v.1-2,-1967-68.- P.58-73, 24-42.

327. Tsuda H., Takeshige K., Shibata Y. etc. Oxygen metabolism of human colostal macrophages: comparison with monocytes and polymorphonuclear leukocytes // J. Biochem. – 1984.- Vol. 95.- P. 1237-1245.

328. Vallee B.D. Zinc and fundamental the processes//J.Inorg. Chem.-1991.-Vol.43,N.2-3.– P.84-85.

329. Van Noord J.A., Smeets J., Clement J. et al. Assessment of reversibility of airflow obstruction. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994. – 150(2) – P. 551-554.

330. Van Schayk C. R Quality of life in patients with COPD. COPD diagnosis and treatment. – Amsterdam, Barcelona et al, 1996 –7277 P.

331. Wegner R.E., Jorres R.A., Kirsten D.k., Magnusen H/ Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. Eur/Respir.J., 1994. – 7(4) – P. 725-729.

332. Weizmann S.A., Groceffa P. // Arch. Biochem. Biophys.- 1984.- Vol. 228.- P. 373-376.

333. Weizmann S.A., Groceffa P. // Arch. Biochem. Biophys.- 1984.- Vol. 228.- P. 373-376.

334. Wilson D.O., Rogers R.M., Hoffman R.M. Nutrition and chronic lung disease. Am. Rev. Respir. Dis., 1985.–132 – P. 1347-1365.

335. Wouters T.F., Schols A.M. Metabolic support and energy in chronic respiratory failure. Monaldi Arch. Chest Dis., 1994.–48(5) – P. 530-534.

336. Yannicelli S., Hambidge K.M., Piceiano M.F. Decreased selenium uptake and low plasma selenium concentrations leading to clinical symptoms in a child with propionic acidemia // J. Inherit. Metab. Disease.- 1992.- 15, №2.- P. 261-268.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА – аллергическая бронхиальная астма
АМ – альвеолярный макрофаг
АО – антиоксидант
АОС – антиоксидантная система
АФК – активные формы кислорода
БА – бронхиальная астма
БАС – биологически активные среды
БОС – биологическая обратная связь
БПДК – биологическая предельно допустимая концентрация
ГКС – глюкокортикостероиды
ДАС – дыхательная аритмия сердца
ДДМП – дозируемое дыхательное мертвое пространство
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИТ – индекс Тиффно
КВВВ – конденсат влаги выдыхаемого воздуха
К_{мэ} – концентрация микроэлемента
КСД – кислородная стоимость дыхания
ЛГ – легочная гипертензия
ЛФК – лечебная физкультура
МНК – метод наименьших квадратов
МР – медицинская реабилитация
МТ – медицинские технологии
МЭ – микроэлемент
НБА – неаллергическая бронхиальная астма
НГ – нейтрофильные гранулоциты
НОР – неспецифическая ответная реакция
ОФВ₁, FEV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПДК – предельно-допустимая концентрация
ПЗ – профессиональное заболевание
ПК – персональный компьютер
ПМО – периодический медицинский осмотр
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОД – супероксиддисмутаза
СОД – супероксиддисмутаза
ССС – сердечно-сосудистая система
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ, FVC – форсированная жизненная емкость легких

ХБ – хронический бронхит
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХОБ – хронический обструктивный бронхит
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПБ – хронический пылевой бронхит
ХПБ – хронический пылевой бронхит
ЦП – церрулоплазмин
ЧД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
DLCO – показатель диффузионной способности легких
DLCO/Va – отношение показателя диффузионной способности
легких к альвеолярному объему
IgE – иммуноглобулин класса E
SIgA – секреторный иммуноглобулин A

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава I. Вопросы диагностики заболеваний органов дыхания	8
1. Системный анализ в биомедицинских исследованиях	8
2. Клиническая диагностика заболеваний органов дыхания	12
2.1. Хронический профессиональный (пылевой) бронхит.....	13
2.1.1. Анализ системы клинического распознавания ХПБ.....	13
2.1.2. Особенности этиологии, патогенеза и патоморфологии ХПБ....	17
2.1.3. Диагностика преморбидной стадии ХПБ.....	24
2.1.4. Значение упреждающих профилактических мероприятий.....	28
2.2. Хронический обструктивный бронхит.....	31
2.3. Бронхиальная астма.....	33
3. Роль микроэлементов в диагностике заболеваний органов дыхания.....	35
3.1. Общая характеристика микроэлементов	35
3.2. Диагностическая значимость микроэлементов.....	37
3.2.1. Роль микроэлементов в диагностике ХПБ.....	43
4. Диагностика нарушений вентиляции и микроциркуляции.....	51
4.1 Диагностика вентиляционных нарушений при ХПБ, ХОБ и БА.....	51
4.2 Диагностика нарушений микроциркуляции крови.....	55
Глава II. Системный анализ диагностики ХПБ	59
1. Объект исследования, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.....	59
2. Результаты инструментальных исследований.....	64
3. Статистическая обработка результатов.....	68
4. Анализ динамики МЭ в организме шахтеров.....	69
5. Прогностическая значимость математических моделей в диагностике ХПБ.....	72
5.1. Модель диагностики ХПБ.....	72
5.2. Оценка степени информативности различных методов диагностики...	78
5.3 Модель прогнозирования ХПБ.....	80
5.4. Модель профилактических медицинских осмотров для ХПБ.....	86
5.5. Определение ПДК угольно-породной пыли на основе линейной концепции.....	99
Глава III. Анализ интегральной диагностики ХПБ, ХОБ и БА	108
1. Характеристика обследованных больных	108
2. Клинические методы обследования	115
3. Лабораторные методы исследования	117
3.1 Определение концентрации МЭ в биосредах	117
4. Инструментальные методы исследования.....	119
4.1 Диагностика вентиляционных нарушений	118

4.2 Исследование микроциркуляции крови	119
5. Статистическая обработка результатов.....	119
Глава IV. Восстановительные мероприятия при патологии органов дыхания.....	121
1. Общие понятия о восстановительной медицине.....	121
2. Немедикаментозные способы воздействия.....	124
2.1. Некоторые физические способы воздействия в восстановительном периоде при заболеваниях органов дыхания:	125
2.1.1. Механическое воздействие (массаж).....	125
2.1.2. Модуляция биологически активных точек и зон.....	131
2.1.3. Электролечение.....	136
2.1.4. Методы светолечения.....	138
2.1.5. Физические тренировки.....	142
2.1.6. Тренировка дыхательной мускулатуры.....	143
2.2. Гомеопатия и фитотерапия.....	144
2.3. Воздействие микроклиматических факторов.....	147
2.4. Эффективность экзогенной гипоксии в восстановительной терапии... ..	148
2.5. Психофизиологическая реабилитация.....	152
2.5.1. Аутогенная тренировка.....	153
3. Методика лечения больных с дополнительным включением тренажера дыхательной мускулатуры с биологической обратной связью «Дыхание».	154
Глава V. Результаты восстановительных методов лечения	156
1. Разработка алгоритма математической оценки эффективности лечения заболеваний органов дыхания по изменениям концентрации МЭ в моче и крови	156
2. Количественный анализ содержания МЭ в моче и крови при ХПБ, ХОБ и БА.....	157
3. Результаты бронхофонографического исследования	160
4. Результаты офтальмофотографического метода	164
5. Системные взаимодействия между концентрациями МЭ в моче и крови, степенью тяжести заболевания, эффективностью лечения заболеваний органов дыхания, в том числе профессиональной этиологии.....	168
6. Системная оценка эффективности тренажера БОС «Дыхание» в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий	170
Заключение.....	181
Приложения.....	187
Список использованной литературы.....	208
Список сокращений.....	