

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**На правах рукописи**

**УДК: 616.15: 615.834: 576.31 (575.2-13) (043.3)**

**МАМАТОВ САГЫНАЛИ МУРЗАЕВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИЯМИ  
КРОВЕТВОРЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ГОРНОКЛИМАТИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Бишкек – 2000 г.**

Работа выполнена в Кыргызском научном центре гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (директор – проф. А.Р. Раимжанов) и кафедры гематологии, трансфузиологии и военно-полевой терапии Кыргызской государственной медицинской академии (ректор – проф. И.А. Акылбеков)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,  
заслуженный врач Кыргызской Республики,  
профессор **Раимжанов Абдухалим Раимжанович**

доктор медицинских наук,  
заслуженный деятель науки Российской Федерации,  
профессор **Козинец Геннадий Иванович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор  
**Бримкулов Нурлан Нургазиевич**

доктор медицинских наук, профессор  
**Чонбашева Чолпон Кенешовна**

доктор медицинских наук, профессор  
**Бахрамов Саиджалал Махмудович**

**Ведущая организация:** **Российская медицинская академия  
последипломного образования (РМАПО)**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2000 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании специализированного совета Д 14.00.114 при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2000 года.

Ученый секретарь  
Специализированного Совета,  
кандидат медицинских наук

Т.А. Романова

## ОБЩАЯ ХАРКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Апластическая анемия (АА) представляет собой одно из тяжелых заболеваний системы крови. Хотя со дня описания (Erllich, 1888) клинической картины АА прошло более 100 лет, актуальность этой проблемы еще очень велика. Глубокая анемия, прогрессирующий геморрагический синдром, тяжелые инфекционные осложнения, обусловленные угнетением костномозгового кроветворения, остаются причинами смерти больных АА, особенно тяжелой ее формы (ТАА) [Л.И.Идельсон, 1984; Е.А.Михайлова, 1997; А.В.Алексейчик, 1998; A.Vacigalupo, 1994-1998; S.Young et al., 1996].

Несмотря на то, что уже в течение 30 лет и более ведутся активные поиски эффективных методов лечения, летальность этого заболевания при использовании общепринятой терапии (гормоны, гемотрансфузии) продолжает оставаться на высоком уровне. Так многочисленные трансфузии эритро- и тромбоцитарной массы приводят к аллосенсибилизации организма, что значительно затрудняет дальнейшую заместительную терапию, в связи с чем увеличивается риск гибели от анемического и геморрагического синдромов. Длительное использование глюкокортикоидов и анаболических гормонов сами по себе не решают эту проблему и в то же время вызывает целый ряд осложнений [В.А.Климанский, 1991; В.Г.Савченко, 1997; А.А.Масчан с соавт., 1998; Куликова О.В. и соавт., 1998].

Широко применявшаяся до настоящего времени при АА спленэктомия (СЭ) позволила несколько улучшить прогноз заболевания, особенно у больных с тяжелой АА (НАА), тогда как при ТАА она оказалась малоэффективной [Е.А.Михайлова с соавт., 1992; В.А.Климанский, 1994; В.Г.Савченко с соавт., 1996; Speck B. et al., 1996].

Определенные успехи, достигнутые в терапии больных за последние годы, связаны с применением иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и метода трансплантации костного мозга (ТКМ) [А.А.Масчан и соавт., 1998; Е.П.Шилова и соавт., 1998; A.Raghavachar et al., 1996; R.Elizabeth et al., 1997; R. Fonseca, A.Tefferi, 1997]. Аллогенная ТКМ при АА значительно повысила эффективность терапии больных АА [B.Spek et al., 1990, 1996; R.Storb et al., 1994; A.Vacigalupo, 1994-2000; D.Margolis et al., 1996; M.Horowitz, P.Rowlings, 1997]. Но следует отметить, что применение ИСТ и ТКМ из-за большой дороговизны обоих методов и сложности подбора донора для ТКМ, не всегда приемлемы.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) или болезнь Маркиафава-Микели – приобретенное нарушение гемопоэза, характеризующееся хроническим внутрисосудистым и внутрикостномозговым гемолизом, связанным с повышенной чувствительностью клеток крови и костного мозга к комплементу [А.А.Масчан и соавт., 1996; M.Bessler et al., 1994; W.F.Rosse, R.E.Ware, 1995; S.Young et al., 1996; W.F.Rosse, 1997]. Считалось, что ПНГ – чрезвычайно редкое заболевание, но с появлением чувствительных специфических методов исследования, позволяющих надежно выявлять деструкцию эритроцитов, присущую ПНГ, показано, что ее частота составляет не менее 1 случая на 500000 здоровых лиц.

Терапия ПНГ пока не разработана. Однако известно, что у этих больных возможно достижение положительного гематологического ответа при применении иммуносупрессоров как при АА [van-Kamp et al., 1995; K.Horikawa et al., 1996; A.Takeshita et al., 1996; C.F.Ebenbichler et al., 1996-1997; R.L.Paguette et al., 1998; J.Schubert et al., 1999]. Также есть сообщения об эффективном проведении ТКМ у пациентов с синдромом ПНГ/АА [K.Kawahara et al., 1992; M.Endo et al., 1996].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией, деструкцией тромбоцитов при нормальном или увеличенном числе мегакариоцитов в костном мозге. Антипластиночным фактором является Ig G, который связывается с поверхностью пластинок (антигенов) Fab-фраг-

ментами с (или без) активации комплемента, после чего следует фагоцитоз пластинок, преимущественно в селезенке или печени.

В настоящее время существуют разные методы терапии ИТП. Патогенетическая терапия включает в себя применение кортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов, а также спленэктомии.

В последние годы появились сообщения об эффективности использования для лечения ИТП больших доз человеческого гамма-глобулина [N.George et al., 1996; F.Fabris et al., 1997; M.Sata et al., 1997; C.Law et al., 1997]. Предполагается, что в основе действия препарата лежит блокада активности фагоцитирующих макрофагов. При этом авторы отметили быстрый подъем уровня тромбоцитов с кратковременным эффектом. А после внутривенного введения иммуноглобулина описаны случаи развития гемолитической анемии [S.Okubo et al., 1990; A.Kluge et al., 1994]. Следует отметить, что каждый из перечисленных методов терапии ИТП в отдельности дает определенный, но временный эффект.

Вышеизложенные данные оправдывают необходимость поиска новых подходов к лечению АА, ПНГ и ИТП. В этом отношении следует указать на многолетние исследования М.М.Миррахимова и А.Р.Раимжанова (1968-1988), которые впервые в мировой гематологии применили высокогорную климатотерапию больных с цитопеническими синдромами и железодефицитной анемией на перевале Туя-Ашу (3200 метров над уровнем моря) и показали ее эффективность. Авторами установлено, что однократные и повторные курсы горноклиматического лечения способствуют значительному снижению проявлений анемического и геморрагического синдромов, дальнейшему улучшению течения, удлинению продолжительности ремиссии, более заметному и стойкому повышению гематологических показателей у больных с цитопеническими синдромами. Это позволяет отказаться от приема гормональных препаратов и гемотрансфузий, а также помогает добиться социальной компенсации.

Параллельное изучение эритрона у больных АА в процессе горноклиматического лечения (А.Р.Раимжанов и С.М.Маматов, 1992-1994), показало постепенное улучшение гемоглобинизации эритроцитов, значительное повышение пролиферативной активности эритробластов и уменьшение степени неэффективного эритропоэза. Электронная микроскопия выявила обратное развитие деструктивных изменений эритроидных клеток костного мозга в процессе лечения. Данных о состоянии эритрона в отдаленном периоде после лечения в условиях высокогорья нет.

По данным С.Сехам (1991) при просмотре лимфоцитogramм у больных АА отмечается уменьшение числа малых лимфоцитов и увеличение процента средних и больших клеток, а также дефектных лимфоцитов. Лечение антилимфоцитарным глобулином (АЛГ) не привело к положительным сдвигам. Для получения ответа на вопрос, претерпевают ли изменения лимфоциты периферической крови больных АА в процессе горноклиматического лечения, мы сочли целесообразным проведение их морфометрического исследования.

Учитывая дефицит сведений о механизмах влияния высокогорной климатотерапии на течение АА, ПНГ, ИТП, нами проведено исследование структурно-функциональных изменений гемопоэза у данных больных в процессе горноклиматического лечения и в отдаленном периоде.

#### **Цель исследования**

Изучить клиническую картину и динамику структурно-функционального состояния гемопоэза у больных с депрессиями кроветворения, а также определить возможность восстановления нарушенных функций в процессе высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клиническую картину, структурно-функциональные изменения лимфоцитов и клеток эритрона у больных апластической анемией и выявить возможную взаимосвязь между клетками лимфоидного и эритроидного рядов в процессе высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения.

2. Провести анализ выживаемости больных АА, тяжелой и нетяжелой степени в процессе горноклиматического лечения, сравнив с выживаемостью больных, находящихся на общепринятой терапии.

3. Оценить клинко-лабораторное состояние гемопоэза у больных ИНГ в процессе воздействия высокогорной гипоксии и в отдаленном периоде после лечения.

4. Исследовать структурно-функциональное состояние эритрона у больных ПНГ в процессе высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения, оценить результаты эффективности данного лечения.

5. Провести клинко-лабораторное исследование гемопоэза у больных ИТП в условиях воздействия высокогорной гипоксии и в отдаленном периоде после лечения.

6. Изучить эффект воздействия высотной гипоксии на структурно-функциональное состояние тромбоцитов периферической крови и клеток эритрона у больных ИТП в процессе полуторамесячного пребывания в условиях высокогорья и в отдаленном периоде.

### **Новизна научных исследований**

Данная работа является фрагментом и продолжением крупной научной темы по применению высокогорного климата для лечения заболеваний крови, при выполнении которой использован комплекс современных морфофункциональных методов исследований.

Впервые на основе применения современных цитологических методов исследования (компьютерная морфометрия лимфоцитов и сканирующая электронная микроскопия клеток периферической крови) доказано, что пребывание больных нетяжелой АА в условиях высокогорья, как правило, приводит к клинко-гематологической компенсации заболевания, тогда как высокогорная климатотерапия тяжелой АА оказалась неэффективной.

Компьютерной морфометрией установлено изменение соотношения в процессе лечения различных по диаметру лимфоцитов: у большинства больных АА доля малых лимфоцитов уменьшен, а процент средних и особенно больших лимфоцитов увеличивается. Кроме того, с помощью компьютерного анализа выявлены выраженные изменения морфологии лимфоцитов, выражающиеся нарушением сегрегации ядрышек. В условиях воздействия высокогорной гипоксии отмечаются положительные сдвиги лимфоцитограммы, свидетельствующие об эффективности использования горного климата.

Впервые проведено электронномикроскопическое исследование, в частности сканирующая электронная микроскопия эритроцитов периферической крови у больных АА и ПНГ в процессе горноклиматического лечения. Показано, что эритроциты группы больных при фоновом исследовании представлены большим процентом переходных, патологических и дегенеративно измененных форм, доля же правильных дискоцитов уменьшены. В процессе высокогорного лечения эритроциты больных претерпевают не только количественные, но и качественные сдвиги: доля дискоцитов правильной формы увеличивается, за счет уменьшения переходных и патологических форм эритроцитов.

В работе дана глубокая характеристика гемоцитологических особенностей эритрона у больных ПНГ в условиях воздействия высокогорной гипоксии. Высокогорная климатотерапия значительно восстанавливает нарушенное исходное состояние эритрона, что документируется улучшением гемоглобинизации эритроцитов, повышением в 2,1 раза пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга и уменьшением степени неэффективного эритропоэза.

Впервые у больных ИТП в процессе пребывания в высокогорном стационаре исследована ультраструктура тромбоцитов. Действие высокогорной гипоксии вызывает четкие изменения структуры тромбоцитов больных ИТП: уменьшены доли микроформ, сфероидной формы, пластинок с деполимеризованными микротрубочками, имеются тромбоциты с матриком высокой электронной плотности – т.е. гибнущих тромбоцитов, что свидетельствует об улучшении процессов тромбоцитобразования. Увеличение же в кровотоке числа мегатромбоцитов явилось источником новой популяции тромбоцитов в кровотоке.

Полученные нами данные свидетельствуют, что горноклиматическое лечение показано больным с депрессиями кроветворения: при нетяжелой АА по критериям Camitta et al. (1975), с менее пораженным эритроном у больных ПНГ и у всех больных ИТП, включая пациентов с неэффективной спленэктомией.

#### **Научно-практическое значение работы**

Обобщение научных исследований по проблеме влияния высокогорья на течение депрессий кроветворения позволило выдвинуть новое перспективное направление по использованию высокогорной климатотерапии для таких серьезных заболеваний крови, как апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Выявление обратной корреляционной зависимости между размерами лимфоцитов и насыщением эритроцитов гемоглобином у больных АА может быть использовано практически. Нарастание уровня относительного лимфоцитоза в периферической крови требует проведения ранних терапевтических вмешательств, направленных на снижение количества больших и дефектных лимфоцитов.

Углубленными методами исследования эритрона доказана необходимость дифференцированного использования высокогорной климатотерапии у больных ПНГ. При отборе больных для лечения этим методом необходимо учитывать исходные показатели эритрона: чем меньше поражен эритроцит, тем больше эффективности от высокогорной климатотерапии.

Результатами проведенных исследований обоснована эффективность горноклиматического лечения у всех больных ИТП, даже в том случае, когда спленэктомия дает лишь частичное клинико-гематологическое улучшение или вовсе не оказывает никакого эффекта. Полученные на 40-й день исследования положительные результаты спленэктомированных больных ИТП несколько не уступают, а даже несколько лучше, чем результаты у пациентов без спленэктомии.

#### **Внедрение полученных результатов**

Основные результаты исследования внедрены: в лечебную деятельность Кыргызского научного центра гематологии и отделения гематологии Ошского филиала КНЦГ; в практику высокогорного стационара на пер. Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря) Кыргызского Национального центра кардиологии и терапии; в учебный процесс Кыргызской государственной медицинской академии и Кыргызско-Российского Славянского университета.

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

1. Высокогорная климатотерапия компенсирует заболевание у больных нетяжелой степенью АА, однако признаки значительного дизэритропоэза и дислимфоцитопоэза сохраняются и в фазе ремиссии, что требует длительного диспансерного наблюдения указанной группы больных. Пребывание в условиях высокогорья пациентов тяжелой АА, как правило, не приводит к клинико-гематологической компенсации заболевания.

2. С помощью компьютерного анализа лимфоцитограммы и сканирующей электронной микроскопии выявлены выраженные изменения морфологии лимфоцитов и эритроцитов по сравнению с нормой; это нарушение сегрегации ядрышек лимфоцитов и появление в кровотоке патологических, дегенеративно-измененных форм эритроцитов. Данные изменения указывают на наличие более глубокого поражения системы кроветворения при АА. Высокогорная климатотерапия способствует улучшению нарушенного морфологического состояния, как лимфоцитов, так и эритроцитов периферической крови.

3. Высокогорная гипоксия показана для коррекции состояния гемопоэза и улучшения течения заболевания у больных ПНГ. В процессе горноклиматического лечения, наряду с клинико-лабораторными показателями, положительные сдвиги документируют результаты цитологического исследования эритронов, включая сканирующую электронную микроскопию эритроцитов периферической крови.

4. У больных ИТП горноклиматическое лечение способствует повышению уровня тромбоцитов в периферической крови и, как следствие этого, уменьшению проявлений геморрагического синдрома. Доказательством в пользу данного факта послужило исследование ультраструктуры тромбоцитов, показавшее повышенное тромбообразование и увеличение в кровотоке числа мегатромбоцитов, которые явились источником новой популяции тромбоцитов в кровотоке.

#### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 34 научных работы.

Основные положения диссертации доложены на: II-й, III-й, IV-й и V-й Международной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины» (Бишкек, 1995, 1996, 1997; 1998); на 3-ем съезде терапевтов Кыргызстана (Бишкек, 30-31 мая, 1995); на IV-м съезде терапевтов Узбекистана (Ташкент, 24-25 октября, 1995); на 4-й научно-практической конференции молодых ученых (г.Киров, 1994); на Международной конференции: «Современные аспекты адаптации организма к экстремальным условиям» (Бишкек, 1998), «Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века» (Бишкек, 1998), на 9-й международной конференции молодых ученых (г.Санкт-Петербург, 22-28 декабря, 1998), на региональной научно-практической конференции «Наука-высокогорью» (Бишкек, 2-4 ноября 1999 г.) и на Международной конференции гематологов «Нарушение гемопоэза и окружающая среда» (г.Чолпон-Ата, 27-30 апреля 2000 г.).

#### **Объем и структура диссертации**

Содержание диссертации изложено на 236 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных данных, обсуждения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 39 рисунками в виде диаграммы и электронномикроскопических фотографий. Список литературы содержит 130 отечественных и 194 иностранных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За периоде 1989 по 1999 год горноклиматическое лечение в высокогорном стационаре Туя-Ашу (3200 м) прошли: **68 больных апластической анемией**, из них 32 (47,0%) мужчины, 36 (53,0%) женщины; **22 – с пароксизмальной ночной гемоглобинурией**, из них 13 мужчин (59,1%) и 9 женщин (40,9%); **26 пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой**, среди них 10 мужчин (38,4%), 16 женщин (61,6%). По полу и возрасту больные распределяются следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту					
НОЗОЛОГИЯ	ПОЛ	15-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	ВСЕГО
Апластическая анемия	Мужчины	24	4	4	32
	Женщины	23	11	2	36
		<b>47</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>68</b>
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Мужчины	8	3	2	13
	Женщины	5	3	1	9
		<b>13</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>22</b>
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Мужчины	5	3	2	10
	Женщины	11	4	1	16
		<b>15</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>26</b>

Для более полного понимания исходного состояния больных и дальнейшего об-суждения в ходе лечения, пациенты с АА были разделены по критериям Camitta et al. (1975) на две основные группы. Первую группу составили 42 больных нетяжелой АА. Более благоприятные лабораторные показатели (ретикулоциты после коррекции меньше 2%, тромбоциты ниже  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  и нейтрофилы до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) имелись у 30 больных; у остальных 16 человек количество тромбоцитов колебалось от 22,0 до  $78,2 \times 10^9/\text{л}$  и нейтрофилов свыше  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Вторую, тяжелую группу по критериям Camitta et al., (1975) составили 26 больных. У этих пациентов ретикулоцитов было менее 1% после коррекции, тромбоциты меньше критического уровня  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  и гранулоциты менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Из 22 больных ПНГ у 6 был синдром ПНГ/АА, а среди 26 пациентов ИТП – у 13 была удалена селезенка.

Диагноз всем больным устанавливался на основании комплекса клинико-инструментальных исследований, рекомендованных ГНЦ Российской АМН.

**Определение показателей периферической крови**, железа сыворотки крови, костного мозга (общей миелограммы с подсчетом количества миело- и мегакариоцитов, парциальных номограмм, лейко-эритробластическое отношение, индекс созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов) и железа сыворотки крови проводилось общепринятыми методами.

Для ранней диагностики анемии и выяснения ее патогенеза, необходимых для разработки тактики своевременной и рациональной терапии, в комплекс исследований входило изучение функциональной полноценности эритроцитов методом интерферометрии. Метод дает возможность измерить сухую массу отдельных эритроцитов (И.А.Быкова и соавт., 1979, 1993).

Измерение сухого веса 50-100 эритроцитов проводилось у всех пациентов на интерференционном микроскопе «МБИН-4» ЛОМО в мазках периферической крови, фиксированных метанолом.

Сухой вес вычислялся по формуле:

$$P = \frac{G \times S}{100 \times L} \text{ в граммах,}$$

где: G – разность хода лучей, вносимая объектом (см);

S – площадь клетки (см<sup>2</sup>);

L – удельное приращение показателя преломления объекта; для гемоглобина равнялась 0,00193 см.г.

**Исследование костного мозга** включало изучение общей миелограммы с подсчетом количества миелокариоцитов (в сетке Горяева) и мегакариоцитов (в камере Фукса-Розенталя), а также парциальных эритроблястограмм, лейко-эритробластического отношения, индекса созревания эритрокариоцитов (И.А.Кассирский, Г.А.Алексеев, 1970; А.И.Воробьев, Ю.И.Лорие, 1979; Docie G.V., Lewis S.M., 1995). Морфологический состав костного мозга больных изучался до их прибытия в горы, на 40-й день пребывания в условиях высокогорного стационара и в отдаленном периоде лечения (через 3,6 месяцев и 1 год после лечения).

В связи с очаговостью поражения костного мозга при апластических его состояниях, этим больным выполнялась трепанобиопсия. Она производилась в области задней ости гребешка подвздошной кости с помощью трепанационной иглы-троакара (игла Л.М.Мачульского – М.Г.Абрамова). У 48,3% больных трепанобиопсия изучена в динамике (до и на 40-й день пребывания в высокогорном стационаре).

**Для оценки пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга**, степени синтеза нуклеиновых кислот и белка осуществлялось автордиографическое исследование. В основу метода положены рекомендации Ф.Э.Файнштейна и соавт. (1987), Г.И.Козинца и соавт. (1988), Docie G.V., Lewis S.M. (1995). Костномозговая смесь инкубировалась в течение 1 часа при 37° С с Н<sup>3</sup>-тимидином. После этого клетки в течение 10 минут однократно отмывались в среде 199 при режиме центрифугирования 1000 об/мин. Надосадочная жидкость полностью удалялась, а из верхней части полученного осадка готовились мазки.

Подсчет клеток производился по всей площади мазка. Мечеными считались клетки, имевшие над ядром не менее 5 зерен восстановленного серебра. Определялся общий индекс метки (ОИМ) на все ядросодержащие эритроидные элементы, для этого подсчитывая от 250 до 500 клеток; индекс подсчитан также отдельно для каждой стадии созревания эритрономбластов.

**Исследование полисахаридов в эритроидных клетках костного мозга** (PAS – реакция) проводилось согласно методике Козинцев Г.И. и соавт. (1994): приготовленные мазки костного мозга фиксировались в парах формалина, затем опускались на 5 минут в обычный раствор йодной кислоты. Промывались в нескольких сменах дистиллированной воды и опускались в раствор Шиффа на 20-30 минут, после чего промывались в бисульфатном растворе 10 мин. Для контрастирования ядер использовался 2%-ный раствор метилового зеленого. Мукопротеиды, мукополисахариды, глюкопротеиды, гликоген окрашивались в различные оттенки пурпурно-красного цвета.

**Метод определения сидеробластов и сидероцитов в эритроидных клетках костного мозга:** фиксированные в метаноле мазки костного мозга инкубировались в свежеприготовленном растворе желтой кровяной соли в течение 10 минут (рН=1,5). Затем мазки 10-15 минут промывались сначала дистиллированной, а затем проточной водой. Окрашивались мазки 0,1%-ным раствором сафранина (30-60 секунд). Промывались препараты дистиллированной водой.

**Методы подготовки клеток крови для изучения в сканирующем электронном микроскопе.** Основными этапами являются: предфиксационная подготовка, фиксация, обезвоживание и высушивание, покрытие металлом, просмотр в СЭМ и фотографирование.

Как правило, костномозговые клетки подвергались двойной фиксации: вначале – глутаральдегидом, затем – четырехокисью осмия. Согласно данным Г.И.Козинец с соавт. (1994) и Latta (1992), 2,5%-ный раствор глутаральдегида на 0,1N фосфатном буфере дает хорошую сохранность морфологии поверхности клеток.

По окончании фиксации, клетки отмывались от глутаральдегида забуференным изотоническим раствором. Отмытые клетки подвергались постфиксации 1%-ным раствором четырехоксида осмия на веронал – ацетатном буферном растворе в течение 30 мин – 1 часа при комнатной температуре. Затем клетки тщательно отмывались в дистиллированной воде.

Обезвоживание достигалось последовательной заменой воды в объекте органическими растворителями. Использовалась серия водных растворов этанола или ацетона восходящей концентрации (до 100%) – 30, 50, 70, 90, 100%. Обезвоженный объект наносился на подложки из алюминиевой фольги и высушивался на воздухе при комнатной температуре.

**Покрытие металлом.** Покрытие должно удовлетворять определенным требованиям. Слой металла должен быть сплошным и иметь одинаковую толщину. Обычная толщина покрытия 10-20 мкм. Наносили медью в напылительной установке IEM-4C. Препараты просматривали в сканирующей приставке Leol-Jem ASID-4 к электронному микроскопу JEM-100 GNB HF, при рабочем напряжении 20 Кв. Количественный подсчет проводили непосредственно на экране или фотографиях. Клетки фотографировались на пленку «Фото – 65».

**Трансмиссионная электронная проводка** до этапа обезвоживания в 100% спирте аналогично вышеизложенной методике. В дальнейшем проводилось обезвоживание в пропиленоксиде по 15 минут 3 раза и заливка смесью: ЭПОН 812 – 2,5 мл, ДЦСА – 5,5 мл, аралдит 502 – 1,5 мл, пропиленоксид – 4,75 мл. В этой смеси материал находился до следующего дня. На утро материал заливался в другую смесь: ЭПОН 812 – 2,5 мл, ДЦСА – 5,5 мл, аралдит 502 – 1,5 мл – и содержался в ней в течение суток. На третий день приготавливалась заливочная среда: ЭПОН 812-2,5 мл, ДДСА-5,5 мл, аралдит 502 – 1,5 мл, ДМП 30 – 0,2-0,25 мл и разливалась по капсулам при температуре – 60° С на 24 часа. Резанный с помощью ультратома материал наносился на сетки с подложкой и окрашивался водным раствором уранилацетата, после чего сетки промывались и высушивались. Просмотр и фотографирование производились в электронном микроскопе при напряжении 20 Кв и заданном увеличении. Количественный и качественный подсчеты проводились непосредственно на экране и фотографиях.

**Методика морфометрии лимфоцитов** на анализаторе «Mor-Videoplan» (1994) (Reichert, Австрия). Для проведения компьютерной морфометрии использовался анализатор изображения «Mor-Videoplan» австрийской фирмы «Reichert». Эта компьютерная система анализа изображения предназначена для сбора информации и вычисления геометрических параметров клеток путем их обвода на дигитайзере. Основные элементы системы включают в себя базовый микроскоп «Univac», телевизионную камеру «Hitachi», дигитайзер, компьютер «Kontron» и монитор.

Работа выполняется в интерактивном режиме, то есть оператор мог вмешиваться на любом этапе исследования в измерительный процесс (например, осуществить выбор объекта для измерения, исключить ошибочные данные и т.д.).

Объектом изучения были клетки периферической крови. Клетки анализировались в стандартно приготовленных мазках, окрашенных по Романовскому-Гимза (ис-

пользовался краситель азурэозин фирмы «Merk»). Анализ проводился под микроскопом «Univar» (ув. 630 х).

В каждом наблюдении измерялось по 53 клетки. Фирма предоставила стандартно-измерительную программу (VXI-2), позволяющая оценить по 15 геометрических параметров, включая: комплекс морфометрических (SNUC – площадь ядра клетки, кв. мкм, PNUC – периметр ядра, мкм; DNUC – максимальный диаметр ядра, мкм; SNLI – интегральная площадь ядрышек, кв.мкм; NNLI – число ядрышек; NCI – независимый индекс контура ядра; rNE – относительная ядрышковая эксцентricность) и полуколичественных (NARG – число гранул серебра в нуклеолах; SARG – условный средний размер гранулы Ag) характеристик. Кроме перечисленных выше параметров программой предусмотрена возможность изменять ее или дополнять в соответствии с постановкой специальных задач.

Цитохимическая реакция с нитратом серебра и полуколичественного учета в нуклеолах лимфоцитов Ag – положительных интерфазных ядрышкообразующих районов проводилась согласно методике В.М.Погорелова (1990).

**Статистическая обработка результатов исследования** проводилась при помощи стандартных статистических программ с использованием ЭВМ Р/С IBM.

Для оценки достоверности различий между показателями применялись критерии Стьюдента. При многомерной оценке использовались методы дискриминантного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая картина и гемопоэз у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения

До начала высокогорной климатотерапии у больных НАА применялись различные методы лечения: 18 больных получали только заместительную терапию и преднизолон (60-90 мг/сутки); 12 – глюкокортикоидную и андрогенную терапию. Спленэктомия произведена 3 больным, причем у 1 из них после операции был успешно применен циклоспорин А (ЦСА). В основном на компонентной гемотерапии и приеме только анаболических гормонов находились 5 пациентов; 4 пациента получали антилимфоцитарный глобулин. На момент госпитализации у большинства пациентов отмечались проявления анемического синдрома и почти у всех больных имел место геморрагический синдром. Перед подъемом на горноклиматическое лечение 18 пациентов получали трансфузии компонентов крови (эритро-, тромбоцитарную массу и свежезамороженную плазму); 6 больных продолжали лечить преднизолоном в дозе 20-40 мг в день, причем у 4 из них удалось постепенно полностью отменить гормоны к концу срока лечения.

При обследовании на 40-й день высокогорной климатотерапии, кроме существенного улучшения общего состояния больных, отмечено снижение выраженности геморрагического синдрома. Так, в 2 раза уменьшилась частота носовых, в 2,8 раза – десневых и в 4 раза – маточных кровотечений, исчезли петехии кожи. Большинство больных стали легче переносить восхождение на большие высоты (3600 м).

Фоновое исследование функциональной полноценности эритроцитов показало, что для больных НАА характерно наличие эритроцитов с малым количеством гемоглобина (табл. 2). Доля эритроцитов с сухой массой от 10 до 19 пг составляло  $15,7 \pm 0,3\%$ . У здоровых же людей эритроциты с таким низким уровнем содержания гемоглобина не встречались.

На 40-й день пребывания в высокогорном стационаре, как видно из табл. 2 заметно снизилась по сравнению с исходным уровнем (1,6% и 15,7%, соответственно  $p < 0,01$ ) доля эритроцитов с малым содержанием гемоглобина (от 10 до 19 пг). Увеличился до 59,2% (исходное значение 34,3%,  $p < 0,05$ ) пик эритроцитов с сухой массой в пределах 30-40 пг. Это свидетельствует о снижении в процессе высокогорной климатотерапии доли эритроцитов, бедных гемоглобином, и улучшении процессов гемоглобинизации, являющегося основным показателем функционального состояния эритроцитов.

При фоновом изучении поверхностной архитектоники эритроцитов у больных НАА выявлена следующая картина: двояковогнутые дискоциты составляют около половины всех эритроцитов – 46,5%. Другая половина клеток представлена эритроцитами с измененной конфигурацией, среди них 48,4% приходится на те клетки, которые присутствуют в меньших количествах в крови здоровых людей и 5,1% – на патологические формы, отсутствующие у здорового человека (табл. 3). Такая картина сканирующей электронной микроскопии при АА объясняется укороченной продолжительностью жизни эритроцитов.

Процесс пребывания в условиях высокогорья полностью меняет картину: при этом число нормальных двояковогнутых эритроцитов увеличилось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), за счет уменьшения старых и патологических форм эритроцитов (на 45 и 40% соответственно,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о качественных изменениях поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови.

Анализ эритроблостограмм у 20 больных НАА указывал на внутрикостномозговое разрушение эритроидных клеток, или другими словами, на явление неэффективного эритропоэза. Измерение величины неэффективного эритропоэза проведено цитохимическим методом определения полисахаридов в эритроидных клетках костного мозга (PAS-реакция). В наших фоновых исследованиях выявлено увеличение концентрации полисахаридов в эритроблостах костного мозга в диффузной форме (18,4 против 4,6% в

**Таблица 2**

**Динамика сухого веса эритроцитов периферической крови больных НАА до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

Сроки и местность исследования	Число больных	Среднее значение сухой массы, %	Процентное распределение эритроцитов в зависимости от величины сухого веса, в %				
			10-19 пг	20-29 пг	30-39 пг	40-49 пг	50-60 пг
Фоновое исследование г.Бишкек (760 м)	42	32,5±0,45	15,7±,0,29	14,3±0,39	34,3±0,67	25,0±0,84	10,5±0,29
40-й день лечения, пер.Туя-Ашу (3200 м)	39	33,6±0,59	1,6±0,18**	18,8±0,33*	59,2±0,70**	18,1±0,76*	2,1±0,24**
Через 3 мес. после лечения	26	34,0±1,06	2,8±0,27**	18,4±1,33*	58,1±3,22**	17,9±1,64*	2,8±0,06**
Спустя 6 мес. после лечения	25	34,2±0,96	4,5±0,57**	16,8±1,28*	54,8±2,51**	20,1±2,16*	4,2±1,03**
Через год после лечения	32	33,9±2,51	7,1±1,04*	16,2±1,83*	46,4±2,89*	24,7±2,54*	5,6±0,75**
Контроль (здоровые люди)	10	35,3±0,21	0	22,6±0,39	60,3±0,99	15,9±0,04	1,0±0,09

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) \*\* – по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,01$ )

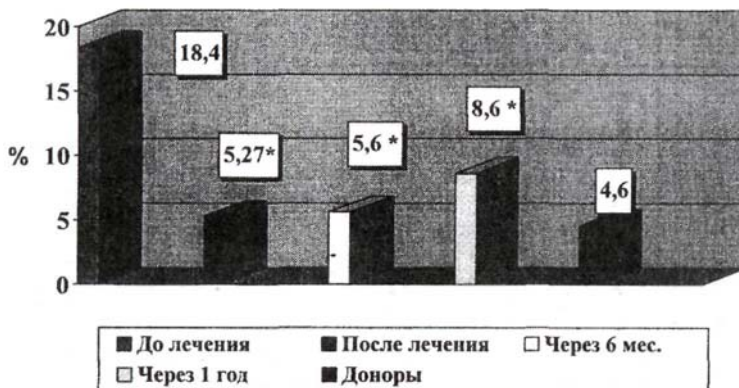
Таблица 3

**Изменение поверхностной архитектуры эритроцитов периферической крови у больных НАА до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

Формы эритроцитов	Число больных	Контроль (здоровые люди) %	Фон, г. Бишкек (760 М) %	40-й день пер. Туя-Ашу (3200 М) %	После лечения %		
					Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Дискоциты	28	85,4±4,32	46,5±3,06	68,4±3,95*	66,2±2,79*	69,1±3,8*	64,2±3,76*
Дискоциты с одним выростом	28	3,4±0,92	7,4±1,2	4,1±1,34*	5,3±0,86*	3,6±1,92*	3,1±1,86*
Дискоциты с гребнем	28	4,84±2,01	8,9±0,92	7,4±1,25*	7,3±1,07*	4,9±1,63*	8,1±2,71
Дискоциты с множеств. выростами	28	3,82±1,04	12,8±1,58	4,67±0,82	6,8±2,18	6,7±2,85	5,2±2,07
Эритроциты в виде тутовой ягоды	28	0,42±0,01	2,9±1,02	0,83±0,03**	1,6±0,11*	2,4±1,09	3,1±1,18
Куполообразные эритроциты	28	1,3±0,21	2,6±0,42	2,3±0,56	1,2±0,05*	2,2±1,05	3,4±0,95
Эритроциты в виде спущенного мяча	28	0,54±1,06	3,2±0,52	2,9±0,74	1,8±0,04*	1,9±0,93*	2,8±1,07
Сферические эритроциты	28	0,08±0,01	1,2±0,06	1,1±0,2	1,0±0,03	0,8±0,01	1,1±0,05
Дегенеративно-измененные эритроциты	28	0,19±0,11	9,4±2,75	5,2±1,43*	5,4±2,01*	5,1±2,41*	5,5±2,01*
Патологич. эритроциты (каплеобразные, плоские, серповидные}	28	0	5,1±0,87	3,1±0,61	3,4±1,02	3,3±1,42	3,5±1,08

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) \*\* – по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,01$ )

норме,  $p < 0,001$ ) (рис. 1). Причем подавляющее большинство PAS – положительных клеток приходилось на базофильные и незначительно – на полихроматофильные эритробласты.



**Рис. 1. Изменение PAS-реакции у больных НАА в процессе до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

В условиях адаптации к высокогорью наблюдался прирост количества ядросодержащих эритроидных клеток, улучшалось их созревание и отмечалось уменьшение неэффективного эритропоэза. Это подтверждается также существенным снижением PAS-положительных клеток эритроидного ряда костного мозга до 5,27 ( $p < 0,001$ ) против 18,4% при фоновом значении. Полученные результаты сохраняют свою достоверность и в отдаленном периоде.

Используя методику авторадииографии с помощью меченого предшественника ДНК ( $H^3$ -тимидина), мы получили представление о пролиферативном потенциале изучаемых клеток, т.е. о возможности их к синтезу ДНК и делению (табл. 4).

Определенная у обследованных нами больных пролиферативная активность эритроидных клеток костного мозга была исходно снижена (общий индекс метки эритроидного ряда снижена в 2,8 раза,  $p < 0,001$ ) по сравнению с данными контрольной группы. В процессе горноклиматического лечения, как видно из таблицы 4, отмечалось достоверное возрастание пролиферативной активности ядросодержащих клеток костного мозга. Так, после пребывания в горах, общий индекс метки был повышен по сравнению с исходными цифрами в 2,1 раза ( $p > 0,05$ ). Через 3, 6 месяцев и 1 год после лечения данные показатели снижаются, но остаются достоверно повышенными по сравнению с фоновыми величинами.

У больных НАА условия высокогорья наряду с увеличением пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга, уменьшают неэффективный эритропоэз, что по-видимому свидетельствует о некотором восстановлении функций системы эритрона.

В конце высокогорной адаптации, четкая динамика замечена при трепанобиопсии: у 24 человек (75%) с гипоплазией костного мозга межблочное пространство заполнилось деятельным костным мозгом с появлением единичных и множественных мегакариоцитов, у 2 – костный мозг нормализовался, то есть соотношение деятельного и жиро-

вого костного мозга выравнивалось, а у остальных пациентов (6 – с гипоплазией костного мозга и 2 – костномозговой аплазией) картина костного мозга оставался первоначальным, но при этом наблюдалось появление единичных мегакариоцитов.

**Таблица 4**

**Динамика индекса метки эритроидных клеток Н<sup>3</sup>-тимидином (M±m) у больных НАА до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

Сроки и местность исследования	Прозэритробласты, %	Эритробласты в %		Общий индекс метки
		базофильн.	полихроматоф.	
Исходные величины г. Бишкек (760 м) (n=38)	10,9±0,58	11,9±0,57	4,3±0,19	11,2±0,51
40-й день пер. Туя-Ашу (3200 м) (n=36)	55,2±2,42**	44,5±1,43**	23,5±0,66**	24,6±0,25**
Через 3 месяца после лечения (n=24)	53,4±1,85**	39,5±2,87**	18,4±2,08**	24,4±3,46**
Через 6 месяцев после лечения (n=18)	54,8±1,73**	42,3±2,09**	18,2±1,74**	25,8±1,96**
Через 1 год после лечения (n=26)	34,2±2,73*	28,8±3,03*	13,8±2,15*	16,2±1,46*
Контроль (здоровая группа) (n=10)	73,3±2,14	54,6±1,18	24,1±0,90	31,5±0,96

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически достоверно ( $p < 0,01$ )

Для ответа на вопрос, оказывают ли измененные лимфоциты влияние на другие форменные элементы крови, нами у больных НАА проведена компьютерная морфометрия лимфоцитов периферической крови в процессе горноклиматического лечения.

Компьютерная морфометрия показала, что лимфоциты периферической крови больных НАА отличаются от контрольных показателей большими значениями площади и диаметра ядра, площади и количества ядрышек, количества и условного размера Ag-положительных ЯОР (ядрышкообразующих районов хромосом в интерфазе). Значительная часть лимфоцитов больных НАА представлена крупными клетками, при этом размеры ядра клетки и ядрышка играют ведущую роль в информативной комбинации признаков.

Исследование нуклеологенеза показало, что по NARG число гранул серебра у здоровых людей составляет от 1 до 6 (в среднем  $3,21 \pm 0,97$ ,  $p < 0,05$ ). У больных же НАА при фоновом исследовании насчитывалось от 1 до 9 гранул (в среднем  $4,62 \pm 0,27$ ). В процессе высокогорной климатотерапии отмечено достоверное увеличение числа гранул – в ядре их содержит от 1 до 12 ( $5,01 \pm 1,27$ ). Это свидетельствует о значительном разбросе числа гранул Ag. Добавление к цитологической характеристике интерфазной активности рибосомных генов, т.е. числа Ag – ядрышкообразующих районов, позволяя

в автомагическом режиме корректно классифицировать 89,04% лимфоцитов в контроле, 53,24% ( $p<0,01$ ) клеток больных АА до горноклиматического лечения и 62,4% клеток после лечения. Корректная классификация показала (табл. 5), что у больных АА свыше 60% лимфоцитов периферической крови представлены крупными клетками с максимальным диаметром ядра более 9 мкм (медиана – 9,35 мкм) и наличием от 1 до 9 NARG, средний размер которых составляет  $0,49\pm 0,04$  усл.ед. В контроле же диаметр лимфоцитов колеблется от 4,01 до 8,08 мкм, количество NARG – от 1 до 6 на клетку, а их средний размер составляет –  $0,42\pm 0,16$  усл. ед. Корреляция между такими параметрами как содержание гемоглобина в эритроците и лимфоцитами у здоровых доноров отсутствует ( $r = -0,026$ ,  $p<0,05$ ). У больных АА между этими параметрами имеется положительная связь:  $r=0,452$ ,  $p<0,002$  и  $r=0,615$ ,  $p<0,001$ , соответственно. Доля клеток с увеличенным ядром у больных АА при фоновом обследовании отрицательно коррелирует с содержанием гемоглобина в эритроците ( $r = -0,76$ ,  $p<0,05$ ).

**Таблица 5**  
**Морфометрические параметры корректно классифицированных лимфоцитов периферической крови у больных АА в процессе горноклиматического лечения**

Параметры	N	Группы наблюдений		
		Контроль	До лечения	После лечения
DNUC	167	4,01-8,08 (5,42)	5,96-15,72 (9,35)*	5,36-12,68 (7,82)**
NNLI	167	1-2 (1)	1-7 (3)*	1-6 (3)
NARG	167	1-6 (3)	1-9 (5) *	1-12 (7)**
SARG	167	0,19-0,82 (0,42)	0,12-1,00 (0,49)	0,10-0,84 (0,56)
Число лимфоцитов, после добавления NARG	167	89,04±4,81	53,21±2,73*	62,4±2,94**

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с донорами достоверно ( $p<0,05$ )

\*\* – статистически достоверно сравнительно исходных данных ( $p<0,05$ )

На 40-й день пребывания в высокогорье диаметр лимфоцитов незначительно уменьшается, но доля клеток с числом крупных Ag-гранул в нуклеолах от 1 до 12 остается высокой, и по-прежнему превышают 50%.

Полученные морфометрические результаты в первую очередь говорят о глубоком поражении гемопоэза у больных АА, в частности о поражении лимфоидного и эритроидного ростков кроветворения: здесь необходимо отметить, что на фоне роста значений относительного лимфоцитоза увеличивается доля клеток с крупными ядрами и другими морфологическими дефектами; появляется пул эритроцитов с низким насыщением гемоглобина; между долей крупных лимфоцитов и эритроцитов с низким уровнем гемоглобина существует обратная зависимость.

Приведенные факты дают основание для гипотезы патогенеза АА: в результате какого-то воздействия (иммунного конфликта на уровне стволовой гемопоэтической клетки или её окружения, а может быть стимуляции каким-то фактором разрастания жировой ткани, ведущего к подавлению нормального кроветворения) нарушается функциональная кооперация клеток гемопоэза, возникает агрессия костного мозга жировой

тканью. При этом глубина анемии, степень гранулоцитопении и относительного лимфоцитоза является следствием тяжести течения АА и должны учитываться не только в прогнозировании вероятного исхода болезни, но и выборе метода лечения.

В заключении, обобщая наши данные, следует отметить, что 40-дневное пребывание больных НАА компенсирует заболевание частично, но при этом признаки значительного дизэритропоэза и дизлимфоцитопоэза сохраняются и в фазе ремиссии заболевания, включая длительные сроки наблюдения, что требует постоянного диспансерного наблюдения указанной группы больных.

Особый интерес представляют данные по эффективности лечения в условиях высокогорья больных ТАА. 26 больных были отнесены, согласно критериям В.М.Самитта и соавт. [1975] к ТАА, при этом тяжесть болезни оценивалась на момент их госпитализации в отделение гематологии Национального госпиталя. Почти у большинства пациентов отмечался бурно выраженный геморрагический синдром (в виде множественных кровоподтеков на теле и высыпаний на коже, обильных носовых и маточных кровотечений и т.д.) и имело место проявление выраженного анемического синдрома. Всем, без исключения больным этой группы, оказывалась соответствующая терапия, и только после стабилизации состояния они транспортировались в высокогорный стационар.

При обследовании на 40-й день высокогорной климатотерапии наблюдалось существенное улучшение общего состояния больных: уменьшение анемического и геморрагического синдромов. Последнее проявилось урежением частоты и выраженности носовых и маточных кровотечений, кровоподтеков и исчезновением петёхий на коже. К концу срока лечения достоверно повысились показатели гемограммы: так, количество эритроцитов и гемоглобина относительно исходных величин увеличилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), число гранулоцитов в 1,2 раза и тромбоцитов в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ). При изучении данных интерферометрии на 40-й день лечения установлено, что в условиях высокогорья происходит исчезновение в периферической крови эритроцитов с весьма низким уровнем гемоглобина (меньше 10 пг) и уменьшение (на 28% от исх.,  $p < 0,05$ ) количества эритроцитов с содержанием гемоглобина от 10 до 19 пг, что свидетельствует о некотором улучшении процессов гемоглобинизации эритроцитов.

При оценке электронограмм, сравнительно фонового исследования больных нетяжелой АА, обнаруживаются повышенное количество более старых форм и переходных эритроцитов, способных к обратной трансформации (табл. 6). В процессе горноклиматического лечения ситуация несущественно меняется: при этом число нормальных двояковогнутых эритроцитов увеличилось в 1,1 раза ( $p < 0,04$ ), за счет уменьшения старых и патологических форм эритроцитов, что свидетельствует о некотором качественном улучшении поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови. В условиях пребывания в высокогорье отмечено достоверное увеличение пролиферативной активности эритроидных клеток.

Необходимо подчеркнуть, что у больных ТАА улучшение клинической симптоматики, показателей интерферометрии, поверхностной архитектоники эритроцитов и повышения пролиферативной активности клеток эритроно носили кратковременный характер – спустя 3 месяца эти сдвиги постепенно регрессировали до первоначальных значений.

Результаты лечения оценивались согласно критериям Михайлова Е.А. и соавт. (1992, 1997): полная ремиссия (значительное улучшение или нормализация гематологических показателей, отсутствие потребности в трансфузиях компонентов крови); частичная ремиссия (стойкое улучшение гематологических показателей, снижение потребности в гемотрансфузиях); временное улучшение (менее 2 мес) и отсутствие эффекта.

Из 42 больных 1-й группы, прошедших горноклиматическое лечение, у 14 достигнута полная и у 15 – частичная ремиссия; у 7 больных улучшение клинико-гематологических показателей носило временный характер. У 6 пациентов положительного ответа на лечение не было, хотя у 4-х из них субъективно состояние сравнительно улучшалось. Однако необходимо подчеркнуть, что в последнем случае речь идет о больных, которые длительно (от 1 до 1,5 года) почти непрерывно принимали преднизолон в дозе от 20 до 40 мг в день. Достигнутый в процессе пребывания в условиях высокогорья выраженный положительный клинический эффект сохранялся у большинства больных и в отдаленном

**Таблица 6**

**Изменение поверхностной архитектуры эритроцитов периферической крови у больных ТАА до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

Формы эритроцитов	Число больных	Контроль (здоровые люди) %	Фон, г. Бишкек (760 м) %	40-й день пер. Туя-Ашу, (3200 м) %	После лечения % Через 3 мес.
Дискоциты	16	85,41±4,32	38,5±4,13	42,4±3,08	38,1±3,52
Дискоциты с одним выростом	16	3,4±0,92	8,2±2,42	9,1±2,34	7,3±1,86
Дискоциты с гребнем	16	4,84±2,01	6,3±1,81	7,2±2,62	9,0±1,48
Дискоциты с множественными выростами	16	3,82±1,04	11,2±3,02	8,3±2,86*	4,8±1,42*
Эритроциты в виде тутовой ягоды	16	0,42±0,01	3,7±1,75	3,3±1,03	4,6±1,05
Куполообразные эритроциты	16	1,3±0,21	2,3±0,83	2,3±1,26	2,6±0,02
Эритроциты в виде спущенного мяча	16	0,54±1,06	2,5±0,94	2,2±0,83	2,8±0,21
Сферические эритроциты	16	0,08±0,01	0,2±0,02	1,1±0,05*	1,0±0,21
Дегенеративно-измененные эритроциты	16	0,19±0,11	15,8±3,41	13,2±3,07	15,4±3,11
Патологические эритроциты (каплеобразные, плоские, серповидные)	16	0	11,3±2,07	10,9±3,61	14,4±3,62*

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ )

периоде исследования через 3 и 6 месяцев. Через 1 год после завершения лечения положительный эффект уменьшился, но сохранялся выше фонового уровня.

Следует также подчеркнуть, что положительный эффект высокогорной климатотерапии был более значим у пациентов с предшествующей спленэктомией, вне зависимости сопровождалась операция с временным улучшением клинико-гематологических показателей или же не оказала положительного эффекта, а также у пациентов с меньшей давностью заболевания.

Таким образом, полученные результаты показывают, что на высокогорную климатотерапию положительно ответили 85% больных НАА. Анализ качества ответа свидетельствует, что из 36 больных у 29 (80,5%) была получена полная или частичная ремиссия, а у 7 (19,4%) ответ на лечение можно было расценить как клинико-гематологическое улучшение. У 1 пациентки через 20 мес. после лечения, в течение которых у нее сохранялась полная ремиссия, произошел рецидив заболевания. После госпитализации, несмотря на проводимую терапию, больная умерла на 26-м месяце после пребывания в горах в результате прогрессирования геморрагического синдрома из-за самовольной отмены преднизолона и присоединения тяжелых инфекционных осложнений.

Из 6 больных, не ответивших на лечение, у 5-сохранилась потребность в интенсивной заместительной терапии в течение года. Эти пациенты получили повторное горноклиматическое лечение, в результате которого у 4 из них развилась полная или частичная ремиссия, а у 1 больного – стойкое улучшение. 1 больной по семейным обстоятельствам получил только 18-тидневный курс горноклиматического лечения.

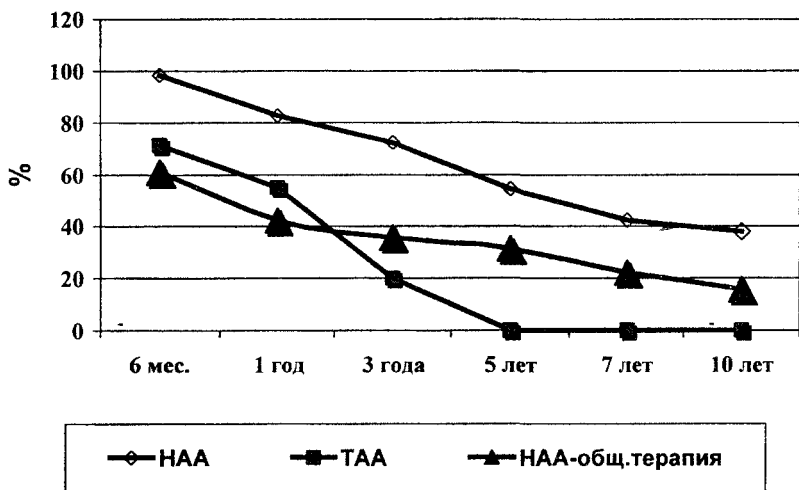
Полная ремиссия у больных ТАА в условиях высокогорья не зарегистрирована. Частичная ремиссия имела место у 4 больных, временное клинико-гематологическое улучшение – у 5. Эффекта лечения не было у 14 больных. Следует указать, что 2 пациента из-за открывшегося носового, и 1 – маточного кровотечения, возвращены в г. Бишкек соответственно на 10-й, 14-й и 22-ые сутки пребывания в условиях высокогорья.

Из 15 больных ТАА, ответивших на горноклиматическое лечение частично, 10 из них в последующем была продолжена интенсивная заместительная терапия. Несмотря на проводимую терапию, 1 пациент умер через 9 месяцев после пребывания в высокогорье. Однократно были назначены глюкокортикоиды и анаболические гормоны 2 больным. Остальным 3 пациентам назначения какой-либо терапии до повторного курса высокогорной климатотерапии не потребовалось.

Из числа 12 человек, не ответивших на лечение, 4 (33,3%) – умерли в первые 3-6 мес. после пребывания в высокогорье. У 2 больных на 9 и 11 месяце имело место обострение заболевания, в связи с чем они не смогли прибыть на повторное лечение. Из этих наблюдаемых лиц, 1 умер через 13 мес., а другая – спустя 16мес. из-за неэффективной терапии в первом случае – общепринятой, во втором – циклоспорином А. У остальных 6 больных удалось достичь частичной ремиссии только после проведения иммуно-супрессивной терапии, в частности АЛГ/АТГ по месту жительства. Дальнейшая судьба этих больных неизвестна.

Через год 14 больным ТАА повторно проведено горноклиматическое лечение. Полная ремиссия и после повторного курса высокогорной климатотерапии не зарегистрирована. Частичная ремиссия достигнута у 2 больных, у 2-х имелось временное клинико-гематологическое улучшение. Остальные больные на повторный курс горноклиматического лечения не дали положительного эффекта. Следует отметить, что клинически почти у всех больных было отмечено уменьшение проявлений анемического и геморрагического синдромов.

Анализ выживаемости больных НАА и ТАА, леченных в условиях высокогорья приведен на рис. 2. Выживаемость больных НАА через 6 месяцев после горноклиматического лечения составила 73,8%, а через 1 год – 61,5%. До 3-х лет прожили – 58,4% больных, 5 лет – 52,1% пациентов. Выживаемость в течение 7 лет составила 38,5%; 22% больных прожили 10 лет.



**Рис. 2. Выживаемость больных АА в процессе горноклиматического лечения и общепринятой терапии**

Выживаемость больных НАА, получавших общепринятую терапию (преднизолон, метандростенолон, компонентная гемотерапия) выглядела следующим образом: через 6 месяцев после лечения составила 61,2%, через 1 год – 42,5%. До 3-х лет прожили – 36,1 % пациентов, 5 лет – 31,3 % больных, в течение 7 лет прожили 22,2% пациента и выживаемость 16% больных составила 10 лет.

Летальность в группе больных ТАА за 5 лет после лечения составляет 80%. В первые 6 месяцев от конца лечения в высокогорном стационаре умерли 29% больных; 55% больных прожили от 6 месяцев до 1 года, 20% – последующие 5 лет.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют, что высокогорная климатотерапия имеет определенную ценность в лечении больных АА с хроническим течением и частично компенсированным гемопоэзом, т.е. у пациентов, отнесенных по критериям Camitta et al. (1975) к НАА.

Высокогорная климатотерапия ТАА неэффективна. Больным ТАА должна назначаться по возможности иммуно-супрессивная терапия. Горноклиматическое лечение у больных ТАА следует применить после частичной или полной ремиссии или клинико-гематологического улучшения от проводимой терапии, для поддержания и закрепления полученного эффекта.

#### **Клиническая картина и состояние эритрона у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией в процессе высокогорной климатотерапии**

18 пациентов ПНГ находились на поддерживающей компонентной гемотерапии и анаболическими гормонами. Из 6 больных ПНГ/АА 3 больным ранее была произведена спленэктомия, временная эффективность которой отмечена у 2 из них. 2 пациента ранее получали антилимфоцитарный глобулин и 1 – азатиоприн, не имевшие особого эффекта.

Таким образом, у поступивших для горноклиматического лечения больных, ранее проведенная терапия не дала стойкой клинико-гематологической ремиссии. У всех у них

имели место признаки обострения болезни. Общее состояние 10 больных было удовлетворительным, а 14 – тяжелым (тяжесть состояния была обусловлена выраженным гемолизом, а у 6 пациентов – геморрагическим синдромом). В высокогорном стационаре медикаментозное лечение (анаболические гормоны и гемотрансфузии) было продолжено всем тяжелым больным ПНГ. До подъема в горы проявления анемического синдрома беспокоили всех больных. Геморрагический синдром (периодические носовые кровотечения, которые в большинстве случаев останавливались при помощи гемостатических средств и мелкоточечные кровоизлияния в коже) беспокоил 6 пациентов; темный цвет мочи был – у 7, боли в животе – у 8 больных. Следует отметить, что венозные тромбозы за время наблюдения ни у одного из больных выявлены не были. За время лечения в условиях высокогорья получена более заметная положительная реакция клинической картины, красной крови и числа тромбоцитов.

Фоновое изучение функциональной полноценности эритроцитов в условиях г. Бишкек (760 м) показали, что значения сухой массы эритроцитов (в среднем  $33,5 \pm 0,45$  пг) не отличались от нормы (табл. 7). При процентном распределении для больных ПНГ характерно наличие в периферической крови эритроцитов с малым количеством гемоглобина. Число эритроцитов с сухой массой от 10 до 19 пг составило  $7,2 \pm 0,42\%$ , у здоровых же людей эритроциты с таким низким уровнем гемоглобина не встречаются.

На 40-й день пребывания в высокогорном стационаре среднее значение содержания сухой массы в эритроците ( $34,1 \pm 0,62$  пг) остается на исходном уровне. Однако, процентное распределение эритроцитов показало заметное снижение – до 0,8% против исходного 7,2%, ( $p < 0,05$ ) доли эритроцитов с малым содержанием гемоглобина от 10 до 19 пг. Был увеличен пик эритроцитов с содержанием гемоглобина 30-40 пг. В результате высокогорной климатотерапии снижается доля эритроцитов, бедных гемоглобином, и улучшаются процессы их гемоглобинизации, что свидетельствует о повышении функциональной полноценности эритроцитов. В отдаленном периоде через 3 и 6 месяцев и 1 год положительные показатели, обусловленные горноклиматическим лечением, снижаются, однако различие по сравнению с фоновыми значениями остается достоверным.

ПНГ сопровождается нарушением поверхностной архитектоники эритроцитов, что ведет к преждевременной гибели клеток. Характеристика поверхностной архитектоники эритроцитов периферической крови больных ПНГ приведена в таблице 8. У больных ПНГ 51,2% эритроцитов представлены двояковогнутыми дискоцитами. Конфигурация остальных эритроцитов изменена. Более 30% из них составляют эритроциты, доля которых в крови у здоровых людей в 2 раза меньше. Количество переходных, способных к обратной трансформации эритроцитов, представленных дискоцитами с множественными выростами и эритроцитами в виде тутовых ягод, у больных ПНГ было увеличено приблизительно в 1,6 раза. Доля же необратимых, непереходных форм, таких как куполообразные эритроциты, эритроциты в виде спущенного мяча, сферические эритроциты с отростками и гладкие было увеличено в 2,6 раза. Следует отметить, что доля дегенеративно-измененных и деструктивных эритроцитов составила 14,4%, а патологических форм – 7,4%. В кровотоке здоровых людей эти формы отсутствуют. В процессе горноклиматического лечения отмечается увеличение двояковогнутых дискоцитов в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), уменьшение в 1,6 раза переходных обратимых форм, а главное снижение в 4,3 раза ( $p < 0,02$ ) дегенеративно-измененных и в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) – патологических эритроцитов, что свидетельствует о положительном влиянии условий высокогорья на поверхностную архитектуру эритроцитов.

Произведен подсчет соотношения ядросодержащих клеток эритроидного ряда при различных стадиях созревания. При этом анализ эритроблостограммы указывает на достоверное увеличение количества базофильных эритробластов до  $17,4 \pm 0,62\%$ , против  $12,8 \pm 0,35\%$  у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о внутрикостномозговом разрушении эритроидных клеток, или, другими словами, о наличии неэффективного

Таблица 7

**Изменение сухой массы эритроцитов периферической крови у больных ПНГ до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

Сроки и местность исследования	Среднее значение %	Процентное распределение эритроцитов в зависимости от величины сухого веса в %				
		10-19 пг	20-29 пг	30-39 пг	40-49 пг	50-60 пг
Исходные величины г.Бишкек (760 м) n=22	32,4±0,45	7,2±0,42	10,2±0,34	48,2±0,62	22,0±0,72	12,4±0,41
40-й день пер.Туя-Ашу (3200 м) n=20	33,4±0,52	**0,8±0,01	*17,4±0,28	*60,1±0,92	*16,7±0,75	*5,0±0,23
Через 6 мес. после лечения n=13	35,1±1,25	**1,3±0,04	*15,8±1,83	*56,8±2,74	19,3±0,92	*6,8±0,11
Контроль (доноры) n=10	35,3±0,21	0	22,6±0,39	60,3±0,99	15,9±0,94	1,0±0,09

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) \*\* – по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,01$ )

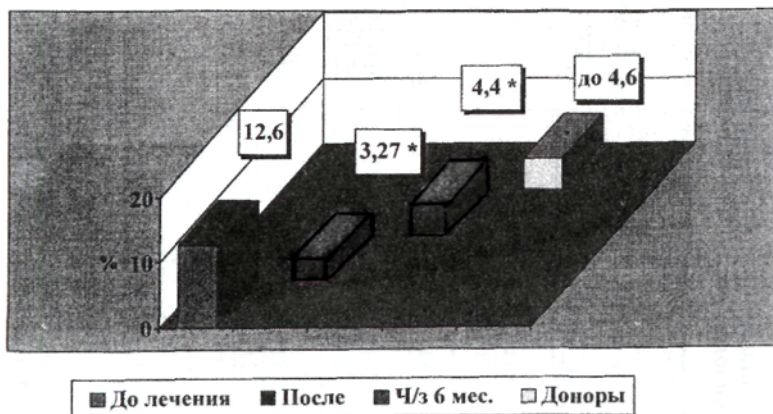
Таблица 8

**Изменение поверхностной архитектуры эритроцитов периферической крови  
больных ПНГ до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде  
после лечения**

Формы эритроцитов	Число больных	Контроль (здоровые люди) %	Фон, г. Бишкек (760 м) %	40-й день пер. Туя-Ашу, (3200 м) %	После лечения %		
					Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Дискоциты	22	85,41±4,32	51,2±4,08	77,1±4,02*	74,2±2,48*	73,1±4,87*	67,1±3,64*
Дискоциты с одним выростом	22	3,4±0,92	9,4±1,34	5,0±1,83 *	3,3±1,24*	2,6±1,95 *	4,0±1,91
Дискоциты с гребнем	22	4,84±2,01	5,9±1,02	3,4±1,12*	5,3±1,26*	3,9±1,09	6,4±1,84*
Дискоциты с множествен. выростами	22	3,82±1,04	4,8±1,36	2,86±1,01 *	2,1±1,03*	5,4±1,88	2,2±1,16*
Эритроциты в виде тутовой ягоды	22	0,42±0,01	2,1±1,01	0,03±0,01 *	1,8±0,08*	1,4±1,01*	1,5±1,05*
Куполообразные эритроциты	22	1,3±0,21	3,4±1,08	1,6±0,07 *	2,2±0,41	1,2±1,02	2,1±1,02
Эритроциты в виде спущенного мяча	22	0,54±1,06	1,2±0,06	1,5±0,72	1,4±0,03	0,6±0,32	2,6±1,21 *
Сферические эритроциты	22	0,08±0,01	0,2±0,02	1,4±0,04 **	1,4±0,04**	0,9±0,01*	0,8±0,02 *
Дегенеративно-измененные эритроциты	22	0,19±0,11	14,4±3,25	3,1±1,08 **	5,1±2,34**	7,1±1,74**	8,8±2,39 **
Патологические эритроциты (каплеобразные, плоские, серповидные)	22	0	7,4±1,89	4,01±1,41 *	3,2±1,06**	2,8±1,05**	4,5±1,24*

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) \*\* – по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,01$ )

эритропоэза. Измерение величины неэффективного эритропоэза проведено цитохимическим методом определения полисахаридов в эритроидных клетках костного мозга (PAS-реакция). В наших фоновых исследованиях выявлено увеличение концентрации полисахаридов в эритробластах костного мозга в диффузной форме (12,6 против 4,6% в норме,  $p < 0,01$ ) (рис. 3).



**Рис. 3. Изменение PAS-реакции у больных ПНГ в процессе до-, на 40-й день высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения**

В процессе горноклиматического лечения наблюдался прирост количества ядросодержащих эритроидных клеток и улучшалось их созревание, что свидетельствует об уменьшении неэффективного эритропоэза. Последнее доказывается, существенным снижением PAS-положительных клеток эритроидного ряда костного мозга до 3,27 против 12,6% при фоновом исследовании. Через 6 месяцев после высокогорной климатотерапии значения PAS-положительных клеток также сохраняется на достоверных цифрах, составляя при этом 4,4% ( $p < 0,001$ ).

Пролиферативная активность эритробластов, оцененная с помощью меченого предшественника ДНК ( $H^3$ -тимидина) у больных ПНГ в условиях предгорья была уменьшена. Так, индекс метки проэритробластов по сравнению с индексом здоровых людей был снижен в 3,6 раза, базофильных эритробластов – в 2,2 раза, полихроматофильных – в 1,3, а общий индекс метки клеток эритроидного ряда был снижен в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). В результате горноклиматического лечения, количество некоторых элементов эритропоэза, включающих радиоактивную метку, заметно возросло. Индекс метки проэритробластов превысил исходные данные в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), базофильных эритробластов – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и полихроматофильных эритробластов – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Эти сдвиги свидетельствуют об улучшении пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга. Спустя 6 месяцев и 1 год после горноклиматического лечения показатели пролиферативной активности клеток эритроидного ряда снижаются, но достоверно превышают исходные данные

Трепанобиопсия в условиях предгорья (г. Бишкек, 760 м) произведена 20 больным ПНГ. У 4 пациентов трепанобиоптат оказался жировым, без клеточных элементов, с отложением гемосидерина; у 7 клеточность была резко уменьшена, мегакарициты отсутствуют, у 4 больных соотношение деятельного и жирового костного мозга равнялось 1:1, мегакарицитов не было. Наконец, у 2 больных был обнаружен нормальный, правда, с единичными мегакариоцитами костный мозг, а у 3 – гиперклеточный костный мозг с обилием мегакарицитов. На 40-й день пребывания в высокогорье трепанобиоптат изучен у 14 больных. У 8 больных костный мозг стал гиперклеточным с обилием мегакарицитов, у 3 – отмечена нормальная клеточность с единичными мегакариоцитами. У остальных больных заметных перемен структуры костного мозга выявлено не было.

Таким образом, результаты наших наблюдений показывают, что в условиях предгорья для больных ПНГ характерно присутствие в периферической крови эритроцитов с низким уровнем содержания гемоглобина, появление патологических форм дискоцитов с измененной конфигурацией, снижение пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга и наличие неэффективного эритропоэза, а по данным трепанобиоптатов – уменьшение клеточности костного мозга.

Высокогорная климатотерапия больных ПНГ, определяет положительные сдвиги клинической картины и гемограммы. Структурно-функциональной основой данных сдвигов являются исчезновение из кровотока эритроцитов с низким уровнем содержания гемоглобина, качественное изменение поверхностной архитектоники эритроцитов в направлении нормализации, повышение пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга. Эти факторы определяют улучшение клеточности костного мозга по данным трепанобиоптатов и уменьшение неэффективного эритропоэза.

Результаты эффективности горноклиматического лечения у больных ПНГ оценены с использованием тех же критериев, что и при АА. Из 22 больных ПНГ полная ремиссия достигнута у 7, частичная – у 8 больных. Временное улучшение клинико-гематологических показателей имело место – у 5 пациентов. У 2 больных ответа на лечение не было. Данная эффективность результатов лечения четко сохраняется и в отдаленном периоде вплоть до 6 месяцев после лечения. Следует отметить, что положительный эффект высокогорной климатотерапии намного отличался в лучшую сторону у пациентов с менее пораженным эритроном выявленным при фоновом исследовании. Так, из 10 пациентов с менее пораженным эритроном у 7 достигнута полная и только у 3 – частичная ремиссия. Тем самым можно вполне заключить, что в случае ПНГ, чем меньше поражение эритрона, тем выше эффективность высокогорной климатотерапии.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что горноклиматическое лечение показано в лечении больных ПНГ. Следует подчеркнуть, что эффективность лечения выше у пациентов с менее выраженным исходным поражением эритрона. Для выяснения степени исходного поражения эритрона необходимо обязательное структурно-функциональное исследование эритроцитов периферической крови и эритроидных клеток костного мозга. Таким образом, горноклиматическое лечение, так же как и при НАА компенсирует заболевание частично, ибо признаки дизэритропоэза сохраняются и в фазе ремиссии заболевания. Это требует постоянного диспансерного наблюдения за больными ПНГ, и при необходимости проведения поддерживающей терапии и повторного лечения в условиях высокогорья.

#### **Клиническая картина и гемопоэз у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе горноклиматического лечения**

До поступления на горноклиматическое лечение всем больным применялась медикаментозная терапия, которая оказала временный эффект. Так, лечение преднизолоном в дозах 60-80 мг в течение 20-25 дней проведено 13 больным. У 8 из них отмечен положительный эффект в течение года; у 3 пациентов ремиссия продолжалась 2 года, а у 2 – 3 года. Терапия 2-х пациентов в прошлом ограничивалась приемом только сосудо-укрепляющих и гемостатических препаратов. Спленэктомия открытым доступом дав-

ностью от 6 мес. до 5 лет была произведена 11 больным. Из их числа спленэктомия оказалось неэффективной у 7 больных, а у 4 пациентов имело место временное клинико-гематологическое улучшение.

Геморрагический синдром отмечался у большинства больных – 20 чел. (90%). Анемический синдром выявлен у 13 больных (59%).

В начальной фазе адаптации к высокогорью у 4 больных (18%) геморрагический синдром оставался выраженным, в связи с этим им были назначены гормональные, кровеостанавливающие и сосудукрепляющие препараты. 12 пациентов (54%) с менее выраженными проявлениями синдрома – получили аналогичные препараты, но без стероидных гормонов. Остальные больные с незначительными геморрагическими проявлениями медикаментозную терапию не получали.

Улучшение состояния больных начиналось со 2-й декады пребывания в условиях высокогорья и достигало максимума к 20-му дню. Стала уменьшаться выраженность геморрагического синдрома. Полностью купировались проявления анемического синдрома.

К 40-му дню лечения и через 3 месяца после его завершения геморрагический синдром отмечался у 59,2 % пациентов. Спустя 6 и 12 месяцев после лечения проявления синдрома имели место у 52,6% больных. Необходимо отметить также значительно меньшую интенсивность геморрагического синдрома – в течение года у больных имелись лишь единичные петехиальные проявления и кровоподтеки. Проявления анемического синдрома в виде общей слабости, сердцебиения, головокружения к концу высокогорной климатотерапии и через 3 месяца после лечения сохранялись только у 19,2% пациентов. А через 6 месяцев и 1 год они отмечались у 32% больных.

Количество тромбоцитов в условиях стационара до лечения в среднем составило  $22,5 \pm 3,47 \times 10^9/\text{л}$ ; следует подчеркнуть, что у половины больных этот показатель был ниже критического уровня – от 2,43 до  $19,8 \times 10^9/\text{л}$ . Исходное среднее число мегакариоцитов в трепанобиоптатах костного мозга составляло  $59,7 \pm 4,16 \times 10^9/\text{л}$  (колебания в пределах от 42,2 до  $171,6 \times 10^9/\text{л}$ ). К концу высокогорной терапии зафиксирован наибольший прирост числа тромбоцитов в 3,6 раза до  $80 \pm 2,74 \times 10^9/\text{л}$ . Через 3 месяца после лечения уровень тромбоцитов снижается достоверно (на 6,2%), т.е. эффект горноклиматического лечения сохраняется. Данная эффективность отмечена и через 6 месяцев и 1 год.

У наших больных ИТП для изучения процентного содержания различных форм тромбоцитов, проведено исследование тромбоцитограммы (рис. 4). Фоновое исследование тромбоцитограммы у больных ИТП показало, что на долю нормальных пластинок приходится 36,8%, старых форм – 33,1%, дегенеративных – 25,1% и форм раздражения – 5%.

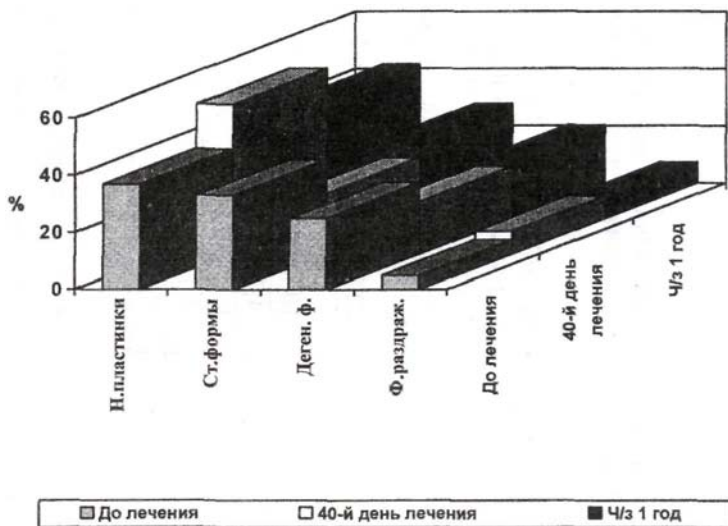
На 40-й день горноклиматического лечения выявлено увеличение доли нормальных кровяных пластинок в 1,4 раза, форм раздражения – в 1,6 раза. Доля же старых и дегенеративных форм тромбоцитов уменьшилась на 35,7% и 28% соответственно ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о положительных сдвигах тромбоцитограммы в направлении нормализации. Через 3 и 6 месяцев и 1 год сдвиги доли различных форм тромбоцитов также были достоверными.

Таким образом, горноклиматическое лечение больных ИТП определяет улучшение клинической симптоматики, повышение уровня тромбоцитов в периферической крови, что подтверждается исследованием тромбоцитограммы, положительная динамика которой сохраняется и в отдаленном периоде.

В связи с тем, что почти у всех обследованных больных ИТП имеется вторичная анемия, нами проведено исследование эритронов. Показатели эритронов у больных ИТП в процессе горноклиматического лечения полностью восстанавливаются.

Исследование трепанобиоптатов костного мозга у 12 больных ИТП выявило гиперплазию мегакариоцитарного ростка у 9 больных (75%) при нормальной клеточности костного мозга, и у 3 больных – нормальное количество мегакариоцитов. В конце высокогорной климатотерапии количество мегакариоцитов костного мозга исследовано у 9 пациентов, из них у 7 чел. данный показатель был уменьшен от 2,1 до 12,2 раза, что

свидетельствует об эффективности горного лечения, тогда как у остальных 2 чел. уровень мегакариоцитов оставался без изменений.



**Рис. 4. Тромбоцитограмма у больных ИТП в процессе горноклиматического лечения**

Проведенная сканирующая электронная микроскопия у больных ИТП показала, что тромбоциты имели вид тонких плоских дисков или овалов с грубой грануляцией, о наличии которой по данным Козинец Г.И., Симоварт Ю. (1984) свидетельствуют небольшие углубления в виде проекции. Одни тромбоциты имели гладкие края, а в других наблюдалась некоторая активность их поверхности, выражающаяся в появлении небольших псевдоподиев. У большинства тромбоцитов с псевдоподиями до лечения сохраняется плоская форма, в редких случаях отмечается появление сферических форм (табл. 9). На 40-й день обследования заметнее оказалось, что тромбоциты из обычной плоской дискообразной формы трансформировались в сферические образования с различным числом отростков, что свидетельствовало об активации тромбоцитов в условиях воздействия высокогорья.

Ультраструктурное исследование тромбоцитов периферической крови у больных ИТП на 40-й день пребывания в высокогорье особых изменений не выявляет. Но обращает внимание то, что в кровотоке обнаруживается меньшее количество микроформ тромбоцитов, являющееся свидетельством повышения функциональной активности пластинок [Вашкинель В.Г., 1992]. Обнаруживаются тромбоциты с матриксом высокой электронной плотности, т.е. гибнущие формы, одновременно увеличивается число мегатромбоцитов, являющиеся источником новой популяции тромбоцитов, по-

Таблица 9

**Изменение поверхностной архитектоники тромбоцитов периферической крови больных ИТП до- и на 40-й день горноклиматического лечения**

Формы тромбоцитов	Число больных	Контроль (здоровые люди) %	Фон, г. Бишкек (760 м) %	40-й день пер. Туя-Ашу, (3200 м) %
Плоская форма с гладкими краями	21	55,1±3,72	39,3±2,86	46,2±4,71
Плоская форма с грубой грануляцией	21	22,7±2,07	17,5±2,13	15,3±2,81
Плоская форма с псевдоподиями и углублениями	21	10,1±2,12	3,1±0,82	6,2±1,71 *
Сферическая форма	21	4,2±1,02	4,01±1,12	17,6±3,03**
Дегенеративно-измененные формы	21	1,01±0,21	8,2±1,07	3,7±0,28*
Тромбоциты с микроформами	21	3,7±2,36	12,8±2,14	6,4±1,15*
Тромбоциты с аутофагосомами	21	3,2±1,13	13,1±3,22	4,2±1,09**

**Примечание:** \* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) \*\* – различие показателя по сравнению с фоновым статистически достоверно ( $p < 0,02$ )

являются крупные формы пластинок, которые приводят к увеличению общего уровня тромбоцитов. Кроме того, увеличивается объемная плотность митохондрий, рибосом, микротрубочек, структур эндоплазматического ретикулама и гранул тромбоцита. Вышеперечисленная электронномикроскопическая картина и свидетельствует о стимуляции тромбоцитопоэза у больных ИТП в процессе высокогорной климатотерапии. Данные положительные результаты подтверждаются и тромбоцитограммой.

В заключении следует отметить, что высокогорная климатотерапия у больных ИТП способствует заметному повышению количества тромбоцитов и их качественному изменению, что подтверждается исследованием тромбоцитограммы и электронной микроскопией. Кроме того, улучшает клиническое течение ИТП, вызывает повышение других гематологических показателей и полностью восстанавливает нарушенное состояние эритронов. В результате этого удлиняются сроки ремиссии, общая продолжительность жизни и повышается работоспособность данных больных.

## ВЫВОДЫ

1. Высокогорная климатотерапия способствует значительному снижению проявлений анемического и геморрагического синдромов, дальнейшему улучшению течения, удлинению продолжительности ремиссии заболевания, более заметному повышению гематологических показателей у больных апластической анемией, особенно при нетяжелой степени.

2. Влияние условий высокогорья на клиническую картину и гемопоэз у больных апластической анемией с тяжелой степенью проявляется в уменьшении анемического и геморрагического синдромов, в улучшении показателей периферической крови и эритрона, по некоторым показателям которой получены достоверные данные. Но полученные положительные сдвиги носили кратковременный характер и в отдаленном периоде, в частности через 3 и 6 месяцев после лечения возвращались и даже ухудшались относительно исходных показателей.

3. Высокогорная климатотерапия компенсирует заболевание у больных апластической анемией, особенно при нетяжелой степени, но при этом признаки значительного дизэритропоэза и дислимфоцитопоэза сохраняются и в фазе ремиссии заболевания, что требует длительного диспансерного наблюдения указанной группы больных. А пребывание в условиях высокогорья пациентов тяжелой апластической анемией, как правило, не приводит к клинико-гематологической компенсации заболевания.

4. Компьютерная морфометрия лимфоцитов периферической крови и сканирующая электронная микроскопия выявила выраженные изменения в морфологии лимфоцитов и эритроцитов по сравнению с нормой; нарушение сегрегации ядрышек лимфоцитов и появление в кровотоке патологических, дегенеративно-измененных форм эритроцитов, что указывает на наличие более глубокого поражения системы кроветворения при АА. Качественное улучшение морфологического состояния лимфоцитов и эритроцитов периферической крови больных нетяжелой апластической анемией в процессе горноклиматического лечения также свидетельствуют об его эффективности.

5. Высокогорная гипоксия показана для коррекции состояния гемопоэза и улучшения течения заболевания у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией. В процессе горноклиматического лечения, наряду с клинико-лабораторными показателями, положительные сдвиги зарегистрированы при проведении цитологического исследования эритрона, включая сканирующую электронную микроскопию эритроцитов периферической крови.

6. Влияние высокогорного климата на эритропоэз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией проявляется улучшением процессов гемоглобинизации эритроцитов, качественными изменениями их поверхностной архитектоники, уменьшением степени неэффективного эритропоэза, усилением процессов дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток костного мозга и увеличением клеточности костного мозга по данным трепанобиопсии.

7. Горноклиматическое лечение способствует повышению уровня тромбоцитов и уменьшению проявлений геморрагического синдрома у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Как следствие этому развиваются длительные и стойкие ремиссии заболевания у большинства пациентов, в том числе у лиц с удаленной селезенкой, даже в случае его неэффективности.

8. Доказательством эффективности высокогорной климатотерапии у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой послужило исследование ультраструктуры тромбоцитов. Ультраструктурные изменения в тромбоцитах под влиянием гипоксического фактора представлены уменьшением числа микроформ, наличием тромбоцитов с матриком высокой электронной плотности – т.е. гибнущих тромбоцитов и увеличением числа мегатромбоцитов, которые явились источником новой популяции тромбоцитов в кровотоке.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке тяжести апластической анемии обязательно пользоваться международными критериями Samitta et al. (1975): нетяжелая форма – гранулоциты  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $120 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоциты (после коррекции 2%), костный мозг – различной степени уменьшение клеточности костного мозга; тяжелая форма – гранулоциты  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоциты (после коррекции 0,5%), костный мозг – значительная гипоклеточность костного мозга с более чем 65% негемопозитических клеток.

2. Целесообразно использовать высокогорную климатотерапию как один из методов лечения больных апластической анемией, отнесенных по международным критериям в нетяжелую степень, тогда как при тяжелой ее степени – она противопоказана.

3. У больных апластической анемией для выявления корреляционной зависимости между размерами лимфоцитов и насыщением эритроцитов гемоглобином, для проведения ранних терапевтических вмешательств, направленных на снижение больших и дефектных лимфоцитов, рекомендуется применять морфометрическое исследование лимфоцитов.

4. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии морфологическими методами исследования эритрона доказана целесообразность использования регулярного лечения в условиях высокогорья. При отборе больных для лечения этим методом необходимо учитывать исходные показатели эритрона, т.е. обязательно проведение морфологического его исследования: чем менее исходное поражение эритрона, тем выше эффективность высокогорной климатотерапии.

5. Больные апластической анемией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией, учитывая признаки значительного дизэритропоэза в обоих случаях и дизлимфоцитопоза – в первом, которые в процессе горноклиматического лечения сохраняются и в фазе ремиссии заболевания, требуют длительного диспансерного наблюдения.

6. Обоснована целесообразность использования горноклиматического лечения у всех больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и даже в случае, когда проведенная спленэктомия дает лишь частичное клинико-гематологическое улучшение или оказалась неэффективной.

7. Для отбора больных с депрессиями кроветворения на горноклиматическое лечение и выяснения его эффективности, целесообразно использовать наряду с клинико-лабораторными данными, комплекс морфологических методов исследования, включая компьютерную морфометрию и электронную микроскопию клеток периферической крови.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. Авторадиографическое и цитофотометрическое исследование эритроидных клеток костного мозга у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения и барокамерной гипоксии // Здравоохранение Кыргызстана. – 1994. – №2. – С. 17-19 (соавт. А.Р. Раимжанов).

2. Гемоцитологические особенности эритроидных клеток костного мозга у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Тез. докл. I Международной конференции студентов и молодых ученых. – Бишкек, 1994. – С. 97-99.

3. Морфофункциональные параметры эритрона у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Тез. докл. I Международной конференции студентов и молодых ученых. – Бишкек, 1994. – С. 144-146. (соавт. В.Б.Тян).

4. Морфофункциональные особенности эритронов у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Материалы четвертой научно-практической конференции молодых ученых. Тез. докл. – Киров, 1994. – С. 48-49 (соавт. С.И.Калужный, А.Р.Раимжанов).
5. Гемоцитологические сдвиги эритроидных клеток костного мозга у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения и барокамерной гипоксии // Вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Материалы четвертой научно-практической конференции молодых ученых. Тез. докл. – Киров, 1994. – С. 49-50 (соавт. А.Р.Раимжанов, С.И.Калужный).
6. Электронно-микроскопическая картина стромальных клеток костного мозга у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Тез. докл. 3-съезда терапевтов Кыргызстана. – Бишкек, 30-31 мая 1995. – №297 (соавт. А.Р.Раимжанов).
7. Функциональные особенности эритроцитов периферической крови у больных железодефицитной анемией в процессе горноклиматического лечения // Тез. докл. 3-съезда терапевтов Кыргызстана. – Бишкек, 30-31 мая 1995. – №305 (соавт. А.Р.Раимжанов).
8. Выживаемость и трудоспособность больных апластической анемией после горноклиматического лечения // Тез. докл. IV съезда терапевтов Узбекистана. – Ташкент, 24-25 октября 1995. – №196 (соавт. С.И.Ким, А.Р.Раимжанов).
9. Цитологические особенности эритронов у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Тез. докл. IV съезда терапевтов Узбекистана. – Ташкент, 24-25 октября 1995. – №198.
10. Комбинированная терапия больных апластической анемией сеансами лечебного плазмафереза с последующей высокогорной адаптацией // Сб. научн. трудов. – Нальчик, 1995. – С. 52-59 (соавт. Ким С.И., Раимжанов А.Р.)
11. Цитологические особенности эритроидных клеток костного мозга у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Сб. научн. трудов. – Нальчик, 1995. – С. 74-83 (соавт. Раимжанов А.Р., Ким С.И.).
12. Функциональные особенности эритроцитов периферической крови у больных апластической анемией в процессе воздействия высокогорной гипоксии // Тез. докл. Актуальные вопросы современной медицины. Материалы 3-й Международной конференции студентов и молодых ученых. – Бишкек, 1996. – С. 132 (соавт. Махмануров А.М., Турсунбаев А.С).
13. Лимфоциты периферической крови больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Сб. научно-методических трудов. – Бишкек, 1997: 6-10.
14. Морфологическая характеристика лимфоцитов у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией в процессе воздействия высокогорной гипоксии // Сб. научно-методических трудов. – Бишкек, 1997. – С 14-18.
15. Неэффективный эритропоэз у больных апластической анемией в процессе воздействия высокогорной гипоксии // Сб. научных трудов. Пластичность и реактивность организма, органов, тканей и клеток. Под ред. проф.Т.М. Тулееева. – Бишкек, 1997. – С. 229-232 (соавт. А.Р.Раимжанов, З.А.Айдаров, А.А.Махмануров, С.И.Умарова)
16. Лечение апластической анемии в условиях высокогорья // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 1997, том I, №1. – С. 23-28 (соавт. Раимжанов А.Р).
17. Достижения высокогорной гематологии в Кыргызской Республике // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. – 1997, том III, №1. – С. 72-78 (соавт. Раимжанов А.Р. Алмерекова А.А., Ким С.И., Попова О.И.).
18. Морфологическая характеристика лимфоцитов периферической крови у больных апластической анемией в процессе горноклиматического лечения // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. – 1998, том IV, №1. – С. 25-30.
19. Морфологические аспекты апоптоза при гемопоэзе // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. – 1998, том IV, №1. – С. 59-66 (соавт. Г.И.Козинец).

20. Апластическая анемия, альтернативные подходы лечения // Современные аспекты адаптации организма к экстремальным условиям. Сб. научн. трудов под ред. д.м.н. Р.Р.Тухватшина. – Бишкек, 1998. – С. 193-202 (соавт. А.Р.Раимжанов).
21. Hemopoietic parameters in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during mountain climatotherapy // В кн. Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. Под ред. д.м.н., профессора Р.Р.Тухватшина. – Бишкек, 1998. – С. 262-269 (соавт. Raimjnov A.R.)
22. Studies of hemopoiesis in patients with aplastic anemia during the mountain climatotherapy // В кн. Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. Под ред. д.м.н., профессора Р.Р.Тухватшина. – Бишкек, 1998.-С. 171-183 (Kim C.U., Raimjanov A.R.)
23. Изменение лимфоцитов периферической крови у больных апластической анемией в условиях воздействия высокогорной гипоксии // В кн. Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. Под ред. д.м.н., профессора Р.Р.Тухватшина. – Бишкек, 1998. – С. 79-85 (соавт. Джакыпбаев О.А., Турсунбаев М.С.).
24. Морфофункциональные особенности гемопоэза у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе высокогорной климатотерапии // В кн. Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. Под ред. д.м.н., профессора Р.Р.Тухватшина. – Бишкек, 1998. С. 563-569.
25. Исследование тромбоцитов и эритроцитов периферической крови у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в процессе воздействия высокогорной гипоксии // Первый конгресс врачей Кыргызской Республики. IV конференция по программе «Манас». Бишкек, 26 ноября 1998 года. – С. 157-162.
26. Неэффективный эритропоэз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией в процессе высокогорной климатотерапии // Первый конгресс врачей Кыргызской Республики. IV конференция по программе «Манас». – Бишкек, 26 ноября 1998 года. – С. 179-184. (соавт. Раимжанов А.Р.)
27. Исследования гематологических показателей у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией в процессе горноклиматического лечения // Материалы 9-й международной конференции молодых ученых. – Санкт-Петербург, 22-28 декабря 1998. – С. 254-264.
28. Изменения гематологических показателей у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в условиях воздействия высокогорья // Материалы 9-й международной конференции молодых ученых. – Санкт-Петербург, 22-28 декабря 1998. – С. 273-282.
29. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, альтернативные пути лечения // Инновационные методы в медицине, фармации и здравоохранении. Сб. статей под ред. И.А.Кадкиной. – Бишкек, КГМА, 1998. – С. 106-116.
30. Functional Features of Hematopoiesis in Patients with Aplastic Anemia during High-Altitude Climate Therapy. // Archives of Iranian Medicine. – 1999. – 2(3). – P. 143-149. (Raimjanov A.R.).
31. Апоптоз при нормальном и патологическом гемопоэзе // Бишкек, 1999. – 134 с.
32. Результаты изучения гематологических показателей больных апластической анемией в процессе высокогорной климатотерапии // Гематол. и трансфуз. – 1999 (3). – С. 64-68. (соавт. Раимжанов А.Р., Турсунбаев М.С., Козинец Г.И.).
28. Альтернативные пути лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Наука и новые технологии. – 1999 (3). – С. 61-64. (соавт. Раимжанов А.Р.).
29. Перспективы лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Наука и новые технологии. – 1999 (3). – С. 92-96. (соавт. Раимжанов А.Р.).

## РЕЗЮМЕ

В настоящей работе изучена клиническая картина и динамика структурно-функционального состояния гемопоэза, а также проведена сравнительная оценка компенсаторных изменений и определена возможность восстановления нарушенных функций у больных с депрессиями кроветворения в процессе высокогорной климатотерапии и в отдаленном периоде после лечения.

За период с 1989 по 1999 год горноклиматическое лечение в высокогорном стационаре Туя-Ашу (3200 м) прошли: **68 больных апластической анемией, 22 пациента пароксизмальной ночной гемоглобинурией и 26 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.** Для изучения гемопоэза проводилось морфологическое исследование клеток периферической крови и костного мозга, а также компьютерная морфометрия лимфоцитов и электронная микроскопия клеток периферической крови.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности высокогорной климатотерапии у больных с депрессиями кроветворения. В процессе 40-дневного пребывания в условиях высокогорья отмечается улучшение клинической картины, дальнейшее улучшение течения, удлинение продолжительности ремиссии заболевания, более заметное повышение гематологических показателей у данных больных.

Положительная динамика клинической картины и лабораторных показателей четко доказывается морфологическим исследованием. В процессе горноклиматического лечения качественно улучшилось морфологическое состояние лимфоцитов и поверхностная архитектура эритроцитов периферической крови больных нетяжелой апластической анемией. Влияние высокогорного климата на эритропоэз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией проявляется улучшением процессов гемоглобинизации эритроцитов, качественными изменениями их поверхностной архитектуры, уменьшением неэффективного эритропоэза, усилением процессов дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток костного мозга и увеличением клеточности костного мозга по данным трепанобиопсии. Доказательством эффективности высокогорной климатотерапии у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой послужило исследование ультраструктуры тромбоцитов. Ультраструктурные изменения в тромбоцитах под влиянием гипоксического фактора представлены уменьшением числа микроформ, наличием тромбоцитов с матриксом высокой электронной плотности – т.е. гнущихся тромбоцитов и увеличением числа мегатромбоцитов, которые явились источником новой популяции тромбоцитов в кровотоке.

На основании вышеизложенных данных можно заключить, что целесообразно использовать высокогорную климатотерапию как один из методов лечения больных с депрессиями кроветворения.

## КОРУТУНДУ

Бул илимий иште, бийик тоо шартында (гипоксия) дарылоо ыкмасы аркылуу дарыланган, кандын иштелип чыгуусунун басандашы (депрессиясы) менен жабыркаган адамдардын клиникалык көрсөткүчтөрү жана канынын өсүп-өрчүшүнүн өзгөчөлүктөрү изилденген. Ошол ооруулардын кан денечелеринин бузулган кызматынын калыбына келчү мүмкүнчүлүктөрү аныкталган жана компенсатордук өзгөрүүлөргө убакыт аралыгында салыштырма баа берилген.

1989 жылдан 1999 жылга чейинки убакыттын аралыгында, бийик тоодо жайгашкан «Төө-Ашуу» (3200 м) бейтапканасында төмөнкү түрдөгү ооруулар дарыланып жана изилденген: 68 адам – апластикалык анемия менен, 22 – пароксизмалдык түнкү гемоглобинурия жана 26 – идиопатиялык тромбоцитопения менен. Кандын жаралуусуна жана өсүшүнө байкоо жүргүзүү максатында, кан тамырдан алынган кан, сөөктүн кемиги морфологиялык жактан терең изилденген, ошону менен бирге, кан денечелери электрондук микроскопиядан жана лимфоциттерди хсомпьютердик морфометриядан өткөрүлгөн.

Изилдөөлөрдүн негизинде алынган жыйынтыктар, кандын иштелип чыгуусунун басандашы (депрессиясы) менен жабыркаган адамдардын акыбалына, бийик тоо шартында жүргүзүлүүчү дарылоо ыкмасынын тийгизген оң таасири бир топ эффективдүү экендиги аныкталды. 40 күндүк бийик тоо шартында болуунун натыйжасында, жогорудагы аталган ооруулардын клиникалык көрсөткүчтөрүнүн бир кыйла оңолгону, дарттын женилдегени, ремиссиясынын узарганы жана гематологиялык көрсөткүчтөрүнүн жакшырганы байкалган.

Клиникалык жана лабораториялык көрсөткүчтөрдүн жакшырганы терең морфологиялык изилдөөлөр аркылуу далилденген. Тактап айтканда, бийик тоо шарттарынын тийгизген оң таасиринин натыйжасында, оор эмес даражадагы апластикалык анемия ооруусу менен жабыркаган адамдардын канындагы лимфоциттердин морфологиялык сапаты жакшырып жана эритроциттердин архитектурасы оңолгон. Бийик тоодо болуу ыкмасынын пароксизмалдык түнкү гемоглобинурия ооруусуна тийгизген оң таасирлеринин белгилери болуп, эритропоэздин оңолгону, эритроциттерди гемоглобиндештирүү процессинин тездегени, анын архитектурасынын өзгөрүлгөнү, эффективдүү эмес эритропоэздин басандаганы, сөөк кемигинен иштелип чыгуучу эритроид клеткаларынын өсүп-өрчүшүнүн күчөгөнү жана сөөк кемигин изилдегенде (трепанобиопсия) анын клеткаларынын көбөйгөнү эсептелет. Ал эми, бийик тоо шарттарынын идиопатиялык тромбоцитопения ооруусуна тийгизген оң таасирлеринин белгиси болуп, электрон микроскобунун маалыматтары боюнча, майда тромбоциттердин азайганы жана жогорку электрондук тыгыздыктагы матрикси бар тромбоциттердин пайда болушу жана жаңы популяциядагы тромбоциттердин өкүлү болгон чоң тромбоциттердин көбөйүшү эсептелет.

Демек, жогоруда аталган далилдердин негизинде, кандын иштелип чыгуусунун басандашы дарты менен жабыркаган адамдарды дарылоодо, бийик тоо шарттарында дарылоо ыкмасын ийгиликтуу колдонсо болот.

## RESUME

In this study a clinical picture and the dynamics of structurally functional state of hematopoiesis were investigated in patients with hematopoietic depressions during the mountain climatic therapy. The compensatory changes were comparatively evaluated, and a possibility for recovery of the dysfunctions was defined during the high altitude climatic therapy and in the remote period.

From 1989 to 1999 years 68 patients with aplastic anemia, 22 – with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and 26 – with idiopathic thrombocytopenic purpura received the mountain climatic therapy at the high altitude station (Tuya-Ashy pass, 3200 m above a sea level). To study hematopoiesis the morphological examination of peripheral blood and bone marrow cells, as well as computer morphometry of lymphocytes and electronic microscopy of peripheral blood cells were conducted.

Obtained results revealed an efficacy of the high altitude climatic therapy in patients with Hematopoietic depressions. During the 40-day staying at the high altitude an improvement of clinical picture and a course of the disease, a prolongation of the remission and a more manifested increase of hematological parameters were found in these patients.

Positive dynamics of clinical picture and laboratory parameters was reliably confirmed with morphological studies. In patients with non-severe aplastic anemia a lymphocyte morphological state and a surface architectonics were qualitatively improved after the mountain climatic therapy. In patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria an influence of high altitude climate on erythropoiesis was manifested by the improvement of red cell hemoglobinization, the qualitative changes of their surface architectonics, a decrease of non-effective erythropoiesis, more intensive differentiation and proliferation of erythroid cells of bone marrow and an increase of marrow cellularity by trepanobiopsy data. The efficacy of the mountain climatic therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura was proved after an examination of platelet ultrastructure. Ultrastructural changes in platelets under the influence of a hypoxic factor were manifested with the decrease of the microform amount, a presence of platelets with high electronic density matrix (the dying cells) and the increase of a number of megathrombocytes that were a source of the new population of platelets in blood flow.

The above-mentioned data have permitted to conclude that the high altitude climatic therapy can be used for treatment of patients with hematopoietic depressions.