

НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Том XII, № 2, 2005

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Решением пленума ВАК Министерства образования РФ от 17 октября 2001 года журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора наук

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.
Выходит 4 раза в год (**Свидетельство о регистрации средства массовой информации № 012723 от 07.07.94 г. Комитета по печати Российской Федерации**)

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА:

Тульский государственный университет,
медицинский факультет;
Государственное унитарное предприятие
НИИ новых медицинских технологий

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

Российская академия медицинских наук
Российская академия естественных наук
Международная академия наук,
Международная академия информатизации,
Петровская академия наук и искусств,
Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности,
Международная академия творчества
Академия медико-технических наук,
Академия инженерных наук РФ,
Академия естествознания

СРЕДИ ПОПЕЧИТЕЛЕЙ ЖУРНАЛА:

Научно-практический
медицинский комплекс «Экологическая
медицина» предприятия «Астраханьгазпром»,

Главный редактор: А. А. Хадарцев**Зам. главного редактора:** А. А. Яшин**Редакционная коллегия:**

В.Н. Бучин (Астрахань), Ю. И. Григорьев (Тула); В. Г. Зилов (Москва),
О. Д. Лукичев (Тула); В. А. Неганов (Самара);
В. Г. Сапожников (Тула);
В. И. Стародубов (Москва); Ю. И. Цкипури (Тула)

Научно-координационный совет:

Т. В. Зарубина (Москва); С. А. Булгаков (Москва); В. И. Вигдорчик (Москва);
В. А. Виссарионов (Москва); Г. П. Гладышев (Москва); В. И. Дедов (Дубна); И. Н. Денисов (Москва); В. М. Еськов (Сургут); В. Н. Кидалов (Санкт-Петербург); С. С. Киреев (Запорожье);
О.Н. Кузнецов (Москва); В. Г. Купеев (Владикавказ); Б. И. Леонов (Москва);
Л. А. Майборода (Санкт-Петербург);
Е. И. Нефедов (Фрязино); М. А. Пальцев (Москва); Е. П. Попечителей (Санкт-Петербург); В. Я. Распопов (Тула); А. А. Резаев (Астрахань); О. Н. Русак (Санкт-Петербург);
В. Л. Сигал (Киев); Т. И. Субботина (Тула);
В. А. Тутельян (Москва); В. А. Хромушин (Тула); Н. К. Чемерис (Пушино); А. Г. Чучалин (Москва); В. В. Шкарин (Нижний Новгород);
Г.В. Шадский (Тула); В. Н. Ярыгин (Москва);

Совет старейшин: Н. А. Агаджанян (Москва); Т. Т. Березов (Москва); Ю. В. Гуляев (Москва); М. М. Кириллов (Саратов);
В. В. Семерджян (Ереван); Э. М. Соколов (Тула); К. В. Судаков (Москва); В. Н. Фролов (Воронеж); В. А. Фролов (Москва);
Н. А. Фудин (Москва); Д. Ф. Хритинин (Москва); В. И. Шумаков (Москва)

Зав. редакцией: В. В. Божанская**Редактор:** В. В. Божанская**Перевод:** Л. И. Чусова**Компьютерная верстка:** В. В. Божанская**Изготовление оригинал-макета обложки:**
Валентина Васильевна Божанская

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300026, ТУЛА,
ПРОСПЕКТ ЛЕНИНА, 104, ГУП НИИ
НМТ;

Телефон: (0872) 33-22-09

Факс: (0872)33-22-09, 33-22-05

Электронная почта: NIINMT@mednet.com

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.	Стр.
Раздел I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА		
Б. Лажетич, С. Попович, И. М. Матавул. Неионизационные излучения как возможный фактор возникновения массовых неинфекционных заболеваний	5	А.Р. Антонов, О.Н. Герасименко, М.А. Ивлева, Е.М. Локтин, О.В. Рау, Л.А. Шпагина, И.С. Шпагин. Эффективность коррекции эндотоксикоза при ранней нутритивной поддержке у пациентов с острой хирургической патологией, отягощенной алкогольной интоксикацией 48
В.Н. Кидалов, Н.И. Сясин, А.А. Хадарцев. К вопросу о физиологической значимости изменений формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови, трансформирующихся в эхиноциты	6	А.М. Земсков, Ю.А. Пархисенко, Е.О. Тарасов. Оптимизация лечения иммунодепрессантами пациентов после аллотрансплантации донорской почки с помощью эвм-программы «© ImDlight v.1.0.1» 50
М.И. Баканов, Е.М. Васильева, И.А. Елагина, И.В. Зубкова, Л.С. Лозовская, Т.А. Матковская. Биохимические изменения в эритроцитах, вызванные взаимодействием с вирусом Коксаки A18. Влияние L-аргинина и фосфонформата	10	А.В. Варданян, Н.Ю. Выренкова, Н.А. Зорина, С.В. Логинов, Р. Б. Мумладзе, Е.В. Ройтман. Формирование лечебно-диагностического комплекса для предупреждения послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений 51
И.И. Антонеева. Уровень перекисного окисления липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы плазмы крови, эритроцитов и опухолевой ткани при раке яичников	13	Ю.А. Макаров, С.Ю. Никуленков, С.С. Солонский. Хирургическая тактика при холедохолитиазе и папиллостенозе 53
Ю.В. Кузнецов, И.А. Матюшин, Л.Д. Смирнов, В.В. Яснецов. Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипиридобензимидазола	15	С.В. Маль. Диффузно-эндокринная система и ее роль в развитии осложнений острого панкреатита 54
П. Ф. Забродский, В. Г. Лим, Н. М. Трошкин. Влияние дихлорэтана на показатели системы иммунитета и перекисного окисления липидов	15	С.Г. Андреева, Н.Н.Зыбина, М.В.Коробова, М.Ю.Фролова, И.В.Чурилова. Оценка влияния экзогенной супероксиддисмутазы на процессы свободно-радикального окисления у больных с острым гепатитом В 56
Т.И. Карпунни, Е.В. Трухина. Морфометрический анализ в оценке биологических свойств <i>S. albicans</i> при различных формах вагинального кандидоза	16	А.П. Власов, О.Ю. Рубцов. Новые патогенетические аспекты спайкообразования в брюшной полости при перитоните 58
Ф.Ш. Алиев, А.И. Кечеруков, А.М. Лунтовский, О.А. Молокова, И.А.Чернов, Ю.Б. Чинарев. Морфогенез толстокишечных конце-концевых анастомозов	19	А.В. Каргаполов, Ю.Г. Портенко. Совершенствование диагностики спаечной болезни брюшины у детей 59
О.А. Ведясова, В.М.Еськов, Р.Н. Живогляд, Т.В. Зуевская, Ю.М.Попов. Соотношение между детерминистскими и хаотическими подходами в моделировании синергизма и устойчивости работы дыхательного центра млекопитающих	23	Е.М. Васильева. Корреляционные связи биохимических изменений при детском церебральном параличе, взаимосвязь с хронической вирусной инфекцией 60
И.Ю. Добрынина, В.М. Еськов, Р.Н. Живогляд, Т.В.Зуевская. Гиродотерапевтическое управление гомеостазом человека при гинекологических патологиях в условиях Севера РФ	25	И.Н. Ермакова, Ю.Л. Мезеринский, Л.И.Пономарева. Клиническая эффективность суперлимфа в терапии сочетанной патологии ЛОР-органов и бронхиальной астмы у детей 63
В.Ф. Агафонников, В.Э. Гюнтер, Г.П. Дамбасев, Л.В. Загребин, Е.С. Смольянинов, И.А. Хлусов, Н.В. Чердынцева. Результаты применения гибридных имплантатов для коррекции осложнений диабета и онкологических нарушений в эксперименте и клинике	28	Л.Д. Белоцерковцева, В.Н. Зинин, Л.В. Коваленко. Значение спектрального анализа регуляции кровообращения в прогнозе развития гестоза 64
Раздел II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.		
Л.И. Краснощекова, В.В. Линьков. Отдаленный катамнез острых нарушений мозгового кровообращения у детей и подростков	30	Ю.Л. Вевецева, Т.Ф. Дымнич, А.Х. Мельников. Влияние курса лазеропунктуры и препарата α-токоферола на энергоаккупунктурный статус здоровых лиц молодого возраста 67
Е.А. Боброва, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, Т.В. Самсонова. Оценка эффективности лечения детей в раннем восстановительном периоде перинатальных гипоксических поражений головного мозга	31	А.Н. Барсуков. Этаноловая деструкция аденом и функциональных автономий щитовидной железы 69
М.И. Герман, С.П. Маркин. Оценка функциональных исходов геморрагических инсультов в зависимости от вида лечения	33	Т.П. Генинг, Л.А. Белозерова. Система «ПОЛ – антиоксидант эритроцитов и ткани печени» в условиях хронического токсического гепатита и его коррекции аскорбиновой кислотой 72
А.Т. Быков, Я.А. Питерская, Р.Ю. Поддубная. Современный подход проведения донозологической диагностики при явлениях психофизиологической дизадаптации у лиц опасных профессий	34	В.В. Ларин. Анализ значимости факторов воздействия электролазерной терапии с учетом клинических индивидуальных характеристик пациентов 74
М. А. Епинетов. Подход к оценке влияния на миокард фармакологических средств, модулирующих синтез оксида азота	36	И.Я. Александрова, И.Г. Осина, Л.С. Ревчук, В.А. Россиев. Клинико-иммунологические изменения после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при системной красной волчанке 75
М.М. Олейникова. Критерии выбора δ-адреноблокатора у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. оценка антиишемической активности небиволола	37	Е.Г. Епимахова, А.Р. Антонов, П.А. Железный. Анализ содержания эссенциальных микроэлементов в ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта 76
О.С. Рудиева. Ранние и отдаленные результаты лазерной трабекулопластики у больных с открытоугольной глаукомой	40	Т.Б. Решетникова. Изучение показателей аутоиммунной деструкции у больных истинной акантолитической пузырчаткой 77
Л.В. Заклякова, М.А. Киселева, В.П. Колчина. Определение уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1 для ранней диагностики диабетических микроангиопатий	42	Ю.А. Полатайко. Динамика физиологической реактивности организма спортсменов в годичном цикле подготовки 79
А.Р. Антонов, В.Т. Карсанов, М.В. Сотникова. Анализ результатов лечения пожилых пациентов с полными съёмными пластиночными протезами по иммунометаболическим параметрам ротовой жидкости	43	А.Т. Быков, Я.А. Питерская, Р.Ю. Поддубная. Применение технологии биоуправления при психофизиологической дизадаптации в условиях санатория 79
М.М. Кириллов, В.Г. Кокоев, Д.В. Соснюк, В.И. Шкумат. Пневмонии у военнослужащих в условиях прифронтового госпиталя	44	В.Г. Купеев, Е.В. Купеева. Восстановительные мероприятия при артериальной гипертензии 80
Б.А. Ананьин. Лапароскопическая резекция внутренней семенной вены при рецидиве варикоцеле	46	В.Н. Дармограй, Ю.В. Карасева, В.Н.Морозов, В.И. Морозова, Э.М. Наумова, А.А. Хадарцев. Фитогэрдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации 82
		А. С. Цогоев. Взаимосвязь акупунктурной анальгезии с генной экспрессией c-fosmRNA И ppENKmRNA 85
		А. С. Цогоев. Альтерация МЕК-IR и Dyn-IR под воздействием электроакупунктуры 86
		А. С. Цогоев. Взаимосвязь акупунктурной анальгезии с генной экспрессией iNOSmRNA и iNOS активностью 86
		110 лет со дня рождения Норберта Винера: научный симпозиум по проблемам самоорганизации 87

	Стр.	Page
Раздел III. РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ		
С.С. Логвинов. Методика системного анализа проявления свойств человека-оператора в обучающей эргатической системе	88	
А.И. Коряков. Технология верификации стабильной стенокардии напряжения с помощью коронароангиографии	89	
М.Г. Залеский. Распределение минеральных и белковых компонентов в фации капли смеси мочи и диагностикума «ЛИТОС-система»	93	
А. А. Соломаха. Навигационные технологии в диагностике вирусного гепатита	94	
В. А. Хромушин, Э. И. Погорелова, Е. М. Секриеру. Возможности дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения	95	
Г.С. Маль. Прогнозирование гиполлипидемического эффекта у больных ишемической болезнью сердца с помощью нейронных сетей	96	
М.Ю. Андрианова, О.В. Короткова, С.И. Нефедкин, В.Л. Эвентов. Неинвазивный метод контроля эффективности гемодиализа	98	
Б.А. Кобринский, Н.В. Матвеев, А.А. Хадарцев. Оценка цветопередачи изображений кожи в теледерматологии и возможность их автоматической цветокоррекции	100	
Раздел IV. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ		
Б.Б. Кравец, А.П. Припачкина, О.А. Родцевич. Технология оценки качества результативности помощи онкологическим больным с применением интегрального аддитивного критерия	101	
М.Ф. Барабанова, С.П. Маркин, Д.К. Сичинава. Банк данных по паркинсонизму в Краснодарском крае	102	
Э.К. Минкайлов. Распространенность бронхиальной астмы и ее факторов риска среди взрослого населения Республики Дагестан в зависимости от производственных и климатических условий	103	
И.В. Иванова, В.И. Стародубов, А.А. Хадарцев. Некоторые показатели формирования кадрового потенциала медицинской и фармацевтической науки	105	
Ю.И. Григорьев, И.Ю. Григорьев. Некоторые аспекты правового обеспечения регионального здравоохранения	108	
Раздел V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ		
В.В. Линьков, А.Е. Новиков, Е.В. Прошина. Сон, сновидения и нейрофизиологические параметры слепых людей	112	
А.Н. Барсуков, Е.В. Киселёв. Склерозирующая терапия этанолом рецидивного узлового зоба	113	
М.Ю. Андрианова, О.В. Короткова, М.В. Палулина, В.Л. Эвентов. Моделирование кинетики мочевины на гемодиализе. (Часть I)	115	
И. В. Запороцкова, Л. А. Чернозатонский. Исследование механизма положительного влияния фуллерена на процессы восстановления пространственной памяти	117	
Раздел VI. ИСТОРИЧЕСКАЯ РУБРИКА НОМЕРА		
Отчет о деятельности русской секции международной академии наук в 2004 году	120	
Все статьи публикуются в реферативном журнале «Медицина» и реферативных сборниках (в частности, «Реаниматология и интенсивная терапия»), издаваемых во Всероссийском институте научной и технической информации (ВИНИТИ) РАН и отражены в базе данных ВИНИТИ		
На 1-й странице обложки: Созерцание непостоянства. К.Г. Мосолов. Компьютерная живопись. 2002		
На 4-й странице обложки: Платная скорая помощь «Медлайн»		
		CONTENTS
		I. BIOLOGY OF COMPLICATED SYSTEMS. PHYSICO-BIOLOGICAL AND MATHEMATICAL SIMULATION OF ORGANS-AND-SYSTEMS FUNCTIONING
		B. Lazhetich, I.M. Matavul, S. Popovich. Nonionizing Radiation as a Possible Factor for Mass Noninfective Disease Initiation
		5
		V.N. Kidalov, N.I. Syasin, A.A. Khadartsev. On the Question Concerning the Physiological Significance of Changes of the Form, Ultrastructure and Fluorescence of Erythrocytes of Peripheral Blood during their Transformation into Echynocytes
		6
		M.I. Bakanov, E.M. Vasilieva, I.A. Elagina, I.V. Zubkova, L.S. Lozovskaya, T.A. Matkovskaya. Biochemical Modifications in the Erythrocytes due to Interaction with Virus Koksaki A18. The Influence of the L-arginin and the Antiviral Preparation – Phosphophormiate
		10
		I.I. Antoneeva. A Level of Lipid Peroxidation and Enzymatic Part of Antioxidative System of Plasma, Erythrocytes and Tumor Tissue in Ovary Cancer
		13
		L.D. Smirnov, V.V. Yasnetsov, YU.V. Kuznetsov, I.A. Matyushin. Antioxidant Activity Research of New Ethylmethylhydroxypyridine Succinate Analogues and Derivatives of Hydroxypyridobenzimidazole
		15
		P. F. Zabrodskiy, V. G. Lim, N. M. Troshkin. The Effect of Dichloroethane on the Parameters of Immune System and Peroxide Oxidizing of Lipids
		15
		T.I. Karpunina, E.V. Trukhina. Morphometric Analysis for Estimation of Biological Characteristics of <i>C. albicans</i> in Different Forms of Vaginal Candidosis
		16
		F.Sh. Aliev, A.I. Kecherukov, A.M. Luntovskiy, O.A. Molokova, I.A. Chernov, U.B. Chinayov. Morphogenesis of Large Intestine End-To-End Anastomosis
		19
		O.A. Vedyasova, V.M. Es'kov, R.N. Zhivoglyad, T.V. Zuevskaya, Yu.M. Popov. Relation between Deterministic and Chaotic Approaches to Synergism and Stability State Modeling of Mammal Respiratory Centre
		23
		I.Y. Dobrynina, V.M. Es'kov, R.N. Zhivoglyad, T.V. Zuevskaya. Hirudotherapeutical Control of a Human Organism State with a Gynecology Pathological Process under North Conditions
		25
		V.F. Agafonnikov, V.E. Gyunter, G.Ts. Dambaev, L.V. Zagrebin, E.S. Smolianinov, I.A. Khlusov, N.V. Cherdyntseva. Results Got after Using of Hybrid Implants for Correction of Complications due to Diabetes and Oncological Diseases in an Experiment and in Clinic
		28
		II. CLINIC AND THERAPEUTICAL METHODS. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSIS. MODERN MEDICAMENTAL FORMS
		L.I. Krasnoshechekova, V.V. Lin'kov. A Remote Catamnesis of Acute Brain Blood Circulation Disturbances in Children and Adolescents
		30
		E.A. Bobrova, G.N. Kuz'menko, I.G. Popova, T.V. Samsonova. Estimation of Efficacy of Children Treatment in Early Reparative Period of Perinatal Hypoxic Lesions of Brain
		31
		M.I. German, S.P. Markin. Estimation of Functional Results of Hemorrhagic Strokes Depending on a Treatment
		33
		A.T. Bykov, Ya.A. Piterskaya, P.Yu. Poddubnaya. Up-to-Date Approach to Carrying-out of Prenosologic Diagnosis in the Case of Psychophysiological Desadaptation in Persons of Risk Professions
		34
		M.A. Epinetov. The Approach to the Estimation of Influence of Pharmacological Means Modulating Synthesis Nitrogen Oxide on the Myocardium
		36
		M.M. Oleynikova. Criteria of Choice of δ -Adrenoblocker for Patients after Myocardial Infarction. Estimation of Antiischemic Activity of Nebivolol
		37
		O. C. Rudneva. Early and Remote Results of Laser Trabeculoplasty in Patients with Open-Angle Glaucoma
		40
		L.V. Zaklyakova, M.A. Kiselyova, V.P. Kolchina. The Assessment of Soluble ICAM-1 Concentration in Early Diagnostics of Diabetic Microangiopathies
		42
		A.R. Antonov, V.T. Karsanov, M.V. Sotnikova. Analysis of the Results of Treatment of the Elderly Patients Having Full Removable Plate Dental Prostheses according to Immunometabolic Parameters of the Oral Fluid
		43
		M.M. Kirillov, V.G. Kokoev, D.V. Sosnyuk, V.I. Shkumat. Pneumonia in Servicemen under Conditions of a Front-Line Hospital
		44
		B.A. Anan'in. Laparoscopic Resection of the Internal Spermatic Veins in the Recurrence of Varicocele
		46

	Page		Page
A. R. Antonov, O. N. Gerasimenko, M. A. Ivleva, E. M. Loktin, O. V. Rau, L. A. Shpagina, I. S. Shpagin. Efficiency of Correction of Endotoxemia during Early Nutritional Support in Patients with Acute Surgical Pathology Complicated with Alcohol Intoxication	48	III. DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC-DIAGNOSTIC INSTRUMENTATION. CONTROL SYSTEMS IN MEDICINE AND BIOLOGY. SOFTWARE SUPPORT OF MODERN MEDICAL TECHNOLOGIES	
A.M. Zemskov, Yu.A. Parkhisenko, E.O. Tarasov. Optimization of Immunodepressant Treatment of Patients after Allotransplantation of a Donor Kidney using the Computer Programme «©ImDlight v.1.0.1»	50	S.S. Logvinov. The Method of System Analysis for Manifestation of Features of a Human Operator in a Training Ergatic System	88
A.V. Vardanyan, N.U. Vyrenkova, N.A. Zorina, S.V. Loginov, R.B. Mumladze, E.V. Roytman. Forming of Diagnostic Therapeutic Complex for the Postoperative Venous Thromboembolism Prevention	51	A.I. Koryakov. Technology of Accurate Diagnosis of Stable Effort Angina by Coronary Angiography	89
YU.A. Makarov, S.Yu. Nikulenkov, S.S. Solonskiy. Surgical Tactics in the Case of Cholelithiasis and Papillostenosis	53	M.G. Zaleskiy. Distribution of Mineral and Protein Components in a Fascia of a drop of Urine – «Litoh System» Mixture	93
S.V. Mal'. Diffusive Endocrine System and its Role in Development of Complications of Acute Pancreatitis	54	A.A. Solomakha. Navigation Technology in Viral Hepatitis Diagnosis	94
S.G. Andreeva, N.N. Zyblina, M.V. Korobova, M.Yu. Frolova, I.V. Churilova. Estimation of an Effect of Exogenous Superoxide Dismutase on Processes of Free-Radical Oxidation in Patients with Acute Hepatitis B	56	E.I. Pogorelova, V.A. Khromushin, E.M. Sekrieru. The Possibilities for an Additional Increase in Population Mortality Data Adequacy	95
A.P. Vlasov, O.Yu. Rubtsov. New Pathogenic Aspects of Commensure Formation in the Abdominal Cavity in the Case of Peritonitis	58	G.S. Mal'. Forecasting of Hypolipodemic Effect in Patients with Ischemic Heart Disease by Means of Neuron Networks	96
A.V. Kargaplov, Yu.G. Portenko. Perfection of Diagnosis of Peritoneal Adhesions in Children	59	M.Yu. Andrianova, O.V. Korotkova, S.I. Nefyodkin, V.L. Eventov. Non-Invasive Method of Hemodialysis Effectiveness Control	98
E.M. Vasilieva. Correlative Relations of Biochemical Changes in the Case of Children's Cerebral Palsy; Interrallations with Chronic Virus Infection	60	B.A. Kobrinskiy, N.V. Matveev, A.A. Khadartsev. Estimation of color Rendition of Skin Representation in Teledermatology and Possibilities for its Automatic Colour Correction	100
I.N. Ermakova, Yu.L. Mezernitskiy, L.I. Ponomaryova. Clinical Efficacy of «SuperLymph» in Therapy of Rhinolaryngologic Pathology Combined with Bronchial Asthma in Children	63	IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMICAL AND JURIDICAL PROBLEMS OF MEDICINE	
L.D. Belotserkovtseva, V.N. Zinin, L.V. Kovalenko. Significance of Spectral Analysis of Blood Circulation Regulation for Prognosis of Hystosis as a Possible Complication of Pregnancy	64	B.B. Kravets, A.P. Pripachkina, O.A. Rodtsevich. A procedure for Qualitative Estimation of Aid Effectiveness in Oncological Patients' Treatment, using an Integral Additive Criterion	101
Yu.L. Venyovtseva, T.F. Dymnich, A.Kh. Mel'nikov. An Effect of the Course of Laseropuncture and α -Tocopherol on an Energoacupunctural Status of Healthy Young Persons	67	M.A. Barabanova, S.P. Markin, D.K. Sichinava. Data Bank on Parkinsonism in the Krasnodar Region	102
A.N. Barsukov. Ethanol Destruction of Adenomas and Functional Autonomies of the Thyroid Gland	69	E.K. Minkailov. Abundance of Bronchial Asthma and its Risk Factors among Adult Population of the Republic of Dagestan due to Industrial and Climatic Conditions	103
T.P. Gening, L.A. Belozorova. Lipidperoxidation and Antioxidation System of Erythrocytes and Liver Tissue in Chronical Toxicol Hepatitis and its Correction by Ascorbic Acid	72	I.V. Ivanova, V.I. Starodubov, A.A. Khadartsev. Some Data Concerning Formation of Personnel Potential in Medical and Pharmaceutical Sciences	105
V.V. Larin. Analysis of Significance of Factors of Electrolaser Therapy Influence, Taking Account of Clinical Individual Characteristics in Patients	74	Yu.I. Grigoriev, I.Yu. Grigoriev. Certain Aspects of Legislative Support of the regional Health Protection	108
I.Ya. Aleksandrova, I.G. Osina, L.S. Revchuk, V.A. Rossiev. Clinico- Immunological Changes after High-Dose Immunosuppressive Therapy with Autologous Transplantation of Stem Hemopoietic Cells in Systemic Lupus Erythematosus	75	V. DEBATABLE SECTION AND LETTERS TO THE EDITORIAL OFFICE. LECTURES	
A.R. Antonov, E.G. Epimakhova, P.A. Zhelezny. Analysis of Essential Microelement Content in Oral Fluid in Patients with Lichen Ruber Planus of Oral Mucosa	76	E.V. Proshina, V.V. Lin'kov, A.E. Novikov. Sleep, Dreamings, and Neurophysiological Parameters in Blind People	112
T.B. Reshetnikova. Study of Indices of Autoimmune Destruction in Patients with Pemphigus Vulgaris	77	A.N. Barsukov, E.V. Kiselyov. Sclerosing Therapy of Recidivating Nodular Goiter	113
Yu. A. Polatayko. Changes of Physiological Reactivity of Qualified Sportsmen during Circannian Cycle of Training	79	M.Yu. Andrianova, O.V. Korotkova, M.V. Palyulina, V.L. Eventov. Urea Kinetics Modelling on Hemodialysis. Part 1.	115
A.T. Bykov, Ya.A. Piterskaya, P.Yu. Poddubnaya. Using of the Technology of Biocontrol in Psychological Disadaptation under Sanatorium Conditions	79	I.V. Zaporotskova, L.A. Chernozatonskiy. Study of Mechanism of a Positive Effect of Fullerene on Processes of Restoration of Spatial Memory	117
V.G. Kupeev, E.V. Kupeeva. Reparative Measures in the Case of Arterial Hypertension	80	VI. HISTORICAL COLUMN OF THE TISSUE	
V.N. Darmogray, Yu.V. Karasyova, V.N. Morozov, V.I. Morozova, E.M. Naumova, A.A. Khadartsev. Phytoecdysteroids and Fertility Factors as Activators of Syntoxic Programmes of Coping	82	The report on Activity of the Russian Section of the International Academy of Sciences in 2004	120
A.S. Tsogoev. Interrallation of Acupuncture Analgesia with Gene Expression of c-Form RNA and ppENKmRNA	85	All articles are published in the reference journal «Meditsina» and reference collections (in particular, in «Reanimatologiya i Intensivnaya Terapiya»), issued by the All-Russian Institute of Scientific and Technical Information (VINITI) of the Russian Academy of Sciences. They are recorded in the database of VINITI	
A.S. Tsogoev. Alteration of MEK-IR and Dyn-IR under an Electroacupuncture Effect	86	On the 1st page of the cover: Contemplation of Variability, a computer-aided color art-work by K.G. Mosolov, 2002.	
A.S. Tsogoev. Interrallation of Acupuncture Analgesia with Gene Expression of iNOSmRNA and iNOS Activity	86	On the 4th page of the cover: Commercial ambulance «Medline»	
110 years after the Birthday of Norbert Viner: Scientific Symposium on Self-Organization Problems	87		

Раздел I.

БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА

УДК 537.872; 537. 531

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ МАССОВЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Б. ЛАЖЕТИЧ, С. ПОПОВИЧ, И. М. МАТАВУЛ*

«Если двадцатый век был веком электричества, то двадцать первый век будет веком магнетизма»
(Б. Лажетич, 2001)

Технический прогресс привел к насыщению окружающей среды электромагнитными полями (ЭМП). Рост загрязнения среды обитания ЭМП искусственного происхождения неизбежно отрицательно влияет на здоровье человека. Важно изучить роль ЭМП в возникновении неинфекционных массовых заболеваний, как глобального явления. Воздействие ЭМП с промышленными характеристиками 5 дней в неделю продолжительностью 7 часов в день и интенсивностью 50–500 μT во время эмбрионального развития ведет к росту смертности и к замедлению соматического развития в постнатальном периоде (рис. 1–2).

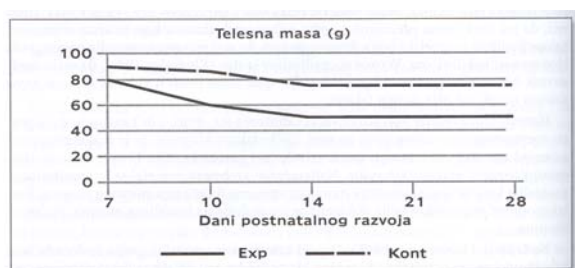


Рис. 1. Выживание детенышей крыс, подвергавшихся воздействию ЭМП в течение эмбрионального развития

Исследования указывают на высокую чувствительность структур ЦНС и эндокринных желез к ЭМП, вызывающему у крыс, подвергавшихся постнатально его действию, патологические изменения с выраженным фиброзом нервной ткани и перичеселлярным, перифасцикулярным и периваскулярным отеком.

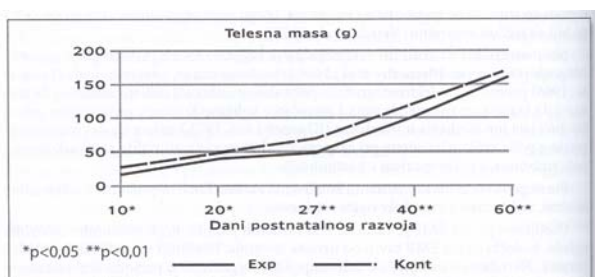


Рис. 2. Телесная масса детенышей, подвергавшихся воздействию ЭМП в течение эмбрионального развития[#]

Кровеносные сосуды в большинстве своем дилатированы, переполнены эритроцитами с наличием стаза эритроцитов. Наблюдаются и морфологические изменения нейронов: они уменьшены в размерах, гипохромны, отдельно расположены увеличенные гипохромные нейроны с более крупными базофильными гранулами и увеличенным ядром и ядрышком. В подкорковых

структурах имеется множество гипохромных нейронов, окруженных массой олигодендроглиозитов. Нервные волокна в нижних слоях мозга вспухшие, эдематозны и дезориентированы, с наличием цистозных полостей. Мягкие мозговые оболочки отечны, с большим числом эритроцитов и др. клеточных элементов.

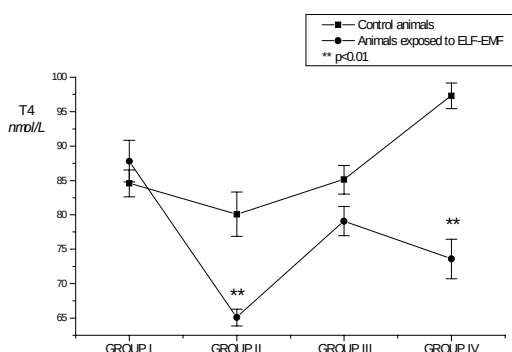


Рис. 3. Концентрация Т4 в сыворотке крыс, подвергавшихся в течение трех месяцев воздействию ЭМП (50 Hz, 50-500 мТ) (группа I) и во время выздоровления, продолжительностью в одну неделю (группа II), две недели (группа III) и три недели (группа IV)

Из фокальных изменений имеются очаги кровотечения, продуктивные воспалительные процессы на поверхности и в базе мозга, иногда очаги коагуляционного и коликационного некроза. Изменения есть и во внутреннем зернистом слое и в клетках Пуркине мозжечка: прекращения непрерывности в слое с неправильными расстояниями между клетками, накопление жидкости и наличие манифестного отека, анизоцитоз и анизоэнцефалоз. При стереологическом анализе коры мозжечка обнаруживается уменьшение емкостной плотности клеток Пуркине. Деструктивные изменения находились в прямой зависимости от длительности воздействия ЭМП. Во всех группах были признаки деструктивных изменений: сосудистые нарушения, кровотечения, атрофия нейронов и репаративные процессы (гипертрофия нейронов и гиперплазия диффузной перичеселлярной глии).

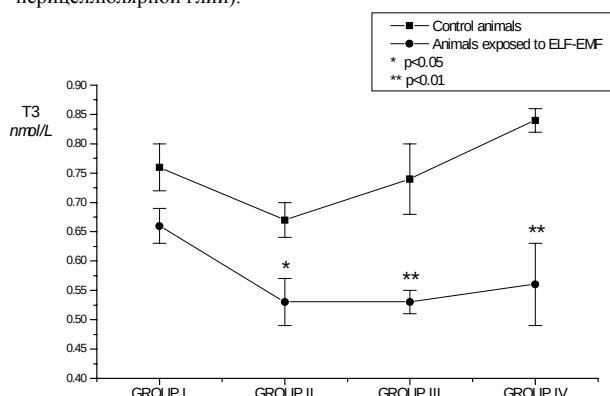


Рис. 4. Концентрация Т3 в сыворотке крыс, подвергавшихся в течение трех месяцев воздействию ЭМП (50 Hz, 50-500 мТ) (группа I) и во время выздоровления, продолжительностью в одну неделю (группа II), две недели (группа III) и три недели (группа IV)

Стереологические исследования щитовидной железы при действии ЭМП выявили изменения структурных элементов на

* Югославия, Университет в Новом Саде, медицинский факультет

[#]Подписанные подписи – на языке оригинала

суб- и клеточном уровнях с перепадами уровня Т4 и Т3, сохраняющимися 3 недели после воздействия ЭМП (рис. 3–4).

Эффекты ЭМП влияют на репродуктивную функцию животных: выявлен рост среднего числа детенышей у одной самки в опытной группе (до 9) по сравнению с контролем (до 7).

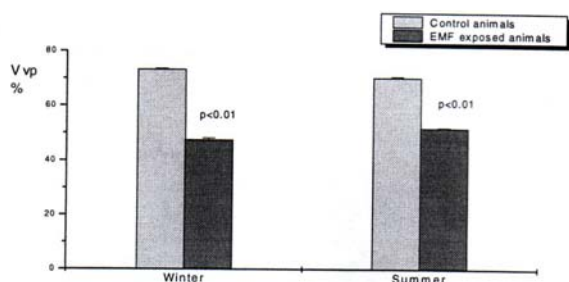


Рис. 5. Емкостная плотность пинеалоцитов (Vvp) у контрольных особей и у подвергавшихся воздействию ЭМП в течение 3-х месяцев в зимнем и летнем периодах

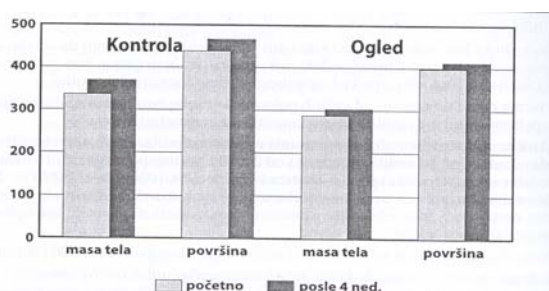


Рис. 6. Прирост телесной массы и площади (površina – площадь; početo – исходно; posle 4 ned. – через 4 недели; ogled – опыт)

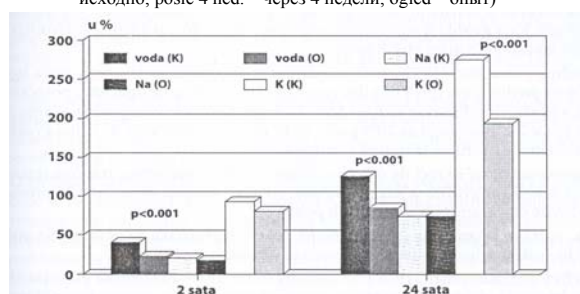


Рис. 7. Выделение солей и воды после нагрузки (sata – часы)

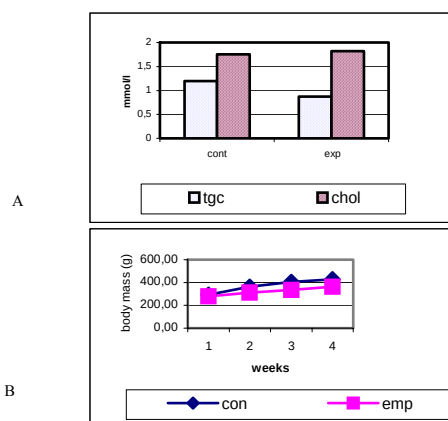


Рис. 8. Концентрация триглицеридов и холестерина в сыворотке (А) и телесная масса крыс (В)

Воздействие ЭМП на крыс-самцов в возрасте половой зрелости в течение 3 месяцев (50 Hz, 50–500 мкТ) в зимний и летний периоды вызывает статистически значимое уменьшение емкостной плотности пинеалоцитов (рис. 5).

Изменениями нейроэндокринных структур под воздействием ЭМП можно объяснить отставание в приросте телесной массы в опытной группе животных (рис. 6). Используя тест нагрузки

водой и солью для функционального исследования почек, обнаружили различия в диурезе и салурезе (рис. 7). Под воздействием ЭМП наблюдаются статистические различия в обмене липидов в контроле и в экспериментальной группах животных (рис. 8).

Морфологические изменения в ЦНС крыс под воздействием низкочастотного ЭМП имеют признаки деструктивных (сосудистые нарушения, кровотечения, атрофии нейронов) и репаративных процессов (гиперплазия диффузной и перикеллюлярной глии). Эти данные и эпидемиологические научные труды и указывают на возможную роль ЭМП в возникновении неинфекционных массовых заболеваний, каковыми являются сердечно-сосудистые, нейроэндокринные, злокачественные, распространенность которых приобретает глобальный характер.

NONIONIZING RADIATION AS A POSSIBLE FACTOR FOR MASS NON-INFECTIONS

B. LAZHETICH, I.M. MATAVUL, S. POPOVICH

Summary

Cardiovascular, neuroendocrine and malignant diseases may have an electromagnetic field in their pathogenesis as an initial cause

Key words: nonionizing radiation, electromagnetic field

УДК 628.9.037; 616.155.1

К ВОПРОСУ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ФОРМЫ, УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ТРАНСФОРМИРУЮЩИХСЯ В ЭХИНОЦИТЫ

В.Н. КИДАЛОВ*, Н.И. СЯСИН*, А.А. ХАДАРЦЕВ**

Эритроциты обладают уникальной способностью к изменениям размеров и формы, что позволяет им свободно проходить через микроциркуляторное русло, обеспечивая газообмен, информационную и другие функции. Большая роль в поддержании формы этих клеток приписывается белковому цитоскелету мембран и внутриклеточному содержанию эритроцитов [18].

При ряде заболеваний необратимые и обратимые изменения эритроцитов имеют диагностическую значимость [3, 8]. Пока недостаточно исследован вопрос об особенностях строения обратимо трансформированных форм – эхиноцитов (Эхин) [1, 11].

При воздействии на организм различных факторов и при развитии патологии изменение конфигурации эритроцитов часто идет параллельно с изменением их размеров (макро- и микроцитоз), увеличением дисперсии размеров (анизоцитоз), сдвигами в содержании внутриклеточного гемоглобина (МСН) в эритроцитах (гипер- и гипохромия), и ростом дисперсии его внутриклеточного распределения (анизохромия).

Подобные изменения накладывают характерные «отпечатки» на ультраструктурную организацию этих клеток. В мазках крови, в которых клетки обычно фиксируются спиртами или альдегидами, Эхин составляют 0–6% от всех разновидностей эритроцитов, что описывается в работах [5, 15].

Обычно Эхин описывается как сферическая клетка, на поверхности которой достаточно регулярно располагается до 30–50 спикул. Типичной для Эхин считается форма колочки с шипами. Между дискоцитом и такой формой существует ряд промежуточных форм, в которых отношение поверхности к объему остается нормальным. Образование эхиноцитов часто происходит также суспендировании эритроцитов в изотонической среде. Помещение в нормальные условия может вернуть клетки к дискоцитной форме. Превращение (трансформация) дискоцитов (Диск) в Эхин в начальной стадии обратимо. При этом было показано [14], что спиккулы вновь появляются на поверхности клетки каждый раз в одном и том же месте.

* Санкт-Петербург, ВЦЭРМ МЧС России,
** ТулГУ

Приближая на расстояние 1–2 мкм, и удаляя от клетки, стеклянный стержень, можно до 40 раз вызывать появление и исчезновение спиккулы. Близость любой стеклянной поверхности способствует образованию *Эхин*. Этим даже объясняли ранние опыты Ponder, наблюдавшего среди отмытых эритроцитов в стеклянной камере трансформацию дискоцит → эхиноцит → сфероцит. Обратимый переход *Диск* в *Эхин* и обратно может вызывать изменение рН среды от нейтрального до щелочного и обратно – эквивалент рН (РН эритроцитов несколько сдвинут в кислую сторону: 7,09–7,27, по сравнению с плазмой крови, рН которой обычно колеблется в пределах 7,35–7,43 [20]. При этом сдвиги рН меняют мембранный потенциал клетки, в то время как снижение уровня рО₂ таким действием не обладает [10]. Образование *Эхин* часто происходит при суспендировании эритроцитов в изотонической среде. Помещение в нормальные условия может вернуть *Эхин* к дискоцитной форме [11].

Существенное значение для перехода *Диск* → *Эхин* имеет временной фактор. При хранении крови до 10 суток наблюдаются изменения среднего объема и диаметра эритроцитов, увеличиваются гематокрит и вязкость крови, одновременно увеличивается число эхиносфероцитов, что сопровождается нарушением кислородной емкости крови. *Эхин* оказываются основной формой эритроцитов консервированной крови при длительном ее хранении. Однако *in vivo*, в свежих пробах крови, они обнаруживаются редко, обычно в тех случаях, когда в клетках низко содержание АТФ или нарушен состав плазмы. Трансформацию *Диск* – *Эхин*, по данным J.Jolly [16], можно разделить по степеням на *Эхин I*, *-II*, *-III*. Если клетка долго пребывает в состоянии эхиноцита, то возникает процесс потери липидного компонента мембраны и изменения формы становятся необратимыми (переход эхиноцита в сфероцит). При этом сканирующая электронная микроскопия все еще выявляет у этого сфероцита существование очень тонких спиккул [6]. Одновременно можно наблюдать пойкило- и сферо-эхиноцитные формы, отражающие наступление прегемолиза и превращение клетки в настоящий сфероцит. Эти шиповидные формы клеток относят к подгруппе *Эхин* – IV [7]. В свежих дегидратированных препаратах для исследования феномена выстраивания краевой линии (ВКЛ) в части мазка с редким расположением клеток эритроциты принимают особые конфигурации. Но и здесь есть клетки с признаками эхиноцитной трансформации [9].

В жидких средах (клеточных взвесях) обратимые формы образуются в результате релаксации параллельно с изменениями ионного состава среды, окружающей эритроцит, а также при старении и повреждении клеток [14–15]. При всех подобных воздействиях на сами эритроциты, при действии стресс-факторов на весь организм, а также при заболеваниях изменяется характер расположения различных молекул внутри клетки, в том числе и тех, которые обладают свойствами жидких кристаллов [8]. *In vitro* *Эхин* образуются как под действием изменившегося рН, так и при наличии в окружающей клетки среде непроницающих анионов, катионных детергентов. Поэтому одной из причин эхиноцитоза считают повышенную проницаемость мембран клеток для натрия и калия. Шипы на поверхности эритроцитов могут появляться при заболеваниях в результате цитотоксического действия на клетки протаз и других энзимов, в т.ч. и бактериальных [6]. Похожие изменения эритронов могут наблюдаться при воздействии на организм ионизирующих и неионизирующих излучений и других патогенов. У больных вибрационной болезнью доля измененных форм эритроцитов в мазке возрастает до 15% (при норме не более 3%) за счет стоматоцитов (*Стом*), эхиноцитов и дегенеративных форм. Изменения морфологии эритроцитов и увеличение их размеров при этой болезни приводили к снижению способности клеток к деформации и нарушениям микроциркуляции [5]. У больных, находящихся на парентеральном питании подсчет числа *Эхин* и *Стом* позволяет ориентироваться в изменениях концентрации в крови свободных жирных кислот, что может быть жизненно важно. Число *Эхин* в крови возрастает при онкологических заболеваниях, поэтому эхиноцитарную трансформацию пытались использовать в диагностике развития опухоли. Функционально-физиологическое значение эхиноцита пока недостаточно ясно. Причиной такого положения является то, что исследования ультраструктурных изменений *Эхин* до сих

пор не проводилось. Установлено, что если клетка долго пребывает в состоянии обратной трансформации, то даже при световой микроскопии заметен процесс потери липидного компонента мембраны. При достижении критического уровня этой потери, изменения формы могут стать необратимыми [12–13]. Появление в эритроцитах гетерогенных включений коррелирует со снижением их резистентности к воздействиям разного рода [1–2]. Агрегаты гемоглобина часто обнаруживаются в примембранных областях при действии физических факторов. При этом часть эритроцитов подвергаются лизису, претерпевая фазу сжатия, в результате эти клетки могут терять воду и уменьшаться в объеме. В этом случае гемоглобин образует частицы различной дисперсности, а при спектрофотометрии клеток появляется максимум на 630 нм в спектре поглощения. Это связывают с переходом гемоглобина в метгемоглобин внутри клетки и с агрегацией гемоглобина. Таким образом гемоглобин может агрегировать при действии теплового фактора, причем такая агрегация предшествует гемолизу клеток. Рост в окружающей среде концентрации соли также может вести к увеличению микровязкости цитозоля и изменению дисперсии гемоглобина. Крайним выражением усиленной агрегации гемоглобина может стать появление внутри клеток телец Гейнца.

При появлении в крови или добавлении во взвесь клеток эхиноцитогенных веществ, в *Эхин* трансформируются (подобно нормальным *Диск*) эллиптоциты, превращающиеся в эхиноэллиптоциты. Такая трансформация смешанного типа при заболеваниях часто ведет к пойкилоцитозу с деструктивными изменениями клеток, которые идут с перераспределением гемоглобина внутри клеток, перестройкой их мембран и цитоскелета [24, 30].

Стресс-факторы физической и химической природы вызывают повреждение мембраны клеток и концентрации гемоглобина (HDW). При этом изолированная липидная мембрана может быть прочной (нагруженные гемоглобином липосомы могут быть устойчивыми, циркулируя в крови в течение 2–3 дней) [12].

Мембрана эритроцита – композитная структура, в основе которой – фосфолипидный матрикс, пронизанный интегральными белками. На внутренней, цитоплазматической, поверхности липидного бислоя локализована прочная эластичная сеть, формируемая белками и называемая цитоскелетом. Структурными компонентами цитоскелета являются различные белки – субъединицы спектрина; анкирины; актин и тропомиозин [18–19]. Введение спектрина вовнутрь дефектных клеток может приводить к нормализации механических свойств эритроцитов [19].

Цитоскелет выявляется при обработке патологических эритроцитов (эллиптоцитов и пиропойкилоцитов) тритоном, при этом такие эритроциты дают скелеты с формой тех клеток, из которых они получены. Скелеты *Эхин*, образованных за счет изменения ионной силы, имеют нормальную форму [18]. При серповидно-клеточной анемии и абеталипопротеинемии цитоскелеты из патологических клеток, близки к нормальной форме [17].

Цитоскелеты *Эхин*, образовавшиеся за счет изменения ионной силы, могут иметь нормальную форму [18]. Эти опыты доказывают: при обратимых трансформациях клетки форма цитоскелета явно не меняется. Но в имеющихся данных нет сведений об изменении ультраструктуры клеток, подвергшихся обратной трансформации. Восполнение этого пробела в отношении *Эхин* послужит для расшифровки механизма адаптации, эритронов.

Материалы и методы. Исследование ультраструктуры и аутофлуоресценции велось методами, описанными ранее [2, 3]. Исследовалась периферическая кровь практически здоровых мужчин среднего возраста (n = 62) и половозрелых белых беспородных крыс-самцов (n = 32). Кровь забиралась, фиксировалась глутаровым альдегидом [4] и подвергалась просвечивающей электронной микроскопии. В этих же препаратах крови исследовалась форма клеток с помощью световой телевизионной микроскопии и аутофлуоресценция эритроцитов при помощи УФ-спектрофотометрической насадки СФН-10 к бинокулярному микроскопу ЛЮАМ-Р1. Наблюдала также за трансформацией *Диск* в *Эхин*. Квантитативная эритрограмма, и в ее рамках – эхиноцитогамма с разделением эхиноцитов на 4 подгруппы (рис. 1), оценивались по признакам, описанным в [7–9]. Статобработка велась методами Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни с помощью компьютерной программы «Статистика-6».

*Здесь и далее сокращения «в т.ч.» означает «в том числе»; «т.к.» – «так как»



Рис. 1. Эхиноцитограмма: распределение эхиноцитов на 4 подгруппы. 1 – *Эхин-I*, 2 – *Эхин-II*, 3 – *Эхин-III*, 4 – формирующиеся сфероэхиноциты и пойкилоэхиноцит из подгруппы *Эхи-IV*.

Результаты. Установлена близость распределения эритроцитов в рамках квантитативной эритрограммы в свежих жидких препаратах периферической крови у здоровых мужчин и животных. Распределение трансформированных эритроцитов во взвеси (аутоплазма) по группам квантитативной эритрограммы у здоровых мужчин и белых беспородных крыс-самцов (после фиксации клеток глутаровым альдегидом, через 10 минут после эксфузии венозной крови показало, что у здоровых людей (и у крыс) число эхиноцитов $\leq 8\%$: у людей ср. число этих форм – 5% (1–8%), у крыс – 4,1% (0–7%), $P < 0,05$. При световой и просвечивающей электронной микроскопии в пробах крови мужчин и крыс-самцов (во взвеси сразу после эксфузии) преобладают *Диск*, *План* и *Стом* I–III (82,1–83,8%) с характерной, близкой к равномерной, ультраструктурой мембран и внутриклеточного содержимого. Среди эхиноцитов здоровых лиц в плазме их крови выявлялись единичные *Эхин-I* и *Эхин-II*, в форме клеток с извилистой наружной линией тора либо с наличием единичных крупных выпячиваний клеточной оболочки («крупношиповые» эхиноциты), либо с малым числом заостренных – до 10 – шипов. У соматических больных ср. число эхиноцитов среди эритроцитов было выше 5%, чаще – *ЭхинIII* и *ЭхинIV* (рис. 2).

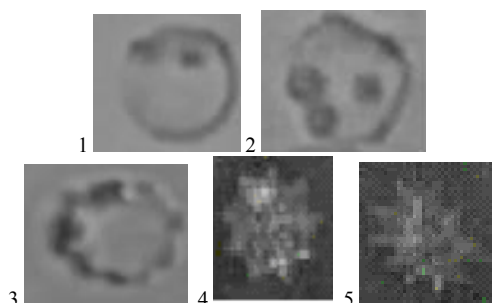


Рис. 2. Форма и ультраструктура эритроцитов во взвеси. Световая микроскопия, ув.300. 1 – *ЭхинI* – клетка с волнистой наружной частью тора и двумя средними по величине клеточными шипами. 2 – то же, «крупношиповый» эхиноцит с тремя шипами; 3. *ЭхинII* – с 10 шиповидными выпячиваниями в тороидальной области клетки. 4. *ЭхинIII* – с заостряющимися «шипами» в области тора и пеллора клетки. 5. *ЭхинIV* – формирующийся сфероэхиноцит (клетка покрыта большим числом крупных заостренных спикул).

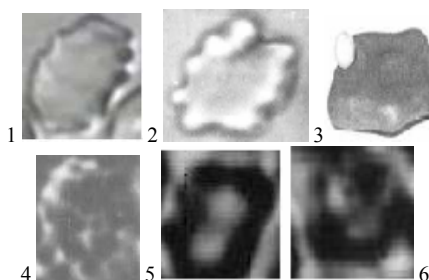


Рис. 3. Эхиноциты в солевых средах, световая микроскопия, ув.350. 1 и 2 – эритроциты, претерпевающие смешанную – планоцитарную и эхиноцитарную трансформацию; 3 и 4 – в *Эхин*, фиксированных глутаровым альдегидом, через 2 недели после фиксации обнаруживаются новые вздутия клеточной мембраны по типу пузырьков. 5 – сферуляция *ЭхинIII* в солевой среде для постановки реакции стимулированного эритродиереза; 6 – смешанный тип трансформации эритроцита: дискоцит трансформируется в анаулоцит с крупными шипами

В крови, помещенной в изотоническую среду осмоляльностью около 282 мосмоль/кг H_2O (раствор натрия хлорида), число *Эхин* быстро нарастало со временем хранения и выросло в 2, 5 раза через 48 часов, по сравнению с исходным уровнем. Часть

эритроцитов в течение того же временного интервала претерпевала эхиноцитную или смешанную трансформацию (рис. 3)

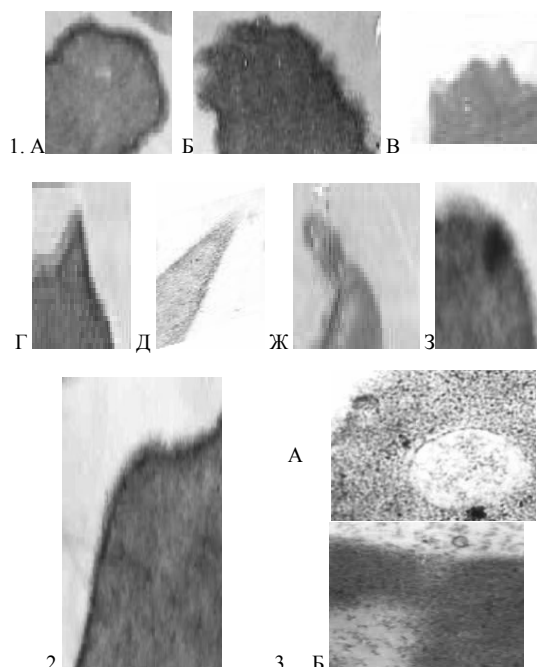


Рис. 4. Ультраструктурные изменения клеток в районе клеточных шипов. Электронная микроскопия.

1. А – ультраструктура зоны выпячивания «крупношипового» *ЭхинI* с примембранной концентрацией гемоглобина. Ув.8 000; Б – часть эхинопойкилоцита, ув. 10 000; В – различные формы спикул пойкилоэхиноцита, ув. 12 000; Г – неравномерная оптическая плотность различных участков спикулы пойкилоэхиноцита, ув. 14 000; Д – разрыхление острой концевой части спикулы, ув. 14 000; Ж – зона отщиповки части спикулы *ЭхинIII* в гипертонической солевой среде, ув. 8 000; 3 – концентрация гемоглобина в виде крупной гранулы в зоне выпячивания *ЭхинIII*, ув. 12 000. 2 – разрыхление наружного слоя клеточной мембраны *ЭхинII* в зоне сформировавшегося выпячивания, ув. 15 000; 3 – А – эндovesикуляция *Эхин IV* в гипертонической солевой среде, с концентрацией гемоглобина возле везикулы, ув. 18 000. Б – повреждение мембраны вследствие процессов эндо- и экзovesикуляции и выход гемоглобина в окружающую *Эхин-III* солевую среду, ув. 18 000.

Подобные эффекты связаны со способностью натрия хлорида в растворе играть роль экстрактора белков из клеток [2]. В растворах натрия хлорида содержание ионов хлора всегда в избытке, окружающая среда имеет превалирование кислых свойств, что сможет играть роль эхиноцитогенного фактора. Эхиноцитарную трансформацию более легко проходят зрелые эритроциты – дискоциты, нежели ретикулоциты, клетки с более высокой оптической плотностью содержимого протоплазмы и менее равномерным распределением гемоглобиновых гранул на срезах клеток. Этот процесс в отношении ретикулоцитов задерживается наличием в них внутриклеточных органелл, которых почти нет в зрелых эритроцитах. Это связано с тем, что в отличие от зрелых эритроцитов, в них еще продолжается процесс самосборки белкового цитоскелета и структуризации гемоглобина, и эти клетки еще более ригидны, чем зрелые *Диск* [1]. При электронной микроскопии установлено, что ультраструктура обычных дискоидных эритроцитов характеризуется практически равномерной, с небольшими вариациями, клеточной мембраной, малым числом ее локальных повреждений, более равномерным внутриклеточным распределением гемоглобина в *Диск* и менее равномерным в *План*, практически отсутствием складок (дупликаций) и слабой выраженностью у практически здоровых особей экзо- и эндovesикуляции эритроцитов. В *Эхин*, находившихся в плазме крови, при световой микроскопии признаки деструкции имеются очень редко. На электронно-микроскопических снимках зоне формирующихся шипов есть утолщение клеточной мембраны и разрыхление ее гликокаликсного слоя (рис. 4-1). В солевых средах в *Эхин* и в др. клетках имеется расширение пространства между наружным и внутренним слоем оболочки клетки, разрыхление и частичная деструкция гликокаликсного слоя – наружного слоя 2-

слоистой клеточной оболочки. Имеется неравномерность уровня гемоглобина в примембранных слоях (рис. 4-2 и 4-3).

Как показано на рис. 3, трансформация Диск в Эхин у некоторых клеток сопровождалась выходом наружу гемоглобина и, вообще, части внутреннего содержимого через небольшие участки разрушения бислойной клеточной оболочки. Это могло быть связано с тем, что при агрегации гемоглобина в примембранных слоях наступает дестабилизация внутренней части бислоя мембран. Отрыв (отшнуровка) или клазматоз мембраны сопровождается нарушением биохимизма энергетических внутриклеточных обменных процессов и освобождением в кровь аутоантител. Известно также, что если концентрация гемоглобина в эритроците снижается, то он легче деформируется. Потеря гемоглобина при этом увеличивает гетерогенность эритроцитарного пула по уровню гемоглобина [10]. Сочетание этих процессов повреждает клеточную оболочку и стимулирует локальный внутриклеточный диерез. При этом часть агрегатов гемоглобина выходят в суспензионную среду. По данным [17], перемена конфигурации эритроцитов в аномальных клетках сопровождается изменением в клетке и ее мембране аминокислот, активности ферментов и НАДН.

При спектрофотометрии эритроцитов-дискоцитов максимум интенсивности их аутофлуоресценции приходился на длины волн 480–495 нм у человека и у крыс. Общая интенсивность свечения Эхин в УФ-лучах оказалась до 1, 5–3 раз ниже, чем в Диск. При этом в ЭхинIII имеет место сдвиг максимума интенсивности флуоресценции на 5–10 нм в коротковолновую область (рис. 5).

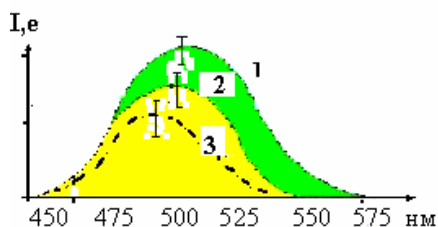


Рис. 5. Различный уровень аутофлуоресценции эритроцитов в УФ-лучах. 1 – яркое ($I_{\max} \text{ ег} = 2,30 \text{ е}$) свечение наружной тороидальной части эритроцита; 2 – свечение ($I_{\max} \text{ ег} = 1,75 \text{ е}$) внутренней тороидальной части и зоны пеллора эритроцита; 3 – общий уровень интенсивности ($I_{\max} \text{ ег} = 1,35 \text{ е}$) свечения ЭхинIII.

При видеозаписи препаратов с использованием черно-белой и цветной видеокамер был установлен особый характер свечения отдельных участков этих клеток. При общем меньшем (по сравнению с Диск) уровне светимости Эхин выявлены существенные отличия в характере аутофлуоресценции клеток, относящихся к различным подгруппам эхиноцитогаммы (рис. 6).

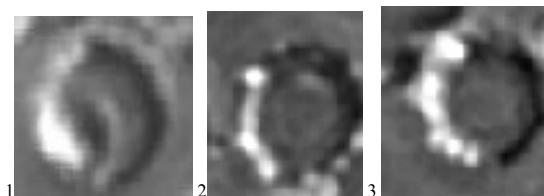


Рис. 6. Неоднозначность картины аутофлуоресценции эхиноцитов. Телевизионная микроскопия. Ув. $\times 300$. 1 – свечение ЭхинI – области крупного шипа. 2 и 3 – яркое свечение шиповидных выпячиваний ЭхинII.

Дополнительная информация получена при оценке характера свечения эритроцитов при возбуждении аутофлуоресценции УФ и видимым светом (рис. 7):

Характер испускаемого клеткой света зависел от способа возбуждения аутофлуоресценции, а ее цветовая гамма в УФ-лучах характеризовалась белым, желтым, розовым и синеватым светом. При увеличении осмотичности жидкой среды, в которую помещались пробы крови усиливалась интенсивность флуоресценции крупных шипов ЭхинI. При этом максимально интенсивность свечения возрастала в период полного испарения воды вокруг клетки (рис. 7 – 1 и 2).

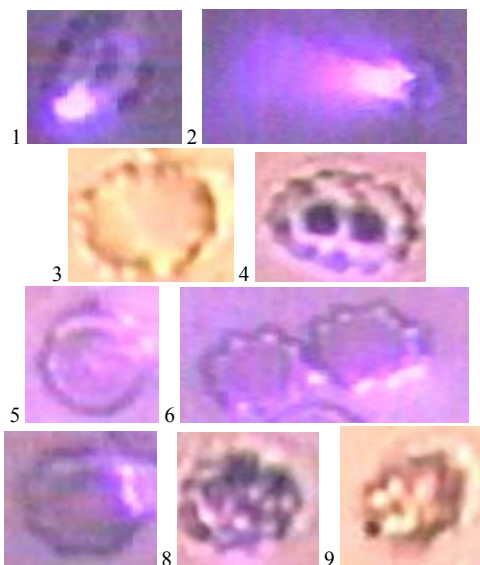


Рис. 7. Аутофлуоресценция эритроцитов при ее возбуждении УФ и видимым светом. Ув. $\times 300$.

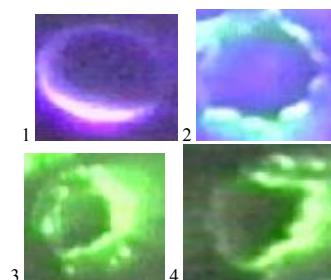


Рис. 8. Аутофлуоресценция эхиноцитов при ее возбуждении УФ и видимым светом. Ув. $\times 300$. 1 – свечение Диск при возбуждении аутофлуоресценции УФ и синим светом. 2 – свечение ЭхинII при аналогичном возбуждении аутофлуоресценции. 3 и 4 – интенсивная аутофлуоресценция ЭхинI при возбуждении аутофлуоресценции УФ и зеленым светом в период высыхания препарата.

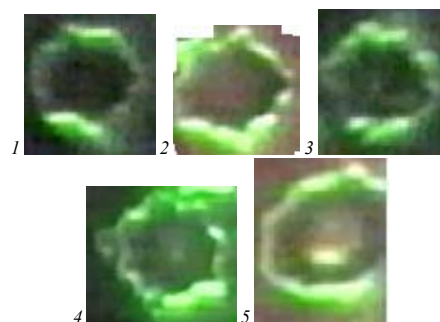


Рис. 9. «Послойная» оценка аутофлуоресценции ЭхинII при ее возбуждении УФ и зеленым светом. Телевизионная микроскопия, ув. 320. 1 – свечение поверхностного участка трансформирующейся области тора ЭхинII, 2 – фокусировка светового потока на более глубокую часть трансформирующегося тора ЭхинII. 3 и 4 – фокусировка светового потока на поверхность клеточной мембраны в зоне пеллора ЭхинII. 5 – глубокая фокусировка светового потока на центральную часть зоны пеллора ЭхинII.

В период эхиноцитарной трансформации зона пеллора флуоресцировала слабее, чем «бывшая» зона клеточного тора. Такое положение сохранялось даже в случае формирования в этой зоне крупных шиповидных выпячиваний (рис. 7 – 3, 4, 5 и 6). Установлена неоднозначность ответной реакции шиповидных участков клеток на УФ-облучение. В Эхин часть шипов флуоресцировала слабо, а отдельные шипы или их группы обладали мощной флуоресценцией (рис. 7 – 7, 8, 9). При возбуждении флуоресценции УФ в комбинации с синим и зеленым светом подтвержден повышенный флуоресцентный ответ при изменении

условий инкубации клеток (рис. 8). Фокусирование возбуждающего флуоресценцию клеток света удобно для оценки послойного свечения клеток, что позволило вести послойную «томографию» Эхин (рис. 9.). Полученные данные подтвердили морфологическое, ультраструктурное и функциональное (по ответу на возбуждающее свечение возбуждение) Эхин. Процесс трансформации Диск – Эхин зависит от ряда факторов, в т.ч., малоизученных. Многогранный процесс изменения дискоидной формы эритроцита на эхиноцитную сопровождается перестройками внутриклеточного содержимого и наружной клеточной мембраны, а также изменениями их спектра аутофлуоресценции.

Литература

1. Алексеева Г.А. Морфо-функциональные характеристики эритроцитов периферической крови при вибрационной болезни: Дис... канд. мед. наук. – М., 1996. – 256 с.
2. Бирюзова В.И. и др. Электронно-микроскопические методы исследования биообъектов. – М.: Изд-во АН СССР, 1963. – 205 с.
3. Еделькин А.М., Кидалов В.Н. // Акт. вопросы хирургии внепеченочных желчных путей: Тез. науч. конф. – Новгород, 1988. – С. 62–63.
4. Зайцева К.К., Кидалов В.Н. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1986. – Т.11. – №7. – С.112–114.
5. Истаманова Т.С. и др. Функциональная гематология. – Л., 1974. – 355 с.
6. Ионов Б.В., Чернух А.М. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1981. – № 12. – С. 749–752.
7. Кидалов В.Н., Лысак В.Ф. // Лаб. дело. – 1989. – №8. – С. 36.
8. Кидалов В.Н. и др. // Современные аспекты оценки влияния малых доз радиации: Мат-лы конф. – Томск: ВМФ при ТГМИ. – 1966. – С. 40–41.
9. Кидалов В.Н. и др. // Межакадемич. информ. бюл. – 2001. – № 16. – С. 82–84.
10. Лебедева Н.Б. и др. // Клини. лаб. диагн. – 1995. – №6. – С.72–73.
11. Муромцев В.А., Кидалов В.Н. Медицина в 21 веке. – СПб: ИНТАН. – 1998. – 131 с.
12. Сороковой В.И. и др. // Вест. РАМН. – 1996. – № 9. – С. 35.
13. Шишканова З.Г., Мецгерякова Л.М. // Рос. научн. симп.: Экологические факторы и кроветворение. – М., 1992. – С. 4–48.
14. Bessman J.D. // The John Hopkins Medical J. – 1980. – Vol. 144. – P. 226.
15. Bessis M. // Nouv Rev Fr Hematol. – 1972. – Vol. 12. – P. 721.
16. Goodman S.R., Shiffer K. // Am.J.Physiol. – 1983. – Vol. 244, №3. – P. 121–141.
17. Kiessling K. et al. // The Hematology J. – 2000. – B. 3. – S.243.
18. Lux S.E., Glader B.E. / In: Hematology of Infancy and Childhood (2-nd ed.) / ed. by L.S. Nathan, F.S.Oski. – Philadelphia, PA: Saunders. – 1981. – P.456–565.
19. SIRE: Cell Image Retrieval and Evaluation System / SIRE User's Manual. – Release 2.0 August 1993.
20. Policard A., Bessis M. Elements de Patologie cellulaire// Masson et C^{ie} editeurs. – Paris, 1968. – P 200–220.

ON THE QUESTION CONCERNING THE PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF CHANGES OF THE FORM, ULTRASTRUCTURE AND FLUORESCENCE OF ERYTHROCYTES OF PERIPHERAL BLOOD DURING THEIR TRANSFORMATION INTO ECHYNOCYTES

V.N. KIDALOV, N.I. SYASIN, A.A. KHADARTSEV

Summary

The ultrastructural organization of erythrocytes can give an important information for the diagnostic. In a number of diseases convertible changes of erythrocytes – transformation disco-torus cells – discocytes (Disc) in echynocytes (Echyn) have the diagnostic importance. The data received in the given research testify that convertible transformation of the Disc → Echyn and back (Echyn → the Disc) cannot have absolutely identical character as transformation stomocytes in discocytes and will demand curing of local destructive changes in cells that is possible only after creation of optimum conditions for that purpose.

Key words: ultrastructural organization, echynocytes

УДК 616. 831-009.11-053.2-079

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ, ВЫЗВАННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ С ВИРУСОМ КОКСАКИ А18. ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И ФОСФОНФОРМИАТА

М.И. БАКАНОВ*, Е.М. ВАСИЛЬЕВА*, И.А. ЕЛАГИНА*, И.В. ЗУБКОВА*, Л.С. ЛОЗОВСКАЯ**, Т.А. МАТКОВСКАЯ*

Введение. Вирусная инфекция часто является пусковым механизмом патологического процесса. Клетку можно поразить вирусом, даже если у неё нет адекватных рецепторов. Это возможно для вирусов полиомиелита, Коксаки и др. [1]. Известно, что оксид азота (NO) обладает противовирусным действием против ряда вирусов, в т.ч. против вируса гепатита А, вируса японского энцефалита, вируса инфлюэнции, вируса стоматита, вакцинных вирусов. Редуктазу ингибирует фермент, нужный для синтеза ДНК, NO – РНК, [2]. А субстрат для синтеза NO – L-аргинин – эффективно повышает иммунологические реакции. Кроме нейрональной и эндотелиальной форм NOS (являющихся кальций-кальмодулин зависимыми) существует индуцибельная форма NOS (iNOS), которая является кальций-кальмодулин независимой и активируется в ответ на эндотоксины, различные цитокины. При многих поражениях, вызываемых вирусами, в т.ч. вирусами полиомиелита, в ЦНС происходит быстрая индукция iNOS. В эксперименте при вирусной инфекции активация iNOS в мозге наблюдалась за 4–5 дней до видимых патологических изменений [3]. Клеточные элементы крови, в т.ч. и эритроциты, являются активными в метаболизме NO [4].

Цель работы – изучение влияния вируса на клетку (эритроцит) и участие в этом процессе оксида азота. Параллельно исследован эффект противовирусного препарата – фосфомуравьиной кислоты (ФМК). Ряд веществ, в т.ч. и фосфонформат, нарушают обратную транскрипцию онковирусов и ВИЧ [3], действуя как конкурентный ингибитор ДНК полимеразы [5]. Предполагают, что хелаты металлов, а к ним относятся и фосфоновые кислоты, могут инактивировать вирус, заняв на его поверхности активные центры, в нормальных условиях используемые для инициации процесса в клетке хозяина.

Методы исследований. Эксперименты проводились на эритроцитах доноров-добровольцев (в возрасте 25–56 лет, второй или третьей групп крови), исследовались: влияние вируса Коксаки А-18 на активность ион-транспортирующих АТФ-аз; содержание свободного внутриклеточного Mg; уровень общих липидов и фосфолипидов в эритроцитах. Кровь собирали в гепаринизированные пробирки, плазму отделяли центрифугированием 20 мин. при 1500g. Осадок эритроцитов суспендировали в 10 объемах 0,85% NaCl, и вновь центрифугировали. Эту процедуру повторяли дважды для удаления следов плазмы и др. форменных элементов крови. Отмытые эритроциты суспендировали в физиологическом растворе. Конечная концентрация эритроцитов в среде составила $2,8-3,0 \times 10^{12}$. В пробирки, содержащие 1,2 мл суспензии эритроцитов, вводили: 1 группа – контроль – раствор Хенкса, применяемый для разведения вируса, физраствор (для разведения ФМК), инкубировали 10 минут при комнатной температуре; 2 группа – добавляли 50 ЦП (цитопатических) доз вируса Коксаки А-18 и физиологический раствор, инкубировали 10 мин.; 3 группа – вводили 50 ЦП доз вируса Коксаки А-18, инкубировали 10 мин, затем вносили 0,5% раствор ФМК; 4 группа – вносили сначала раствор ФМК и после инкубации – вирус; 5 группа – 0,5% ФМК и раствор Хенкса, инкубировали 10 мин.

Последующая инкубация продолжалась 50 минут при 37° С. Затем часть (0,4 мл) суспензии клеток подвергалась прогреванию в течение 30 минут при 56° С для инактивации вируса. В этих клетках исследовалось содержание свободного внутриклеточного Mg, содержание общих липидов и общих фосфолипидов с помощью стандартных наборов реактивов фирмы Ла Хема.

В оставшейся части клеток (0,8 мл) определялась активность АТФ-аз. Одновременно исследовалось влияние L-аргинина, добавляемого на этом этапе к среде инкубации эритроцитов. В среду инкубации вводили 0,1 мл L-аргинина (в концентрации 100 мкмоль/л, так что конечная концентрация его составила 10 мкмоль/л), в контрольную пробу добавляли равный объем физраствора. Время инкубации эритроцитов для определения

* ГУ НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН
** Институт Фармацевтических реактивов «РЕФАРМ», Москва

активности АТФ-аз при 37°C – 40 минут. Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл ледяной 50% тетрафторуксусной кислоты, при этом вирус инактивировался. Об активности ферментов судили по приросту неорганического фосфата (в течение 40-минутной инкубации) в среде, содержащей 3 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 20 mM KCl, 3 mM АТФ, 30 mM имидазола (рН 7,4). В присутствии уабаина определялась общая АТФ-азная активность, а в присутствии 3 mM уабаина – активность Са,Мg-АТФ-азы. По разности судили об активности Na,K-АТФ-азы. Содержание фосфора в среде изучали по методу Лоури – Лопеца. Уровень общих липидов исследовали с использованием стандартных наборов фирмы La Chema. В эритроцитах определили содержание Mg, не связанного с белками по методу, разработанному в нашей лаборатории. Для этого эритроциты гемолизировали добавлением равного количества деионизированной воды, однократным замораживанием – оттаиванием. Белки осаждали 50% трихлоруксусной кислотой, взятой в соотношении 2:1 (суспензия:ТХУ). Раствор тщательно перемешивали стеклянной палочкой. Пробу центрифугировали 15 минут при 15000 об/мин. В супернатанте определяли содержание Mg с помощью стандартных наборов фирмы La Chema. Калибровочный раствор готовили из эталонных растворов на ТХУ равной концентрации. Все измерения проводились на спектрофотометре DU-65, фирмы Beckman. Проведено 10 серий исследований, все в двойном повторе.

Результаты исследований. Нами установлено, что введение вируса в среду инкубации приводит к заметному повышению активности Na,K-АТФ-азы. Активность Са,Мg-АТФ-азы - не изменялась (табл. 1). ФМК, добавленная к среде инкубации, как до введения вируса, так и после него, предупреждала повышение активности Na,K-АТФ-азы. Активность Са,Мg-АТФ-азы при этом снижалась, особенно если ФМК прибавляли до введения вируса ($p < 0,05$). Введение в суспензию эритроцитов только ФМК приводило к некоторому торможению активности Са,Мg-АТФ-азы, активность Na,K-АТФ-азы при этом даже увеличивалась ($p < 0,05$). Повышение активности Na,K-АТФ-азы было менее выраженным, чем при добавлении только вируса. Фосфонаты являются хелаторами двухвалентных металлов, очевидно, с этим связано их тормозящее влияние на активность Са,Мg-АТФ-азы. Уровень общих фосфолипидов в мембранах эритроцитов во всех группах изменялся незначительно. Содержание общих липидов заметно снижалось только в 3 группе (ФМК добавляли после вируса). Причина этого явления не ясна.

Таблица 1

Влияние вируса Коксаки А-18 и ФМК на мембрану эритроцита

Группа	Са,Мg-АТФ-аза, мкМ Фн/10 ¹² эр./час	Na,K-АТФ-аза, мкМ Фн/10 ¹² эр./час	Mg внутриклеточный мМ/10 ¹² эр.	Общие липиды (ОЛ), г/л
1 контроль	221,8±38,2	32,2±8,9 $p_{1,2} < 0,05$	0,263±0,015 $p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,5} < 0,01$	6,78±0,4 $p_{1,3} < 0,01$
2 вирус	240,5±36,2 $p_{2,4} < 0,05$	78,5±16 $p_{2,3} < 0,01$, $p_{2,4} < 0,01$	0,331±0,03	6,19±0,4 $p_{2,3} < 0,05$, $p_{2,5} < 0,05$
3 вирус + ФМК	195,6±28,7	27,8±3,08 $p_{3,5} < 0,01$	0,291±0,016	5,02±0,22 $p_{3,4} < 0,01$, $p_{3,5} < 0,001$
4 ФМК + вирус	137,6±28,7	23,4±4,9 $p_{4,5} < 0,05$	0,277±0,01 $p_{4,5} < 0,05$	6,88±0,5
5 ФМК	167,8±32,9	59,2±14,9	0,363±0,033	7,3±0,37

Достоверность различий между соответствующими группами – $p_{1,3}$

Во всех группах, кроме 2-й, была положительная корреляционная зависимость активности ферментов ($r = +0,845$). Введение вируса снимало эту зависимость. Добавление ФМК к вирусу вновь приводило к появлению этой корреляции, но она была значительно менее выражена ($r = +0,402$). В контроле не было корреляционной зависимости активности Na,K-АТФ-азы от содержания ОЛ. Введение вируса вело к появлению тесной корреляционной связи между активностью фермента и содержанием ОЛ в мембране эритроцитов ($r = -0,83$), хотя собственно содержание ОЛ снижалось на 9%. Возможно, это связано с перестройкой липидов мембраны, вызываемой присоединением вируса.

Добавление вируса к эритроцитам вело к росту содержания в эритроцитах внутриклеточного Mg, не связанного с белками.

Аналогичное действие оказывала ФМК в присутствии вируса. Если ФМК добавлялась до или после введения вируса, то отмечалась только некоторая тенденция к повышению содержания внутриклеточного Mg. Это обусловлено взаимодействием вируса и ФМК с мембраной и высвобождением мембраносвязанного Mg, что может быть одним из защитных механизмов клетки в ответ на инфекцию. Mg играет важнейшую роль в регуляции практически всех органов и систем, выступая в роли структурного компонента клеток, играя роль триггера, аллостерического эффектора или модулятора энергетических и пластических реакций.

Выявленная «аналогичность» действия вируса и ФМК на активность Na,K-АТФ-азы позволяет предположить, что ФМК занимает вирусные рецепторы и/или аналогичные им структуры. Это особенно видно на примере 3 и 4 групп. Конденсированные полифосфаты (но не АТФ) обнаружены в ткани мозга и эритроцитах млекопитающих. При взаимодействии полифосфата и РНК, которое опосредуется ионами Са и Mg, образуются прочные комплексы. Образование полифосфатов в клетках можно провоцировать «затравкой», эту роль могут играть низкомолекулярные фосфаты [1]. Не могут ли полифосфаты вкуче с фосфонормиатом связываться с вирусной РНК, препятствуя т.о. как проникновению вирусной РНК в клетку, так и её репликации.

Активность Na,K-АТФ-азы, содержание Mg в эритроцитах этих групп не отличались от контроля. Отмечавшуюся тенденцию к росту уровня фосфолипидов (ФЛ) – на 12,4% можно объяснить встраиванием ФМК в мембрану или фосфорилированием мембранных липидов именно в ответ на введение вируса. Ничего подобного не наблюдалось при введении только ФМК. Судя по тому, что в 5-й группе активность Na,K-АТФ-азы росла параллельно с уровнем внутриклеточного Mg, можно предположить, что ФМК, обладая свойствами хелатора, увеличивает доступность ионов Mg для фермента. Концентрация ванадата – природного регулятора активности Na,K-АТФ-азы так велика, что 50% молекул фермента в тканях должны быть заблокированы [6].

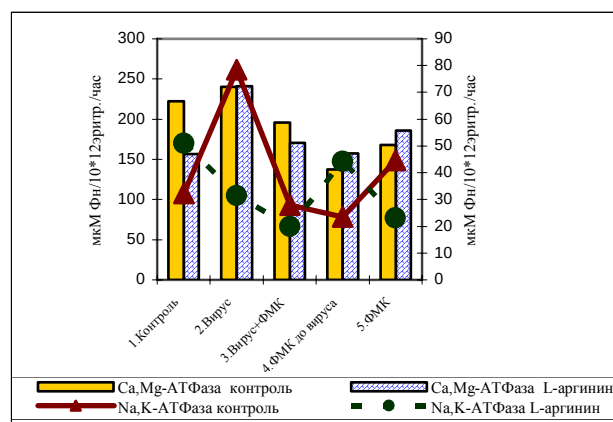


Рис. Влияние Л-аргинина на активность АТФ-аз инфицированных клеток, взаимодействие с противовирусным препаратом ФМК

Известно, что фосфоновые кислоты и их производные являются эффективными хелатообразующими агентами для щелочноземельных ионов, подобно ЭДТА, но они более устойчивы к гидролизу, чем простые пирро- или трифосфат ионы. Возможно, что ФМК связывает ванадат, приводя к активации фермента. Дeterгенты могут реактивировать мембранные ферменты после делипидизации более успешно, чем природные ФЛ. По ряду признаков дeterгенты могут напоминать ФЛ и даже заменять их. В таких случаях преинкубация ферментного препарата с дeterгентом выявляет т.н. «латентную активность» [6]. Не может ли подобным образом действовать и ФМК, активируя латентную Na,K-АТФ-азу. Накопление кальция на поверхности клетки приводит снижению активности Na,K-АТФ-азы в результате изменения поверхностного потенциала.

Связывание избытка двухвалентных ионов (хелаторы тропны к двухвалентным металлам) на мембране повышает активность Na,K-АТФ-азы, усиливая выход натрия из клетки. Именно связывание двухвалентных ионов ФМК и ответственно за торможение активности Са,Мg-АТФ-азы в эритроцитах 4 и 5 групп.

Введение L-аргинина в контроле (группа 1) (рис.) приводило к сходному с действием ФМК, но менее выраженному росту активности Na,K-АТФ-азы до $51,1 \pm 10,8$ мкМ Фн/ 10^{12} эр/час.

Добавление L-аргинина к инфицированным клеткам (группа 2) вызывало спад изначально повышенной активности Na,K-АТФ-азы почти в 2 раза – до $31,4 \pm 8,2$ мкМ Фн/ 10^{12} эр/час ($p < 0,05$): аргинин снимал стимулирующее действие вируса на активность этого фермента. Сходное, но менее выраженное снижение было и в 3 группе. Одновременно снижалась и корреляционная зависимость активности Na,K-АТФ-азы от содержания ОЛ в мембранах эритроцитов ($r = -0,77$). Вирус-мембранное взаимодействие лежит в основе изменения «метаболического гомеостаза». Ведущим фактором патогенеза вирусных инфекций и поствирусных осложнений является вирус-специфическая модификация клеточных мембран [7]. NO способен изменять состав клеточных мембран и их текучесть [8].

В эритроцитах 4-й группы L-аргинин несколько повышал сниженную активность Na,K-АТФ-азы, но, действуя на эритроцит в 5 группе, он снижал активность данного фермента, повысившуюся под влиянием ФМК. Очевидно, это связано именно с влиянием вируса на клетку и между вирусом, ФМК и L-аргонином существуют какие-то конкурентные отношения за места связывания (влияния) на NOS.

Установлено, что NOS может существовать как в растворимой, так и кристаллической формах. Фосфорилирование снижает связывание NOS с липидами, переводя ее в растворимую форму [9]. Фосфонаты при определенных условиях в биохимических реакциях могут заменять свои фосфатные аналоги, при этом замена связи Р-О-С на Р-С затрудняет превращение и изменяется ход потенциальной реакции. Вирус, как говорилось выше, не оказывал заметного влияния на активность Са,Mg-АТФ-азы. Введение L-аргинина в среду инкубации клеток контрольной группы вело к снижению активности Са,Mg-АТФ-азы почти на 30%, но это снижение не было статистически значимым. Добавление L-аргинина к инфицированным клеткам не вызывало этого эффекта, активность Са,Mg-АТФ-азы не изменялась совсем.

Нами установлено увеличение на 42% содержания внутриклеточного, свободного Mg (Mg_{in}) в эритроцитах при инфицировании клеток вирусом Коксаки А-18, что сопровождалось появлением отрицательной корреляционной зависимости между содержанием Mg_{in} и активностью Na,K-АТФ-азы ($r = -0,69$), аналогичной таковой, наблюдаемой при введении L-аргинина в контроле. Что согласуется с тем, что гипомagneмизм селективно ингибирует рецептор-зависимую продукцию NO [10].

Данные литературы о влиянии NO на клетки, органы, организм противоречивы. Недаром об этой молекуле пишут как о «двуликом Янусе». Действие NO на мозг двояко: он может обладать и нейродеструктивным действием, и быть нейропротектором. Действие NO патологично, если снижена активность супероксиддисмутазы, т.к. в этом случае увеличивается образование пероксинитрита [11].

Имеются данные, свидетельствующие об активации синтеза NO при гипоксии (а любая вирусная инфекция влечёт за собой гипоксию клеток) и что, как полагают, может индуцировать в клетках пространственное перераспределение белков из растворимого в мембраносвязанное. Это, в свою очередь, может являться одной из причин повышения протяжённости активных зон контактов и активации мембранных ферментов. Полагают, что этот механизм лежит в основе компенсаторно-приспособительных изменений в ответ на гипоксию [12].

Двойственную роль может играть NO: образование его во время реперфузии и возвращению к аэробным условиям играет положительную роль, т.к. NO связывается с гидроксидрадикалом и снижает реакции ПОЛ, с другой стороны, при анемии и потенцируемом NO входе Са в клетку, он может вызывать необратимые нарушения [11]. Полагают, что повышенная генерация, в физиологических пределах, NO может играть существенную роль во многих защитных реакциях организма.

В эксперименте усиление продукции NO предупреждало у мышей летальное действие японского энцефалита [13]. Показано, что NO обладает определённым тканезащитным действием при эндотоксин-индуцируемом шоке, остром тубулярном некрозе и печёночных нарушениях. Важен баланс между защитным и повреждающим количествами NO [9]. При ряде условий cNOS может становиться iNOS и активно генерировать NO после экс-

позиции с цитокинами или микробными продуктами [9,с14]. В культуре клеток эритроцитов выявлено присутствие малого количества m PHK iNOS – 5 копий m PHK iNOS на 150 копий m PHK cNOS, но усиление апоптоза вело к увеличению количества копий m PHK iNOS [15].

На основании данных [15] можно предположить наличие в эритроцитах индуцибельной NOS в латентной форме, которая быстро активируется в случае инфекции и играет защитную роль для организма в целом. При определённых условиях cNOS может приобретать свойства iNOS и активно генерировать NO после экспозиции с цитокинами или микробными продуктами [9, 14]. В любом случае несомненно, что одинаковая направленность действия противовирусного препарата – фосфонормиата и L-аргинина – говорит о защитном влиянии физиологических доз оксида азота во время вирусной инфекции.

Адсорбция вируса Коксаки А-18 на эритроците ведет к активации NOS, сходной с таковой при введении L-аргинина в физиологических концентрациях, но более выраженной. Введение в малых дозах (субфизиологических) L-аргинина в суспензию эритроцитов детей с ДЦП вызывало достоверное дозозависимое снижение активности Na,K-АТФ-азы. На основании чего мы предположили, что при ДЦП, связанном со смешанной хронической вирусной инфекцией, синтез NO не снижен, а значительно повышен и не даёт видимого эффекта.

Литература

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. – Л., 1985. – 226 с.
2. Lepoivre M. et al. // J. Biol.Chem. – 1994. – Vol. 269, № 34. – P. 21891–21897.
3. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. – М.: Медицина, 1991. – 255 с.
4. Wennmalm A. et al. // Circ.Res. – 1993. – № 6. – P. 1121.
5. Freifeld A.G., Ostrov J.M. // Ann.Rev.Med. – 1992. – Vol.42. – P. 2547–2593.
6. Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. – М., 1985. – 205 с.
7. Поляк Р.Я. и др. / В кн. Проблемы медицины сегодня и завтра. – СПб, 1990. – С. 97–98.
8. McLaren Dorrance A. et al. // Am j. Hypertension. – 2000. – Vol. 13, №11. – P. 1194–1202.
9. Nathan K., Xie Q.-W. // J.Biol.Chem. – 1994. – Vol. 269, №19. – P. 13725–13728.
10. Pearson P.J. et al. // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – № 65. – P. 967–972.
11. Snyder S.H. // Nature. – 1993. – Vol. 364, № 6438. – P. 577.
12. Косицин Н.С. и др. / В кн. Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. – Минск, 1998. – С. 47–48.
13. Saxena S.K. et al. // Int.j.Exp.Path. – 2000. – Vol. 81, № 2. – P. 165–172.
14. Koprivski H. et al. // Proc.Nat.Acad.Sci. USA. – 1993. – Vol. 90, № 7. – P. 3024–3027.
15. Cokic V.P. et al. // Blood. – 2000. – № 11, part 2. – P. 144.

BIOCHEMICAL MODIFICATIONS IN THE ERYTHROCYTES DUE TO INTERACTION WITH VIRUS KOKSAKI A18. THE INFLUENCE OF THE L-ARGININ AND THE ANTIVIRAL PREPARATION – PHOSPHONORMIAT

M.I. BAKANOV, E.M. VASILIEVA, I.A. ELAGINA, I.V. ZUBKOVA, L.S. LOZOVSKAYA, T.A. MATKOVSKAYA

Summary

In the experiment in vitro is established, that the absorption of the virus Koksaki A-18 on the red cells causes change of ATPase activity and contents of free magnesium in the erythrocytes. These changes were revealed preventive action of the antiviral preparation – phosphonormiat. The existence in the erythrocytes induced forms of NO-synthesis, activated under influence of a virus was shown.

Key words: nitric oxides, virus, blood red cells

УДК 616-066.6:618.11-006.6:612.014.462:612.015.32:612.11

Таблица 2

УРОВЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ЭРИТРОЦИТОВ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

И.И. АНТОНЕЕВА*

Введение. Ныне признана роль активных форм кислорода (АФК) в канцерогенезе [1–2]. Показано, что $O_2^{\cdot -}$ является полным канцерогеном [3], образуется в клетке в ходе многочисленных ферментативных реакций, достаточно стабилен, находясь в протонированной форме, не имеет заряда и может проходить через мембрану. Из других АФК важную роль в действии на ДНК играют перекиси и радикалы липидов [4].

С открытием в 1969 супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, катализирующего реакцию дисмутации супероксидных радикалов [5], стало возможным оценить и регуляторную роль АФК в тканях. Для нормального функционирования организма необходимо поддерживать свободно-радикальные реакции на каком-то определенном стационарном уровне. Эту задачу выполняет антиоксидантная система, представленная природными ингибиторами и включающая ферментативный и неферментативный компоненты. Изменения в количестве природных ингибиторов либо в скорости иницирования свободно-радикальных реакций регулируют метаболические процессы размножения клеток.

Уровень МДА, каталазы и ГР у женщин, находящихся в репродуктивном периоде

	Миома матки n=6	Доноры n=30	Рак тела матки		
			I стадия n=6	II стадия n=5	III стадия n=7
Плазма крови					
МДА мкмоль/л	6,11±0,84	6,08±0,31	7,12±1,02	8,37±1,17"	8,24±0,83"
Каталаза ммоль/с·л	0,03±0,002	0,03±0,004	0,03±0,009	0,25±0,09"	0,249±0,08"
ГР мкмоль/с·л	1,27±0,23	1,36±0,18	1,29±0,17	1,49±0,24	1,31±0,42
Эритроциты					
МДА мкмоль/л	812,38±23,8	801,7±11,1	827,3±76,9	872,8±13,4"	864,4±18,8"
Каталаза ммоль/с·л	56,24±9,4	57,32±2,31	55,48±9,31	72,41±8,8*	73,21±13,2*
ГР мкмоль/с·л	12,68±2,2	13,07±1,29	11,09±1,94	16,9±2,44*	17,0±1,28"
Ткань яичника					
МДА мкмоль/г	421,9±18,48	-	511±26,09"	507,6±14,4"	480,8±92,7
Каталаза ммоль/с·г	22,5±1,47	-	19,81±1,19	18,09±0,98"	18,24±1,2
ГР мкмоль/с·г	29,6±0,28	-	26,4±1,18 "	23,28±1,0"	21,6±0,8"

Примечание: * – данные, достоверно отличающиеся от таковых у доноров; " – данные, достоверно отличающиеся от таковых у больных с миомой матки

В норме уменьшение числа ингибиторов и соответственно рост уровня свободных радикалов тормозят размножение клеток, а увеличение количества ингибиторов и уменьшение количества свободных радикалов – ускоряют.

Изменения в свободно-радикальном механизме могут быть временными и затем возвращаться к норме или могут вести к переходу на другой уровень регуляции. Вероятно разобщение этого механизма и, как следствие, – невозможность осуществления им регуляторных функций [6] в кислородно-перекисном механизме ряда патологий, в т.ч. и канцерогенеза.

Цель работы – изучение перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферментативного звена антиоксидантной системы в

Уровень МДА, каталазы и ГР у женщин, находящихся в постменопаузе

	Миома матки n=7	Доноры n=30	Рак тела матки		
			I стадия n=8	II стадия n=9	III стадия n=11
Плазма крови					
МДА мкмоль/л	6,89±0,93	6,92±0,73	7,71±1,05	8,62±1,34*	8,70±0,93*
Каталаза ммоль/с·л	0,02±0,004	0,03±0,003	0,03±0,005	0,2±0,066**	0,2±0,079**
ГР мкмоль/с·л	1,19±0,17	1,22±0,21	1,20±0,38	1,48±0,26	1,40±0,12*
Эритроциты					
МДА мкмоль/л	830,7±31,4	826,98±17,4	819,3±19,6	860,2±16,49*	856,4±23,2*
Каталаза ммоль/с·л	54,3±11,04	55,64±2,92	52,18±7,44	69,34±4,13*	70,8±2,69**
ГР мкмоль/с·л	12,67±1,91	12,99±2,14	9,22±1,21	14,24±2,42	14,96±1,29*
Ткань яичника					
МДА мкмоль/г	615,0±29,2	-	601,8±49,3	597,2±13,1"	581,4±17,4 "
Каталаза ммоль/с·г	20,7±2,14	-	18,41±2,3	17,22±1,18 "	16,48±3,24 "
ГР мкмоль/с·г	26,81±2,2	-	23,1±0,86	21,8±0,97 "	19,46±1,24 "

Примечание: * – данные, достоверно отличающиеся от таковых у доноров; " – данные, достоверно отличающиеся от таковых у больных с миомой матки

плазме крови, эритроцитах и в опухолевой ткани на различных клинических стадиях рака яичников.

Таблица 1

Материал и методы. Было обследовано 145 больных первичным раком яичников, находившихся в I–IV стадии заболевания (по FIGO), получивших лечение на базе Ульяновского областного онкологического клинического диспансера в период 2001–2004 гг. Диагноз рака яичников у всех больных подтвержден морфологически. Обследуемые были разделены на 2 группы: больные, находящиеся в репродуктивном периоде, средний возраст 42,3±1,8 года, и больные, находящиеся в постменопаузе, средний возраст 63,7±1,2 года. В качестве групп госпитального контроля (с целью получения для исследования тканей внешне нормального яичника) к обследованию привлечено 46 пациенток (18 – в репродуктивном периоде; 28 – в постменопаузе), подвергавшихся в том же отделении операции по поводу рака тела матки (активный контроль), а также 13 пациенток (6 – в репродуктивном периоде, 7 – в постменопаузе), подвергавшихся в том же отделении операции по поводу миомы матки. Контрольную группу составили женщины-доноры Ульяновской станции переливания крови (30 человек – в репродуктивном периоде, и 30 – в постменопаузе). Интенсивность процессов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в ткани яичника, в плазме крови и в эритроцитах в реакции с тиобарбитуровой кислотой [7]. Ферментативный компонент системы антиоксидантной защиты оценивали по активности каталазы [8] и глутатионредуктазы (ГР) [9] в ткани яичника, плазме крови и эритроцитах.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. Свободно-радикальная теория канцерогенеза инициировала серию клинических исследований уровня активности системы «ПОЛ – антиоксидант» при злокачественной патологии. На сегодня в литературе отсутствует единая точка зрения по поводу динамики про- и антиоксидантной активности при прогрессии опухоли in vivo, в т.ч. при раке яичников.

В результате проведенных исследований нами установлено (табл. 1–2), что определяемые показатели активности системы «ПОЛ – антиоксидант» у женщин с миомой матки, находящихся как в репродуктивном периоде, так и в постменопаузе, в плазме крови и в эритроцитах, не отличаются от таковых у здоровых женщин. У больных раком тела матки (активная норма) количество МДА достоверно возрастает на II–III клинических стадиях заболевания, по сравнению со здоровыми женщинами, как в плазме крови, так и в эритроцитах, и достоверно снижается на

* Ульяновский государственный университет, ИМЭиФК, Россия, г. Ульяновск, 4320017, ул. К. Либкнехта, д. 1, тел.: (8422)327071

Таблица 4

Уровень МДА, каталазы и ГР у больных раком яичников, находящихся в постменопаузе

	I стадия n=20	II стадия n=12	III стадия n=33	IV стадия n=14
Плазма крови				
МДА мкмоль/л	7,0±0,93	8,26±1,0	9,9±1,1*	6,04±0,71
Каталаза ммоль/с-л	0,02±0,003	0,2±0,039*	0,32±0,02*	0,17±0,01*
ГР мкмоль/с-л	1,03±0,12	1,12±0,02	1,4±0,019	0,6±0,04*
Эритроциты				
МДА мкмоль/л	810,4±49,1	894,1±73,2	1150±29,1**	923,4±27,0
Каталаза ммоль/с-л	50,2±7,3	58,08±2,0 "	61,3±6,3	42,8±5,19*
ГР мкмоль/с-л	10,2±0,6*	21,46±1,27**	38,9±1,3 "	12,4±0,72
Ткань яичника				
МДА мкмоль/г	590,2±3,19	630,48±6,1"	693,2±3,6**	319,4±19,4*
Каталаза ммоль/с-г	19,4±0,98	21,7±0,76"	25,5±0,89**	15,9±2,19*
ГР мкмоль/с-г	24,1±0,70	27,34±1,2"	31,6±1,01**	18,46±0,71*

Примечание: * – данные, достоверно отличающиеся от таковых у доноров и в ткани внешне неизмененного яичника; ** – данные, достоверно отличающиеся от таковых у больных раком тела матки (активная норма)

Изменение показателей активности системы «ПОЛ – антиоксидант» в плазме крови, эритроцитах и опухолевой ткани в процессе прогрессии эпителиальных злокачественных опухолей яичников носит стадийный характер. Полученные данные могут использоваться при разработке патогенетической терапии путем использования антиоксидантов при первичном раке яичников.

Литература

1. Ames B.N., Shigenaga M.K. Oxid // Ann. N.Y. Acad. Sci.– 1992.– Vol. 663.– P. 85–96.
2. Cerutti P. // Science.– 1985.– Vol. 227.– P. 375–381.
3. Zimmerman R., Cerutti P. // Proc.Natl.Acad.Sci.USA.– 1984.– Vol. 81, №7.– P.2085–2087.
4. Vaca C.E., Harms-Ringdahl M. // Arch. Biochem. Biophys.– 1989.– Vol. 269, №2.– P.548–554.
5. Fridovich I. // Annu. Rev. Biochem.– 1975.– Vol. 44.– P.147–159.
6. Бурлакова Е.Б. Роль антиокислителей в физико-химических процессах регулирования размножения клеток: Физико-химические основы авторегуляции в клетках.– М.: Наука, 1968.– С. 15–25.
7. Андреева Л.И. и др. // Лаб. дело.– 1988.– №11.– С. 86–89.
8. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Спр-ник в 2 тт.– СПб, 1999.– С. 27–28.
9. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа.– М.: Медицина, 1969.– 740 с.
10. Дейчман Г.И. // Биохимия.– 2000.– Т. 65, Вып.1.– С. 92.
11. Punnonen R. // Europ.J.Cancer.– 1993.– Vol. 29.– P. 266.
12. Францианц Е.М. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни: Автореф. дис...докт. биол. наук.– Ростов-на-Дону, 1997.– 48 с.

A LEVEL OF LIPID PEROXIDATION AND ENZYMATIC PART OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF PLASMA, ERYTHROCYTES AND TUMOR TISSUE IN OVARY CANCER

I.I. ANTONEEVA

Summary

A level of malondialdehyde, catalase and glutathionreductase was determined in the plasma, erythrocytes and tumor tissue of patients with primary ovary cancer during the tumor progression. The unidirectional phased character of the investigated parameter change is registered. It does not give the basis to assume that the disconnect-

этих же стадиях в ткани внешне нормального яичника по сравнению с показателями у женщин с миомой матки. Аналогичная динамика имеет место и в случае показателей активности ферментативного звена антиоксидантной системы.

Таблица 3

Уровень МДА, каталазы и ГР у больных раком яичников, находящихся в репродуктивном периоде

	I стадия n=11	II стадия n=9	III стадия n=36	IV стадия n=10
Плазма крови				
МДА мкмоль/л	6,72±1,02	8,73±0,98*	9,92±1,23*	6,23±1,42
Каталаза ммоль/с-л	0,027±0,004	0,238±0,040*	0,360±0,029*	0,019±0,002*
ГР мкмоль/с-л	1,14±0,07*	1,23±0,24	1,57±0,19	0,61±0,019*
Эритроциты				
МДА мкмоль/л	817,6±26,8	910,3±64,3*	1207,3±93,3**	864,2±36,1*
Каталаза ммоль/с-л	52,1±3,61	69,26±1,16 "	69,81±0,94*	61,1±1,32*
ГР мкмоль/с-л	10,92±0,29	23,41±0,76*	39,16±1,6**	9,1±0,37*
Ткань яичника				
МДА мкмоль/г	493,07±6,4*	642,3±1,33**	703,3±1,15**	340,8±1,3*
Каталаза ммоль/с-г	21,19±1,23	23,4±1,12"	26,19±0,9**	16,21±0,69*
ГР мкмоль/с-г	26,8±0,97*	29,4±1,04 "	32,84±0,6**	21,43±0,92*

Примечание: * – данные, статистически достоверно отличающиеся от таковых у доноров и в ткани внешне неизмененного яичника; ** – данные, статистически достоверно отличающиеся от таковых у больных раком тела матки (активная норма)

В организме-носителе опухоли, на II-ой и III-ей клинических стадиях заболевания имеет место переход на другой уровень авторегуляции свободно-радикального механизма. Однако полученные результаты не дают основания говорить о разобщении этого механизма, следствием чего могла бы стать невозможность осуществления им регуляторных функций.

Результаты исследования показателей системы «ПОЛ – антиоксидант» у больных раком яичников см. в табл. 3–4. В I-й клинической стадии заболевания уровень МДА, а также активность каталазы и ГР в плазме крови и в эритроцитах у больных в репродуктивном периоде и в постменопаузе статистически достоверно не отличаются от таковых у доноров. В опухолевой ткани яичника у больных, находящихся в репродуктивном периоде, достоверно повышен уровень МДА при одновременном спаде активности ГР. У больных, находящихся в постменопаузе, изменения этих показателей идут в пределах нормы.

Во II–III-й стадиях заболевания идет увеличение МДА по сравнению с I-ой стадией, в плазме крови, эритроцитах и опухолевой ткани у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе. Та же динамика у показателей активности каталазы и ГР.

Полученные данные согласуются с данными литературы, согласно которым в процессе прогрессии опухоли in vivo возникают и отбираются варианты опухолевых клеток, характеризующихся высоким уровнем антиоксидантной активности [10], и некоторые новообразования у человека характеризуются усилением реакции ПОЛ [11]. В то же время, полученные данные, видимо, не соответствуют представлениям о том, что уже установившиеся опухоли характеризуются низким уровнем антиоксидантных ферментов, а необходимым условием развития и роста злокачественной опухоли является перестройка свободно-радикальных процессов, сопровождающаяся подавлением активности ферментов антирадикальной защиты [12].

Динамика активности ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты при IV-й клинической стадии заболевания говорит о достоверном снижении изученных показателей по сравнению с их уровнем на предыдущей клинической стадии, в плазме крови, эритроцитах и опухолевой ткани – как у больных, находящихся в постменопаузе, так и у больных в репродуктивном периоде.

tion of free radical autoregulatory mechanism exists in ovary epithelial malignant growth advance.

Key words: ovary cancer, malondialdehyde, catalase

Антонеева Инна Ивановна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета

УДК 615.4:54

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АНАЛОГОВ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИПИРИДОБЕНЗИМИДАЗОЛА

Ю.В. КУЗНЕЦОВ, И.А. МАТЮШИН, Л.Д. СМЕРНОВ, В.В. ЯСНЕЦОВ *

Введение. В последние десятилетия наблюдается интенсивное развитие химии и фармакологии производных 3-гидроксипиридина (3-ГП) и 7-гидроксипиридобензимидазола (7-ГПБИ), являющихся важнейшим классом азотистых гетероциклов [3–4]. Интерес к изучению химических и фармакологических свойств производных 3-ГП обусловлен тем, что они являются структурными аналогами соединений группы пиридоксина (витамина В₆), имеющих важное значение в жизнедеятельности организма, в том числе выполняющих роль физиологических антиоксидантов [4–5]. Одним из эффективных лекарственных средств, относящихся к данной группе, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС; мексидол, мексикор, мексидант), имеющий антиоксидантный и мембранопротекторный механизм действия и обладающий уникальным спектром фармакологических свойств [3–4]. Однако ЭС оказывает умеренное антиоксидантное действие. Это послужило основанием для дальнейшего поиска веществ с более выраженными антиоксидантными свойствами среди новых аналогов ЭС и ГПБИ.

Цель работы – исследование антиокислительной активности (АОА) новых аналогов ЭС и ГПБИ.

Методика исследования. АОА новых аналогов ЭС и ГПБИ исследовали с помощью метода хемилюминесценции (ХЛ) в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц [2]. Для изучения АОА фармакологических веществ наиболее удобными стадиями ХЛ являются стадии медленной вспышки и латентный период (ЛП). Расчет АОА веществ производили по формуле [1, 6]: $АОА = (\delta_0 / \delta - 1) / [InH]$, где δ_0 , δ – скорость медленной вспышки без исследуемого вещества и в его присутствии соответственно; $[InH]$ – концентрация вещества (моль), вызывающая уменьшение скорости медленной вспышки ХЛ в 2 раза по сравнению с контролем. В эксперименте были использованы новые аналоги ЭС и ГПБИ: ИБХФ-1, ИБХФ-2, ИБХФ-3, ГПБИ-1, ГПБИ-2, ГПБИ-3 и ГПБИ-4, синтезированные в Институте биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН. В качестве препарата сравнения использовали ЭС. Концентрации исследуемых веществ подбирали в процессе эксперимента.

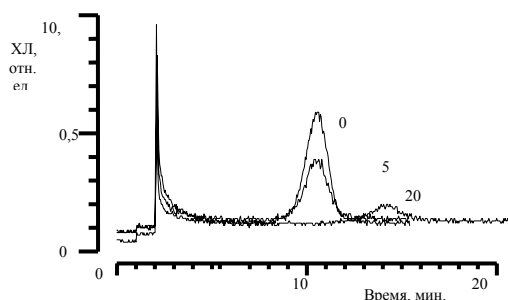


Рис. Изменение под влиянием ГПБИ-4 кинетики Fe²⁺-индуцированной ХЛ в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц. Цифры у кривых – концентрация (мкмоль).

Результаты исследования. Проведенные исследования показали, что из 8 испытанных веществ только ЭС, ИБХФ-2 и

ГПБИ-4 обладают отчетливыми свойствами, присущими истинным антиоксидантам: в зависимости от концентрации значительно ($p < 0,05$) уменьшают интенсивность быстрой вспышки, скорость медленной вспышки и увеличивают ЛП (рис).

Как видно из табл., по АОА ИБХФ-2 и ГПБИ-4 превосходили ЭС в 2 и 6 раз соответственно ($p < 0,05$). Остальные испытанные вещества (ИБХФ-1, ИБХФ-3, ГПБИ-1, ГПБИ-2, ГПБИ-3) обладали меньшей АОА в сравнении с ЭС.

Таблица

Антиокислительная активность (АОА) этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭС), его новых аналогов (ИБХФ) и производных гидроксипиридобензимидазола (ГПБИ) в модельной системе многослойных липосом из липопротеинов желтка куриных яиц

Вещество	АОА, М ⁻¹ · 10 ³
ЭС (n=7)	3,3
ИБХФ-1 (n=7)	2,5
ИБХФ-2 (n=7)	6,5
ИБХФ-3 (n=6)	2,8
ГПБИ-1 (n=8)	3,1
ГПБИ-2 (n=8)	2,3
ГПБИ-3 (n=8)	2,1
ГПБИ-4 (n=8)	20,9

Новые аналоги ЭС (ИБХФ-2) и ГПБИ (ГПБИ-4) обладают выраженными антиокислительными свойствами. При этом по АОА они превосходят препарат сравнения ЭС. Остальные новые испытанные вещества по АОА уступают ЭС. В связи с этим целесообразно дальнейшее детальное изучение ИБХФ-2 и ГПБИ-4 на других экспериментальных моделях.

Литература

1. Владимиров Ю.А. и др. // Молекуляр.биол.– 1973.– Т. 7, № 2.– С. 247–253.
2. Владимиров Ю.А. и др. // Биофизика.– 1992.– Т.37, Вып. 6.– С. 1041–1047.
3. Воронина Т.А. // Вестник РАМН.– 1998.– №11.– С. 16–21.
4. Дюмаев К.М. и др. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.– М.: Изд. Института биомедицинской химии РАМН, 1995.– 272 с.
5. Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты.– М.: Интерпериодика, 2001.– 343 с.
6. Яснецов В.С. и др. // Фармакол. и токсикол.– 1990.– Т. 53, № 5.– С. 45–47.

УДК 612.017

ВЛИЯНИЕ ДИХЛОРЕТАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

П. Ф. ЗАБРОДСКИЙ, В. Г. ЛИМ, Н. М. ТРОШКИН*

Введение. Дихлорэтан (ДХЭ) применяется для синтеза химических соединений и используется в качестве растворителя и экстрагирующего вещества. Отравление возможно при вдыхании паров, путем проникновения ДХЭ через кожу и при приеме внутрь. Интоксикация развивается спустя несколько часов или дней после поступления его в организм. Острые отравления ДХЭ относятся к наиболее частым видам интоксикаций ядовитыми техническими жидкостями [1–2]. Они сопровождаются нарушением всех систем организма. Смертность пораженных может быть связана с вторичным иммунодефицитным состоянием [3–4]. Поэтому исследование механизмов иммунотоксического действия ДХЭ необходимо для обоснования коррекции постинтоксикационного нарушения иммунного статуса и разработки способов терапии инфекционных осложнений [4–5].

* Кафедра патологической анатомии лечебного факультета РГМУ

* Военный институт радиационной, химической и биологической защиты МО РФ; 410037, Саратов, ул. 50 лет Октября, д. 5

Цель работы – оценка влияния отравления ДХЭ на иммунную систему и перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Материал и методы исследования. Опыты проводили на имбредных белых крысах с массой 180–240 г. Вводили ДХЭ в растворе оливкового масла *per os* в дозе 0,75 ЛД₅₀. Гуморальный иммунный ответ к тимусзависимому (эритроциты барана – ЭБ) и тимуснезависимому (Vi-антиген брюшнотифозной вакцины – Vi-Ag) антигенам оценивали общепринятыми методами через 4 сут. по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке после введения ДХЭ с одновременной внутрибрюшинной иммунизацией крыс данными антигенами в дозах $2 \cdot 10^8$ клеток и 8 мкг/кг соответственно [3]. Активность НК-клеток определяли по показателю естественной цитотоксичности (ЕЦ) спектрофотометрически по числу оставшихся неразрушенными в ходе цитотоксического теста клеток мишеней через 72 ч после применения ДХЭ по методу [6]. Антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) исследовали через 4 сут. после иммунизации (ЭБ в дозе 10^8 клеток) крыс, используя их спленоциты, спектрофотометрическим методом [7]. Формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), отражающей функцию клеточного иммунного ответа (в частности, активность Th1), оценивали у крыс по приросту (в %) массы стопы задней лапы. При этом животных иммунизировали внутрибрюшинным введением 10^8 ЭБ. Разрешающую дозу ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 сут. Реакцию ГЗТ определяли через 24 часа. При исследовании гуморальных и клеточных иммунных реакций крыс иммунизировали практически одновременно с введением ДХЭ. Показатели ПОЛ и связанные с ними параметры антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы и пероксидазы, содержанию малонового диальдегида (МДА) в крови спектрофотометрически [8] через 4 сут. после отравления ДХЭ. Данные обрабатывали статистически по t-критерию достоверности Стьюдента. Изучали коэффициенты корреляции между параметрами иммунного статуса и ПОЛ.

Результаты исследования. Под влиянием острого отравления ДХЭ шло снижение гуморального иммунного ответа у крыс к Т-зависимому и Т-независимому антигенам соответственно в 2,51 и 1,48 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Острая интоксикация ДХЭ снижала АЗКЦ, ЕЦ и реакцию ГЗТ соответственно в 1,92; 1,73 и 1,84 раза ($p < 0,05$). Редукция показателей системы иммунитета обусловлена действием как ДХЭ, так и его метаболитов [2, 9].

Таблица 1

Токсическое действие ДХЭ в дозе 0,75 ЛД₅₀ на иммунные реакции у крыс (М±m, n=9)

Показатель	Контроль	ДХЭ
АОК к ЭБ, 10^3	31,3 ± 3,2	16,8 ± 2,3*
АОК к Vi-Ag, 10^3	23,0 ± 2,0	12,5 ± 2,4 *
АЗКЦ, %	10,9 ± 1,2	6,1 ± 1,3*
ЕЦ, %	28,3 ± 3,9	12,7 ± 3,0*
ГЗТ, %	29,5 ± 3,1	18,3 ± 2,2*

Примечание: здесь и в табл. 2 * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Иммуносупрессивный эффект ДХЭ сопровождается активацией ПОЛ (табл. 2). Падает активность каталазы и пероксидазы соответственно в 1,74 и 1,46 раза ($p < 0,05$). Уровень МДА при остром отравлении ДХЭ вырос в 1,33 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние ДХЭ в дозе 0,75 ЛД₅₀ на показатели перекисного окисления липидов у крыс через 4 сут (М±m, n=10)

Серии опытов	Каталаза, мккатал/мл	Пероксидаза, мкмоль/мин/л	МДА, нмоль/мл
Контроль	252,7 ± 28,7	37,6 ± 3,8	6,43 ± 0,54
ДХЭ	145,2 ± 25,0*	25,7 ± 2,4*	8,56 ± 0,58*

Изменения показателей ПОЛ в крови отражают процесс свободно-радикального ПОЛ клеток и органов системы иммунитета и лимфоцитов. Рост интенсивности ПОЛ может трансформировать активность ряда ферментов, например, моноаминок-

сидазы с моноаминов на другие амины, а МДА – образовывать ковалентные связи со многими амидами иммунокомпетентных клеток [10]. Инициация ПОЛ под влиянием острого токсического действия ДХЭ может рассматриваться в качестве одного из механизмов, приводящих к формированию постинтоксикационного иммунодефицитного состояния. Механизмами снижения функции иммунокомпетентных клеток под влиянием ДХЭ могут являться повреждение генома иммуноцитов, ингибирование функции их энзимов, в частности, ферментов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [5]. Оценка коэффициентов корреляции при остром отравлении ДХЭ между числом АОК к ЭБ и активностью каталазы и пероксидазы показала, что они составляли соответственно 0,725 ($p < 0,05$) и 0,776 ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между числом АОК к ЭБ и содержанием МДА составлял -0,736 ($p < 0,05$). Значение коэффициента корреляции между реакцией ГЗТ и активностью пероксидазы было равно 0,695 ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между содержанием МДА в крови крыс и реакцией ГЗТ при токсическом действии ДХЭ составил -0,697 ($p < 0,05$).

Выводы. Острое токсическое действие ДХЭ в дозе 0,75 ЛД₅₀ снижает основные гуморальные и клеточные иммунные реакции. Эти изменения происходят на фоне роста интенсивности процессов свободно-радикального ПОЛ.

Литература

1. Курашов О.В., Троцевич В.А. // Врачебное дело. – 1992. – № 10. – С. 109–111.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
3. Забродский П.Ф. Иммунотропные свойства ядов и лекарственных средств. – Изд. Саратов. ун-та, 1998. – 214 с.
4. Забродский П.Ф. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 123. – №1. – С.51–53.
5. Забродский П. Ф. / В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 352–384.
6. Гордиенко С. М. // Иммунология, 1984. – № 1. – С. 31–36.
7. Зимин Ю. И., Ляхов В. Ф. // Иммунология, 1985. – № 1. – С. 27–30.
8. Валева И.Х. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 40–43.
9. Тиунов Л.А. Хлорпроизводные алканов: Справ. изд. / Под ред. В.А. Филова и др. – Л.: Химия, 1990. – С. 357–372.
10. Арчаков А.И. Оксигенация биологических мембран. – М.: Медицина, 1993. – 204 с.

УДК 618. 15-002.828(470.53).

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *C. ALBICANS* ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Т.И. КАРПУНИНА, Е.В. ТРУХИНА *

Введение. Кандидоз слизистых оболочек – наиболее распространенный вид патологии среди всех кандидозных поражений. *Candida* находятся в окружающей среде повсеместно: их природным резервуаром могут быть почва, вода, продукты питания, макроорганизмы. Поэтому контаминация этими грибами пищеварительного, респираторного тракта и урогенитальной сферы человека не является редкостью [6, 8]. Среди генитальных поражений, обусловленных *Candida*, наибольшее распространение имеет вульвовагинит, частота которого за последние 10 лет удвоилась и составляет 30–45% в структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища [4, 7]. По данным различных авторов, 70–85% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод вульво-вагинального кандидоза. *C. albicans* – наиболее часто (до 95% случаев) обнаруживается в содержимом влагалища, но далеко не всегда проявляет себя как этиопатоген и, как правило, не вызывает заболевание в одиночку. Провоцировать

* Пермь, МУЗ ГКБ №4

развитие кандидоза способны различные эндогенные и экзогенные факторы. Обретение *Candida* агрессивных свойств в полостях, выстланных слизистыми оболочками, связано не только с угнетением их защитных свойств, но и с формированием паразитоценозов: ассоциации грибов с вирусами, патогенными и условно-патогенными бактериями. Однако, если подобные сочетания не сопровождаются инвазией гриба в слизистые оболочки, то принято говорить о кандидоносительстве. Вместе с тем, *C. albicans* способен продуцировать протеолитические и липолитические ферменты, которые рассматривают как факторы вирулентности грибов [1–3]. Внутриклеточно *C. albicans* содержит фосфолипазы с оптимумами активности при pH 3,6; 5,6 и 8,6. Очевидно, что изменение кислотности влагалищной жидкости значительно может определять их активность. В мембранах и клеточной стенке *C. albicans* содержатся фосфолипазы A1 и A2, способные секретироваться за пределы клетки. Под их влиянием идет гидролитическое отщепление жирной кислоты от второго углеродного атома фосфолипида. Продукт такого гидролиза (лизофосфатид) имеет высокую токсичность и вызывает разрушение клеточных мембран, обуславливая способность к инвазии в ткани макроорганизма. Фосфолипазная активность присуща только *C. albicans* [3], она усилена у этого вида по сравнению с прочими *Candida* [9]. Показана корреляция фосфолипазной активности культур с их адгезивной способностью и др. патогенными свойствами.

Диагноз «кандидоз» ставится на основании клинических симптомов заболевания и выявления грибов рода *Candida*. Лабораторная диагностика включает микроскопический, культуральный, серологический, иммуноферментный анализ и метод ПЦР. Причем последние не регламентированы и внедрены в малом числе лабораторий. Грибки *C. albicans* амбивалентны и могут в норме входить в микробиоценоз влагалища, потому возникают трудности с оценкой получаемых результатов. Ныне нет единых критериев и надежного способа, который позволял бы отличить состояние болезни от кандидоносительства. Спорными остаются целесообразность и методы антимикотической терапии. Неудачи в лечении связаны с малой изученностью влияния на фармакологическую эффективность применяемых препаратов ряда факторов, в частности pH влагалищной жидкости, в которой происходит размножение грибов, и состава микрофлоры вагинального биоценоза при сочетанных кандидозно-бактериальных инфекциях.

Цель исследования – экспериментальная оценка информативности изучения морфологических, культуральных и биохимических свойств *C. albicans*, выделенных при кандидозной инфекции влагалища с использованием морфометрического анализа.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 107 женщин, у которых в отделяемом влагалища были обнаружены грибы рода *Candida*. Микробиологические методы: 1) микроскопия вагинального мазка окрашенного по Граму. Учитывали общую микробную обсемененность (скудная, умеренная, обильная флора), преобладание (отсутствие) тех или иных бактериальных морфотипов, наличие или отсутствие воспалительной реакции (по количеству лейкоцитов), присутствие «ключевых клеток», спор, бластоспор и псевдомицелия гриба; 2) посев отделяемого влагалища с количественной оценкой роста следующих групп бактерий: облигатных анаэробов (на обогащенной среде для контроля стерильности), аэробных и факультативно-анаэробных форм (на ЖСА, 5-% кровяном агаре и среде Эндо), лактобактерий (на среде МРС) и грибов рода *Candida* на агаре Сабуро; все выделенные культуры *C. albicans* тестировались на наличие фосфолипазной активности (ФЛА). Для определения ФЛА, использовали плотную среду Сабуро с добавлением яичного желтка. Посевы выдерживали в термостате в течение двух суток при $T=37^{\circ}\text{C}$. О наличии ФЛА судили по образованию «ободка» (опалесцирующее просветление) вокруг колонии. Степень ее выраженности, определяющую вирулентность *C. albicans*, оценивали по предложенному нами коэффициенту вирулентности (K_v), его величину рассчитывали по отношению ширины «ободка» к диаметру колонии; 4) в серии экспериментов прослежено влияние кислотности среды и препарата «Микосист» на биосвойства *C. albicans*. Для этого выделенные культуры *C. albicans* с микробиологической картиной «истинного» кандидоза, засеивали на жидкую среду Сабуро, откалиброванную в диапазоне pH от 3,5 до 7,0 с добавлением «Микосиста» в минимальных статических концентрациях и без него, и в течение 30 либо 60 минут выдерживали в термостате при $t=37^{\circ}\text{C}$, после чего высевали на плотную стан-

дартную среду Сабуро и на Сабуро с добавлением желтка; 5) морфометрический анализ клеток и колоний проводили на установке OLYMPUS (Япония) для компьютерной микроскопии, при инструментальных увеличениях $100\times 1,36\times 10$ и $4\times 0,85\times 10$ соответственно. Статистический анализ показателей вели с применением программ Image-Pro.

Результаты. В соответствии с микроскопической и бактериологической картиной все случаи кандидозной инфекции были разделены на четыре микробиологических варианта (табл.), каждому из которых соответствовал типичный симптомокомплекс.

При 1-м микробиологическом варианте (кандидоносительство, $N=35$) все показатели, характеризующие микробиоценоз влагалища, укладывались в критерии нормы. При микроскопии вагинального отделяемого обнаруживали единичные споры гриба, а в составе микрофлоры влагалища при бактериологическом исследовании преобладали лактобактерии, число которых было высоким ($6,62\pm 0,34 \lg \text{КОЕ/мл}$), в то время как титр грибов был низким ($\geq 3-4 \lg \text{КОЕ/мл}$). По данным морфометрии, размеры клеток *C. albicans* составили $2,849\pm 0,877 \text{ мкм}$ – в длину и $2,231\pm 0,641 \text{ мкм}$ – в поперечнике. $\text{PH}=3,5-4,5$. Чаше выделенные штаммы не формировали «ободок» ФЛА либо он был минимально выражен, о чем свидетельствует $K_v = 0,097\pm 0,094$.

При 2-м варианте (истинный кандидоз – вагинальный кандидоз (ВК), $N=20$) грибы были моновозбудителями воспалительного процесса, о чем свидетельствовали: многочисленные почкующиеся клетки гриба, псевдомицелий зачастую на фоне сохранившейся лактофлоры. Бактериологическое исследование влагалищной жидкости выявило высокое содержание грибов $\geq 10^5 \text{ КОЕ/мл}$ при отсутствии диагностически значимого роста других условно-патогенных бактерий, в т.ч. и строгих анаэробов. Характерной чертой этого варианта кандидозной инфекции является повышенное число лейкоцитов до 25–30 клеток в поле зрения. Наблюдалась гиперемия вульвы и стенок влагалища, плотный белесоватого цвета налет, обильные творожистые выделения с кислым запахом. Размеры клеток при морфометрии – $2,659\pm 0,855 \text{ мкм}$ – в длину, $2,118\pm 0,622 \text{ мкм}$ – в поперечнике. Хорошо определялся ФЛА, K_v составил $0,747\pm 0,1061$; $\text{pH} \leq 4$.

В 3-м микробиологическом варианте (ВК+ бактериальный вагиноз (БВ), $N=33$) при микроскопии вагинального мазка определяли обильную коккобациллярную флору («бактериальный песок»), споры, в некоторых случаях мелкие филаментирующие клетки гриба, «ключевые» клетки (3–4 в п. з.), лейкоциты (10–20 в п.з.). Основные морфотипы соответствовали типичным представителям родов *Bacteroides*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*. Бактериологическое исследование наряду с *C. albicans* выявило облигатно-анаэробные бактерии и гарднереллы при доминировании последних над лактобациллами. В таких случаях при осмотре слизистой вульвы и влагалища имеет очаговую гиперемию, микротрещины, выделения обильные, могут иметь желтоватую окраску и неприятный запах. Положительный аминный тест. Размеры клеток составили от $2,221\pm 0,598 \text{ мкм}$ – в длину, $2,118\pm 0,622 \text{ мкм}$ – в поперечнике до $2,897\pm 0,891 \text{ мкм}$ – в длину и $2,301\pm 0,639 \text{ мкм}$ – в поперечнике. «Ободок» ФЛА был различным, от еле заметного до ярко выраженного просветления; $K_v = 0-0,9$. $\text{pH} 5,5-7,0$.

В 4-м варианте (ВК+ «аэробный» вагинит (АВ), $N=19$) при микроскопии определяли лейкоциты 10–15–35 в поле зрения, грамположительные и грамотрицательные морфотипы, грамвариабельные коккобактерии, споры и бластоспоры, псевдомицелий гриба, а бактериологическое исследование обнаружило в составе ассоциаций аэробные и факультативно-анаэробные бактерии (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, колиформные бактерии). Клиническая картина соответствовала неспецифическому, АВ: диффузная гиперемия слизистой влагалища, выделения гомогенные серо-желтого цвета. Размеры клеток – от $2,39\pm 0,825 \text{ мкм}$ – в длину, $2,105\pm 0,592 \text{ мкм}$ – в поперечнике до $2,855\pm 0,871 \text{ мкм}$ – в длину и $2,235\pm 0,647 \text{ мкм}$ – в поперечнике. Ширина «ободка» была разной, а $K_v = 0-0,87$. $\text{pH} 5,0-5,5$.

С целью установить влияние pH и противогрибкового препарата «Микосист», была проведена серия экспериментов, для которых были взяты культуры *Candida albicans* выделенные от пациенток с клинической картиной «острого» кандидоза. Т.к эти штаммы обладали высокой фосфолипазной активностью и клетки, образующие колонии, были достаточно мелкие, то это позволяло проследить воздействие внешних факторов и лекарства на патогенные свойства гриба с наибольшей достоверностью.

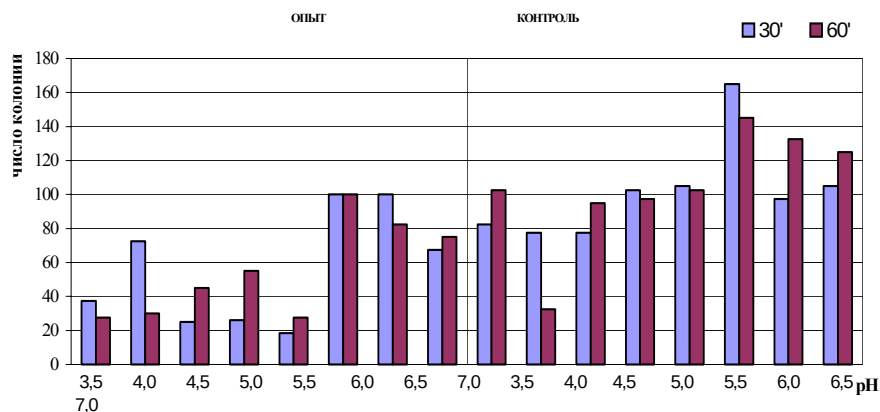


Рис. Влияние pH на фунгицидное действие препарата «Микосист»

В эксперименте получены результаты: количество колоний *Candida albicans* варьировалось под воздействием pH среды и препарата «Микосист» (рис.). В контроле (без препарата) при значениях pH=3,5 после 30-минутной экспозиции число колоний составило $82,5 \pm 3,53$; 60-минутной – $102,5 \pm 3,53$, в незначительной степени проявлялся «ободок» фосфолипидной активности. При pH 4,0 число колоний было минимальным: 30-минутная экспозиция – $70,5 \pm 3,53$; 60-минутная – $32,5 \pm 3,53$, ферментативная активность оставалась прежней. В диапазоне pH 4,5–5,5 ободок ФЛА определялся слабо, рост колоний колебался в пределах (30' – $77,5 \pm 3,53$ – $105 \pm 7,07$; 60' – $95 \pm 7,07$ – $102,5 \pm 3,53$) и достигал максимума при pH 6,0 (30' – $165,0 \pm 7,07$; 60' – $145,0 \pm 7,07$), отмечена и умеренная ФЛА. Сдвиг pH в щелочную сторону существенно задерживал рост *Candida albicans*: pH 6,5 – 30' – $97,5 \pm 3,53$; 60' – $132,5 \pm 3,53$; pH 7,0 – 30' – $105 \pm 7,07$; 60' – $125 \pm 7,07$, но ферментативная активность по-прежнему проявлялась. Такое распределение показателей согласуется с данными литературы [3, 9], в соответствии с которыми оптимальным для роста и развития *Candida* является pH=5,8–6,5, а стабильность фосфолипид сохраняется в диапазоне pH от 3,0 до 8,5. В колебании численности *Candida* под влиянием «Микосиста» (рис., опыт) прослеживали аналогичные тенденции, а некоторое ее снижение относительно контроля не было статистически достоверным. Время экспозиции чаще не влияло на количество колониеобразующих единиц и в контроле и в опыте. При визуальном количественном учете выросших колоний создается впечатление, что на рост *Candida* влияет pH среды, а ингибирующее действие препарата прослеживается лишь при pH=5,5–6,5. Изучение колоний, выросших в условиях опыта и контроля при pH 4,0(min), pH 6,0(max), а также приготовленных из них мазков-препаратов, окрашенных по Граму, с использованием морфометрической установки и статистической обработки полученных данных, позволило установить следующее: при pH = 4,0 диаметр колоний определен в пределах $1,48 \pm 0,295$ мм (контроль) и $0,405 \pm 0,155$ мм (опыт), соответственно размеры клеток составили $2,849 \pm 0,877$ мкм – длина, $2,231 \pm 0,641$ мкм – ширина (контроль) и $3,113 \pm 0,914$ мкм – длина, $2,668 \pm 0,737$ мкм – ширина (опыт), при pH=6,0 диаметр колоний – $1,32 \pm 0,229$ мм (контроль) и $0,33 \pm 0,095$ мм (опыт), размеры клеток – $2,659 \pm 0,855$ мкм – длина, $2,118 \pm 0,622$ мкм – ширина (контроль) и $3,113 \pm 0,956$ мкм – длина, $2,685 \pm 0,769$ мкм – ширина (опыт). Клетки, образующие колонии в опыте крупнее, сгруппированы и образуют между собой тяжи, принимая вид «кристаллической решетки». Самые крупные клетки окрашены интенсивнее других. В контрольных культурах клетки меньше по размеру, равномерно окрашены, располагаются мозаично, не образуя групп и связей. По данным литературы, наличие мелких клеток *Candida* говорит о их высокой патогенности, крупные же клетки считаются авирулентными [1]. При инструментальной обработке опыта прослежены достоверные различия, отражающие фунгицидное действие «Микосиста» и влияние pH среды на морфологические, культуральные и биохимические свойства грибов.

Проведенное клиническое и микробиологическое исследование показало, что грибы рода *Candida*, как и другие условно-патогенные микроорганизмы, могут участвовать в развитии различных вариантов инфекционного процесса. С микробиологических позиций нами выделены 4 варианта кандидозной инфекции,

характеризующие состояние микробиоценоза влагалища: «кандидоносительство», «истинный» кандидоз, ВК в сочетании с БВ и ВК в сочетании с неспецифическим АВ. Для первого варианта, который мы обозначили как «кандидоносительство», характерно выявление *C. albicans* практически на фоне «нормоценоза». При этом все выделенные штаммы, численность которых не превышала 10^4 КОЕ/мл, по изученным биологическим свойствам можно отнести к «авирулентным», о чем свидетельствовали показатели ФЛА, коэффициент вирулентности не превышал 0,25, а клетки грибов имели крупные размеры ($2,849 \pm 0,877$ мкм – в длину и $2,231 \pm 0,641$ мкм – в поперечнике). Во 2-м случае, который мы отнесли к «истинно-

му» кандидозу, обнаруживали грибы *C. albicans*, почкующиеся формы, как правило на фоне сохранившейся лактофлоры. Клетки гриба мелкие ($2,659 \pm 0,855$ мкм – в длину, $2,118 \pm 0,622$ мкм – в поперечнике), а все выделенные штаммы, количество которых превышало 10^5 КОЕ/мл, имели высокую ФЛА, ($K_v = 0,747 \pm 0,1061$), что позволяет считать их «вирулентными». При 3-м варианте *C. albicans* вегетируют на фоне доминирующего роста облигатно-анаэробных бактерий, ассоциированных с БВ. Степень вирулентности выделенных штаммов по предлагаемым критериям была различной: у одной части культур она соответствовала «авирулентным» (ФЛА недостаточно яркая (K_v составил от 0 до 0,250), клетки крупных размеров ($2,897 \pm 0,891$ мкм – в длину и $2,301 \pm 0,639$ мкм – в поперечнике)), у другой «патогенным» (ФЛА выражена (K_v от 0,250 до 0,9), клетки гриба мелкие ($2,221 \pm 0,598$ мкм – в длину, $2,118 \pm 0,622$ мкм – в поперечнике)). В 4-м варианте, выделенном нами как ВК в сочетании с неспецифическим АВ, грибы *C. albicans* были ассоциированы с аэробной и факультативно-анаэробной флорой, на фоне значительного снижения числа лактобацилл. На основании размеров клеток и выраженности ФЛА, штаммы грибов были также разделены на «авирулентные» (K_v колебался в пределах 0–0,25, клетки крупных размеров $2,855 \pm 0,871$ мкм – в длину и $2,235 \pm 0,647$ мкм – в поперечнике) и «вирулентные» (K_v от 0,25–0,87, клетки мелкие $2,39 \pm 0,825$ мкм – в длину, $2,105 \pm 0,592$ мкм – в поперечнике).

Заключение. На основании экспериментальных и клинических наблюдений показана зависимость морфологических, биохимических и культуральных свойств *C. albicans* от ряда факторов. Наибольшее влияние оказывала кислотность среды обитания, которая во многом определяет и микробиологическую биоту. Морфометрические характеристики клеток и колоний, фосфолипидный тест, характеризующие вирулентность *C. Albicans*, подтверждали прослеженные эффекты, что свидетельствует о возможности их использования для дифференциальной диагностики различных форм ВК. Эти же критерии могут быть использованы при определении целесообразности проведения антимикотической терапии, выборе препаратов (местного или системного действия) и оценке эффективности проводимого лечения. Применение морфометрии способствует объективизации оценки получаемых результатов.

Литература

1. Богомолова Т.С. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. – 1987. – № 7. – С. 92–95.
2. Брокерхоф Х.и др. Липолитические ферменты. – М.: Мир, 1978.
3. Кубась В.Г. и др. Кандидозная инфекция. – СПб, 1996.
4. Назарова Е. К. и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, №4. – С. 34–42.
5. Перт С. Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. – М., 1978.
6. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Рук-во для врачей. – СПб, 1998.
7. Ткаченко Л.В. и др. // Рус. мед. ж. – 2003. – Т. 11, № 16. – С. 926–929.
8. О.К. Хмельницкий // Арх. патол. – 2000. – №6. – С. 3–10.
9. Mahmoud A. Ghannoum // Clinical Microbiology. – 2000. – Vol. 13, № 1. – P. 122–143.

MORPHOMETRIC ANALYSIS FOR ESTIMATION OF BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *C. ALBICANS* IN DIFFERENT FORMS OF VAGINAL CANDIDOSIS.

Таблица 1

T.I.KARPUNINA, E.V.TRUKHINA

Summary

This article presents a new approach no diagnostics of different forms of vaginal candidosis. It is based on studying of morphological, biochemical and cultural characteristics of *C. albicans*, using the morphometric analysis.

Key words: *C. albicans*, phospholipasa

Клеточный состав воспалительного инфильтрата в лигатурных анастомозах (%)

Сроки (сут.)	Нейтроф. лейкоциты	Лимфоциты	Плазм. клетки	Гистиоциты	Фибробласты	Фиброциты
1	96,3	3,7	-	-	-	-
3	91,4	5,6	1,1	1,9	-	-
7	73,5	18,3	-	4,3	2,9	-
14	46,7	37,1	-	2,5	13,7	-
21	27,1	36,3	1,5	5,4	19,2	10,5
30	10,7	30,4	1,1	7,1	25,6	25,1

УДК 616 – 089.86: 616.34

МОРФОГЕНЕЗ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ КОНЦЕ-КОНЦЕВЫХ АНАСТОМОЗОВ

Ф.Ш. АЛИЕВ, А.И. КЕЧЕРУКОВ, А.М. ЛУНТОВСКИЙ, О.А. МОЛОКОВА, И.А. ЧЕРНОВ, Ю.Б. ЧИНАРЕВ *

Регенерация – фундаментальная проблема в биологии и медицине. Эффективность заживления тканей в восстановительной хирургии зависит от многого, в т.ч. и от техники соединения органов и тканей. Актуальна проблема создания анастомозов полых органов, где чрезвычайно высока концентрация патогенной и условно патогенной микрофлоры. В литературе уделяется внимание ручным и механическим способам восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта [1–3]. Более 20 лет мы изучаем вопрос качества кишечного шва и предпочитаем компрессионный способ формирования межкишечных анастомозов (патенты РФ № 1186199, 2062052, 2126657, 2199961).

Особенности заживления компрессионных анастомозов, выполненных с использованием никелид-титановых имплантатов, еще недостаточно изучены [4–7]. Ряд исследований посвящен динамике заживления механических, компрессионных и ручных анастомозов [8–9]. Эти сведения носят разрозненный характер. Требуется современное комплексное исследование по изучению закономерностей регенераторного процесса, развивающегося при всех способах формирования анастомозов.

Цель – изучение динамики воспалительных, регенераторных и склеротических процессов при заживлении анастомозов.

У 80 беспородных собак формировали три вида толстокишечных конце-концевых анастомозов. Компрессионный анастомоз выполнялся 3-витковым никелид-титановым устройством размером 20×10 и 25×12 мм, сечение провода – Ø1,9–2,2 мм и сферическим устройством тех же размеров. Для формирования ручных анастомозов применялся 2-рядный шов с использованием современных атравматических материалов (викрил, дексон, полипропилен): 1-й ряд – серозно-мышечно-подслизистый шов по Пирогову – Матешуку, 2-й ряд – узловые серо-серозные швы. Механические соустья накладывались с помощью степлеров фирмы «Ethicon» и сшивающих аппаратов отечественного производства СПТУ. Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90 сутки послеоперационного периода. Микроскопическое исследование выполняли с использованием стандартных гистологических методов – окраски гематоксилином и эозином, по Слинченку. При формировании анастомозов ручным способом выявлено, что в течение 14 суток преобладают гнойные воспалительные изменения. Это подтверждают морфометрические данные о составе воспалительного клеточного инфильтрата (табл. 1). В первые 7 суток преобладают лейкоциты, начиная с 14-х суток их число резко уменьшается, растет лимфоцитоз. На 3 сутки раневой канал полностью заполняется фибринозно-гнойным экссудатом. Стенки кишки в зоне анастомоза резко отечны, полнокровны, пропитаны гнойным экссудатом.

С 14-х суток идет стихание воспалительных изменений и развиваются регенераторные процессы. Происходит усиление кроющей функции эпителия – по язвенно-некротической поверхности с краев анастомоза навстречу друг другу начинает расти

однорядный железистый эпителий и идет образование примитивных крипт, глубоко эктопированных в подслизистую основу.

Эпителизация язвенного дефекта заканчивается на 21-е сутки послеоперационного периода. Новообразованный эпителиальный пласт незрелый (рис. 1а на стр. 3 обложки), характеризуется меньшей толщиной, недостаточной дифференцировкой колоноцитов. Полное закрытие язвенного дефекта и прекращение поступления микрофлоры способствует дифференцировке эпителиальных клеток и развитию репаративных процессов в подлежащих тканях. Наряду с заживлением язвенного дефекта идет формирование грануляционной ткани, направленное на восстановление нормальных паренхиматозно-стромальных отношений.

На 21-е сутки воспаление приобретает характер продуктивного с образованием гранул инородных тел вокруг нерассосавшихся лигатур. Сохранение воспаления ведет к нарушению процесса созревания соединительной ткани, что проявляется её избыточным разрастанием в области анастомоза. Формирующийся соединительно-тканый рубец широкий, образован грубыми коллагеновыми волокнами. Рубец приобретает характерный X-образный вид: в подслизистой основе и серозной оболочке новообразованные коллагеновые волокна имеют продольное направление, в мышечной оболочке – поперечное.

На 30-е сутки процессы пролиферации и дифференцировки тканей продолжают. В краях анастомоза складки слизистой оболочки (СО) компенсаторно гипертрофируются. Гипертрофия складок слизистой оболочки – закономерный процесс, имеющий адаптивное значение. Восстановление функции обеспечивается усилением пролиферации в месте непосредственного повреждения и за его пределами и обусловлено гибелью части эпителиального пласта при резекции и формировании язвенного дефекта. Эпителиальный пласт высокий, крипты выстланы однорядным железистым эпителием, состоящим чаще из бокаловидных клеток. Хронизация воспаления способствует росту соединительной ткани и усилению коллагенизации. Затянутые в рубец фрагменты мышечных волокон, соединительно-тканые кисты вокруг шовного материала провоцируют фиброз, расширяя зону рубца.

Через 45 суток в эпителиальном пласте продолжается дифференцировка эпителия с созреванием цилиндрических колоноцитов и бокаловидных клеток. До этого в подслизистой и мышечной оболочках шла неполная репаративная регенерация с формированием соединительно-тканного рубца, теперь в подслизистой основе зоны анастомоза идет пролиферация гладкомышечных клеток, способствующая формированию мышечной пластинки СО (рис. 1б на стр. 3 обложки). Пролиферация гладкомышечных клеток имеет компенсаторно-приспособительное значение, направленное на восстановление нарушенной функции.

Типичное складчатое строение СО не восстанавливается, свежий эпителиальный пласт глубоко погружен в подслизистую основу, встречаются железистые кисты. В зоне рубца выявляются кистозно расширенные лимфатические сосуды, что говорит о сохранении нарушений в микроциркуляторном русле. В рубце имеется хроническое новообразование соединительной ткани.

На 60-е сутки на первый план выходят изменения, развивающиеся в соединительно-тканном рубце. Мышечная пластинка СО восстанавливается на небольшом участке. Развивается компенсаторная гипертрофия продольного мышечного слоя в краях анастомоза. Наряду с этим происходит вращение гладкомышечных клеток в зону рубца. Пролиферирующие гладкомышечные клетки образуют как бы «языки», врастающие в рубец. Одновременное сочетание гипертрофических и гиперпластических процессов со стороны мышечных клеток является типичным [10] и направлено на восстановление нарушенной функции. Нервные

* ГОУ ВПО Тюменская госмедакадемия Минздрава РФ

волокна Ауэрбаха сплетения на границе с рубцом утолщаются, гипертрофируются. Развитие этих изменений носит положительный характер, так как означает наметившуюся тенденцию к улучшению свойств сформировавшегося рубца.

К концу 90-х суток складчатость СО в зоне анастомоза не восстанавливается. В эпителиальном пласте сохраняется кистозное расширение просветов некоторых крипт. Адаптивные изменения, развивающиеся в соединительно-тканном рубце, продолжаются. Полного восстановления мышечной пластинки СО не происходит. В зону рубца в подслизистой основе врастают гладкомышечные клетки, вытесняя соединительно-тканное волокно. Сохраняющееся хроническое продуктивное воспаление поддерживает избыточную пролиферацию соединительной ткани в зоне рубца. В рубце мышечной оболочки образуются пучки из мышечных волокон, пронизывающие рубец на некотором протяжении (рис. 1, в на стр. 3 обложки). Прорастание соединительно-тканного рубца мышечными клетками приводит к повышению его эластичности и механической прочности.

Морфологически выявлено, что формирование анастомоза лигатурным швом, оказывает сильное повреждающее действие на сшиваемые ткани. В ранние сроки гнойная воспалительная инфильтрация, выраженные нарушения кровообращения и дистрофические изменения распространяются далеко за пределы зоны соустья. Сохранение продуктивного воспаления, формирование плотного соединительно-тканного рубца в подслизистой оболочке, неполный объем репаративной регенерации мышечной ткани с незавершенностью формирования мышечной пластинки СО, сохранение достаточного объема соединительной ткани в мышечной оболочке дает основание сделать вывод, что заживление ручного анастомоза идет с избыточным разрастанием соединительной ткани. Сформировавшийся рубец – широкий, грубый, вызывает стеноз анастомотического кольца.

Гистологические особенности лигатурного шва: чаще гнойный характер экссудата в ранние сроки послеоперационного периода; длительное сохранение дефекта СО, способствующее инфицированию, поддерживающему воспаление и тормозящему репаративные процессы; выраженные нарушения крово- и лимфообращения, дистрофия и некроз мышечных волокон вдали от краев анастомоза; сбой регенераторного процесса с образованием железистых кист; нарушение микроциркуляции в зоне соединительно-тканного рубца с формированием кистозно-расширенных лимфатических протоков; хронизация продуктивного воспаления с формированием гранулем инородных тел; затягивание в рубец мышечных волокон; избыточное разрастание соединительной ткани с образованием грубого соединительно-тканного рубца; недостаточный объем развития репаративной регенерации гладкомышечной ткани; отсутствие восстановления складчатости СО над зоной анастомоза. Морфологические особенности и закономерности морфогенеза анастомоза: воспалительная инфильтрация в 1-е сутки после операции умеренная, в составе экссудата преобладает фибринозный компонент. Наиболее ясно клеточный состав экссудата определяется с третьих суток (табл. 2).

Таблица 2

Клеточный состав воспалительного инфильтрата в компрессионных анастомозах (%)

Сроки сут.	Нейтроф. лейкоциты	Лимфоциты	Плазм. клетки	Гистиоциты	Фибробласты	Фиброциты
1	86,5	12,1	-	1,5	-	-
3	67,3	27,7	-	3,6	-	-
7	28,7	44,3	2,8	15,1	9,1	-
14	15,6	40,6	-	8,1	21,3	14,4
21	9,7	31,2	1,2	4,2	15,1	38,6
30	1,6	24,1	-	7,2	13,4	53,7

Число лейкоцитов в воспалительном инфильтрате уменьшается быстрее, чем при ручном шве. Лимфоцитоз выражен сильнее, чем при ручном анастомозе. Синтез фибробластов в грануляционной ткани начинается в более ранние сроки, чем при лигатурном шве. Это обусловлено меньшей выраженностью деструктивного процесса и воспалительных изменений.

Репаративная регенерация эпителия начинается уже на 5-е сутки послеоперационного периода (рис. 2, а на стр. 3 обложки).

Аналогичные изменения в ручном шве отмечаются с 14-х суток. Более раннее развитие регенераторных процессов обусловлено рядом факторов: меньшей выраженностью гнойного компонента воспаления, ранним отхождением компрессионного устройства, включением иммунной системы в управление репаративной регенерацией. Лимфоцитоз в эти сроки имеет большое значение, так как лимфоциты обладают морфогенетическими функциями и способны стимулировать пролиферацию [11]. Синхронно с ростом эпителия формируется грануляционная ткань в подлежащих слоях анастомоза. В подслизистой и мышечной оболочках выявляются новообразованные нежные соединительно-тканное волокно. Через 14 суток воспаление приобретает характер подострого, в составе воспалительного инфильтрата растет число лимфоцитов, лейкоциты имеются в малом количестве. Эпителизация язвенного дефекта завершается, этот процесс развивается на неделю раньше, чем при заживлении ручного шва. Степень дифференцировки новообразованной СО неодинакова, продолжается дифференцировка эпителиальных клеток. Быстрое стихание воспалительных изменений не ведет к разобщению паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Рубец в толщине анастомоза представляет собой прослойку созревающей соединительной ткани, которая по своим размерам тоньше, чем при лигатурном шве на этом этапе (рис. 2, б на стр. 3 обложки). Заканчивается формирование первичного соединительно-тканного рубца, он приобретает типичный Х-образный вид.

Через 21 сутки зона анастомоза выявляется со стороны СО как углубление, дном которого является зона стыка анастомозируемых петель кишки. Продолжается коллагенизация рубца со склерозом и атрофией мелких кровеносных сосудов, формируются более крупные артериолы. Процесс дифференцировки и созревания эпителия продолжается до 45-х суток. Особенностью морфогенеза компрессионного шва является восстановление лимфо-гистиоцитарного слоя СО, что значительно повышает ее защитные свойства (рис. 2, в на стр. 3 обложки). При ручном способе заживления эти изменения не достигают полного развития.

На 45-е сутки после операции репаративная регенерация в зоне анастомоза полностью завершается. Сформированный рубец имеет типичное Х-образное строение, он уже, чем при ручном шве. Начинается репаративная регенерация гладкомышечной ткани, что отражает развитие адаптивных процессов в рубце. Процесс начинается с пролиферации гладкомышечных клеток и врастания их из сохранной мышечной пластинки СО в зону рубца, с формированием мышечной пластинки СО.

Одновременно с этим продолжается пролиферация гладкомышечных клеток и врастание их в рубец из мышечных оболочек анастомозируемых органов. Регенерация гладкомышечных клеток развивается стандартно, как и при ручном анастомозе. На 60-е сутки в зоне анастомоза восстановления складчатости СО еще не произошло, эпителиальный пласт высокий, лимфоидные фолликулы в краях анастомоза гипертрофированы. Идет активный процесс пролиферации гладкомышечных клеток. На большем протяжении зоны анастомоза произошло восстановление мышечной пластинки СО, отмечается врастание гладкомышечных клеток в подслизистую основу СО. В мышечной оболочке образуются тяжи из пролиферирующих гладкомышечных клеток, врастающие в рубец. Степень репаративной регенерации гладкомышечной ткани значительно выше, чем при лигатурном шве.

Через 90 суток в рубце продолжается развитие адаптивных изменений и восстановление складчатости СО в зоне анастомоза, которая перестала определяться как углубление со стороны СО. Новообразованная складка СО отличается от неизмененных складок более острой формой (рис. 2, г). Восстановление складчатости СО носит компенсаторно-приспособительный характер и идет за счет восстановления непрерывности мышечной пластинки в подслизистой основе. При наложении лигатурного анастомоза эти компенсаторно-приспособительные процессы развиваются позже и к концу опыта не достигают такой выраженности.

В мышечной оболочке репаративная регенерация гладкомышечной ткани развивается в большем объеме. Мышечные волокна врастают в зону рубца, образуют пучки и тяжи. За счет этого происходит рассасывание соединительно-тканного матрикса и истончение рубца (рис. 2, д на стр. 3 обложки). К концу опыта рубец выглядит атрофированным в виде узкой полоски и прослеживается не на всем протяжении. Уменьшение размеров рубца идет за счет контракции и ремоделирования соединительной ткани, говорящей о нормальном процессе ее созревания. Идет сращение

не только СО и серозной, но и почти полное соединение мышечных слоев. Воспалительная инфильтрация, ранняя эпителизация язвенного дефекта, минимальная соединительно-тканная реакция по линии соустья подтверждают, что заживление компрессионного анастомоза идет по типу первичного натяжения.

Гистологические особенности компрессионного шва: небольшой диастаз между анастомозируемыми органами; «своевременная» эвакуация компрессионного устройства; кратковременное развитие острого экссудативного воспаления; раннее начало и большой объем репаративной регенерации эпителия; развитие репаративной регенерации гладкомышечной ткани в подслизистой основе и в мышечной оболочке в достаточном объеме, способствующее восстановлению складчатости СО и восстановлению почти полного футлярного строения кишки в области резекции; формирование узкого соединительно-тканного рубца, который еще более истончается за счет вытеснения соединительной ткани пролиферирующими мышечными клетками.

Исследование гистологических препаратов механического анастомоза выявило, что в 1-е сутки воспалительная инфильтрация слабее, чем при ручном анастомозе, в составе экссудата много фибриновых волокон. Число лейкоцитов уменьшается быстро, уже на 7-е сутки начинает преобладать лимфоцитоз. Синтез фибробластов и фиброцитов начинается на 7-е сутки (табл. 3). Эти особенности сближают механический шов с компрессионным.

Через 3 суток после операции сохраняется диастаз краев на всем протяжении. Начинается формирование воспалительного экссудата. СО в краях резецированных органов полностью разрушена. Через 5 суток выраженность деструктивно-воспалительных изменений растет. После отторжения некротических масс образуется язвенный дефект, превышающий по своим размерам язвенные дефекты в эти сроки при других способах формирования анастомозов (рис. 3,а на стр. 3 обложки).

Таблица 3

Клеточный состав воспалительного инфильтрата в механических анастомозах (%)

Сроки (сут.)	Нейтроф. лейкоциты	Лимфоциты	Плазм. клетки	Гистиоциты	Фибробласты	Фиброциты
1	94,5	5,5	-	-	-	-
3	89,9	6,9	-	2,2	-	-
7	74,8	19,6	-	4,1	1,5	-
14	43,4	38,4	1,7	3,9	12,6	-
21	25,6	35,7	0,8	4,5	20,3	13,1
30	9,3	32,3	1,3	5,7	24,4	27,0

Воспалительные, деструктивные изменения, нарушения кровообращения обусловлены в эти сроки наличием механических скобок, которые сдавливают ткани и в то же время обуславливают герметизацию соустья. Уже в эти сроки начинается репаративная регенерация эпителия, как при компрессионном анастомозе. Видимо, это обусловлено наличием большого язвенного дефекта, что стимулирует более быструю регенерацию эпителия. Репаративная регенерация эпителия идет за счет пролиферации эпителиоцитов в донных отделах крипт, лежащих непосредственно вблизи зоны повреждения. В ответ на деструктивно-воспалительные изменения развивается лимфо-плазматическая инфильтрация эпителиального пласта на границе с анастомозом. Усиливается слизееобразование в прилежащих участках СО. К 7 суткам альтерация и экссудация уменьшаются и воспаление начинает приобретать характер подострого. Формирование рубца нетипично: в первую очередь, он образуется в мышечной оболочке – там появляются коллагеновые волокна, отмечается перестройка сосудов, в то время как в подслизистой основе еще сохраняется грануляционная ткань с большим количеством новообразованных капилляров. Сохранение большого язвенного дефекта способствует инфицированию микрофлорой раневой поверхности и тормозит развитие репаративных процессов в подслизистой оболочке. При ручном и компрессионном способах создания анастомоза рубец в эти сроки формировался в подслизистой и серозной оболочках, где появлялись первые нежные коллагеновые волокна. В мышечной части формирование рубца отставало.

На 14-е сутки активно развиваются процессы пролиферации и дифференцировки эпителия, образуются примитивные железы в толще подслизистой основы. Формирующийся рубец

широк, степень зрелости его не одинакова. Сохраняется меньшая степень зрелости в подслизистой оболочке. Новообразованные коллагеновые волокна имеют правильную ориентацию. Выявляются участки мышечных волокон, затянутые в рубец (рис. 3,б на стр. 3 обложки). На 21-е сутки сохраняется высокий уровень пролиферации эпителиоцитов. Новообразованные крипты короткие, просветы их деформированы. Зона анастомоза глубоко погружена в подслизистую основу. В краях анастомоза – деформация и компенсаторная гипертрофия складок СО. Рубец приобретает типичный Х-образный вид, с разной степенью зрелости соединительной ткани. Вокруг попавших в рубец мышечных фрагментов имеются участки грануляционной ткани. Это свойство сближает механический рубец с лигатурным, для которого тоже характерно затягивание в рубец мышечных фрагментов. При компрессионном анастомозе это явление никогда не встречалось.

При ручном и компрессионном швах края формирующегося рубца были четкие, ровные. При механическом способе наложения анастомоза края неровные, рваные, видны обрывки мышечных волокон, на некоторых участках край имеет волнообразный характер. Это обусловлено тем, что при наложении скрепок идет сильная травматизация и раздавливание тканей. В прилежащих слоях мышечной оболочки сохраняются дистрофические и некротические изменения. Эпителизация язвенного дефекта заканчивается на 30-е сутки. Новообразованный эпителиальный пласт не является полностью зрелым. Его толщина ниже нормы, крипты глубокие, содержат много бокаловидных клеток, продуцирующих слизь. Зона, занимаемая пролиферирующими эпителиоцитами, в криптах уменьшается. Начинается формирование лимфо-плазматического слоя СО. При формировании анастомоза ручным и компрессионными способами это явление отмечалось в более ранние сроки – на 21-е и 14-е сутки соответственно.

Рубец имеет Х-образный вид с характерным ходом коллагеновых волокон. В подслизистой и серозной оболочках рубец зрелый (рис. 3,в на стр. 3 обложки). В мышечной оболочке ширина рубца неодинакова. Там, где в рубец попали мышечные волокна и край имеет волнообразный вид, рубец шире. Мышечные фрагменты в рубце в состоянии дистрофии и некроза, окружены грануляционной тканью. В прочих участках соединительная ткань зрелая, волокна длинные, правильно ориентированы.

Через 45 суток продолжают процессы дифференцировки и созревания колоноцитов в эпителиальном пласте. Новообразованные крипты высокие, много бокаловидных клеток, в донных отделах крипт просветы расширены. Сохраняется умеренная компенсаторная гипертрофия СО в отдалении от анастомоза. Имеется отхождение танталовых скрепок с образованием повторного язвенного дефекта в зоне анастомоза с некрозом, плазморрагией и пропитыванием фибринозно-гнойным экссудатом. Начинается вращение в рубец гладкомышечных клеток при разной степени зрелости соединительной ткани в рубце.

Через 60 суток после операции зона анастомоза выявляется как небольшое углубление, по краям которого СО образует множественные деформированные складки (рис. 3,г на стр. 3 обложки). Толщина эпителиального пласта ниже нормы, сохраняется эктопия желез в подслизистую оболочку, что говорит о незрелости эпителиального пласта. Процесс элиминации скрепок в просвет кишечника продолжается, имеется язвенный дефект, который закрывается созревающей соединительной тканью, начинается образование железистых крипт. Продолжается репаративная регенерация гладкомышечной ткани, ведущая к частичному восстановлению мышечной пластинки СО. В мышечной оболочке гладкомышечные клетки формируют тяжи, вступающие в рубец.

Через 90 суток после операции восстановления складчатости СО в зоне анастомоза не происходит, по-прежнему эта зона выглядит как углубление между двумя складками СО. Сохраняется деформация складок СО вблизи анастомоза, в отдалении выявляется компенсаторная гипертрофия СО. Толщина новообразованного пласта меньше, чем в норме, крипты короткие, некоторые кистообразно расширены, выявляется обильная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками.

В рубце в подслизистой оболочке формируется тонкая прерывистая мышечная пластинка СО. В мышечной оболочке рубец становится уже за счет вытеснения соединительно-тканной стромы вступающими гладкомышечными клетками. Репаративная регенерация мышечной ткани здесь интенсивней, чем в подслизистой оболочке. Рубец рыхлый, прорастает мышечными клетками, образующими продольно расположенные тяжи (рис. 3,д на

стр. 3 обложки). В серозной оболочке рубец шире, чем в мышечной, в нем имеются типичные крупные кровеносные сосуды. На границе с рубцом – выраженная гипертрофия ганглий и нервного волокна, похожая на ампутированную неврому.

Особенностями механического шва в ранние сроки послеоперационного периода являются: образование большого язвенного дефекта после отторжения некротических масс; длительное сохранение дефекта СО, способствующее инфицированию и тормозящее созревание грануляционной ткани в подслизистой основе; эктопия желез СО в подслизистую основу, кистообразное расширение желез с развитием слизистых кист; кратковременное развитие острого экссудативного воспаления; раннее развитие репаративной регенерации эпителия, впоследствии затягивающееся из-за большого объема повреждения; повторное изъязвление зоны анастомоза за счет отхождения танталовых скрепок в поздние сроки; нарушения кровообращения, вызывающие дистрофические и некротические изменения мышечных волокон в краях анастомоза; попадание в рубец мышечных волокон, волнообразный край анастомоза, обрывы мышечных волокон, возникающие за счет сдавления и раздавливания скрепками тканей; неравномерность созревания соединительной ткани в рубце; отсутствие восстановления складчатости СО; неполная репаративная регенерация гладкомышечной ткани в рубце; широкий, грубый рубец. Развитие адаптивных изменений в зоне соустья, проявляющееся восстановлением непрерывности разрушенной мышечной пластинки СО, восстановлением складчатости СО и частичным восстановлением мышечной оболочки достигает полного объема только при компрессионном анастомозе.

В литературе есть попытки создания периодизации морфогенеза компрессионных анастомозов [6–7, 12]. При этом использован однотипный подход и выделены 3 этапа: 1-й – сдавление и адаптация тканей, завершающийся на 3–5 сутки; 2-й – начало восстановительных процессов и эпителизация в зоне соустья, продолжающийся до 14-х суток; 3-й – завершение формирования первичного рубца, специфическая дифференцировка эпителия и соединительной ткани. Р.В. Зиганшин с соавт. [7] проследили развитие восстановительных изменений в толстом кишечнике на протяжении 30 сут. и считают, что третий этап длится до этого срока. О.Б. Оспанов [5], изучая заживление тонкокишечных анастомозов в течение 90 сут., пришел к заключению, что этот процесс длится до 3 месяцев. Репаративная регенерация гладкомышечной ткани рассматривается в отрыве от процесса заживления и не учтена при описании восстановительного периода.

При изучении холецистодуоденоанастомозов, накладываемых с помощью компрессионных устройств [12], предложена периодизация восстановительного периода. 1-й период – до 7 сут. – преобладает острая воспалительная реакция, к концу периода воспаление имеет подострый характер, идут пролиферативные процессы. 2-й период – (7–30 сут.) доминирует пролиферативная реакция тканей над альтерацией и экссудацией. Идет эпителизация диастаза, формируется тонкий соединительно-тканый рубец. 3-й период (30–60 сут.) характеризуется гиперплазией мышечных оболочек 12-перстной кишки и желчного пузыря, уплотнением и истончением соединительной ткани рубца.

На основании изучения морфологической картины и данных литературы предлагаем **периодизацию морфогенеза толстокишечных анастомозов**. Выделены 4 периода, на протяжении которых в компрессионных, ручных и механических анастомозах развиваются типичные изменения.

Первый период характеризуется преобладанием воспалительных изменений. К концу этого периода воспаление переходит в подострое, начинается развитие регенераторных процессов. При компрессионном и механическом анастомозе этот период продолжается до 7-х суток. Нарушения кровообращения, дистрофия, воспалительная инфильтрация в эти сроки обусловлены сдавлением тканей компрессионным устройством и металлическими скрепками. При ручном анастомозе этот период затягивается до 14-х суток. Гнойно-деструктивные, дистрофические изменения и нарушения кровообращения обусловлены сдавлением соединяемых тканей лигатурами, проникновением микрофлоры в глубину анастомоза через диастаз СО и по лигатурным каналам. При компрессионном и механических анастомозах репаративная регенерация эпителия начинается в более ранние сроки – начиная с 5-х суток. Заживление идет за счет миграции пролиферирующего эпителия. Для миграции эпителия необходима высокая активность плазматических мембран и адгезия таких клеток с подле-

жащими структурами. Наиболее благоприятные условия миграции эпителия развиваются при компрессионном анастомозе, так как рассасывание воспалительного инфильтрата приводит к обнажению базальной мембраны, что способствует движению клеток эпителия [10]. Этот процесс резко затруднен при ручном анастомозе, т.к. сохранение воспалительного экссудата препятствует миграции эпителиальных клеток и закрытию зоны дефекта. Миграции мешают и расстройством микроциркуляции, которые особенно выражены при ручном и механическом анастомозах.

Второй период характеризуется развитием полной эпителизации язвенного дефекта, синхронным формированием первичного соединительно-тканного рубца в нижележащих слоях анастомоза. Пролиферация, созревание эпителия тесно связаны с соединительной тканью. Эпителиальный компонент системы более подвижен. Формирующаяся грануляционная ткань является специализированной подготовленной поверхностью, на которой и возможно развитие эпителия [13]. Эпителио-стромальные отношения развиваются параллельно только при заживлении компрессионных анастомозов. Поэтому при них происходит быстрая эпителизация, которая заканчивается на 14-е сутки. Ранняя эпителизация обусловлена меньшей выраженностью гнойного воспаления, ранним отторжением компрессионного устройства, включением иммунной системы в управление репаративной регенерацией.

При ручном и механическом анастомозах эпителио-стромальные отношения разобщаются, что ведет к росту сроков эпителизации. При ручном анастомозе полная эпителизация заканчивается на 21-е сутки, а при механическом, за счет образования большого язвенного дефекта, затягивается до 30 сут. Полноценная базальная мембрана в эпителии отсутствует, а рост и дифференцировка эпителиальных клеток нарушены [14]. Полное закрытие язвенного дефекта и прекращение поступления микрофлоры способствует дифференцировке эпителиальных клеток и развитию восстановительных процессов в подлежащих тканях. Новообразованный эпителиальный пласт незрел, крипты лежат непосредственно на подслизистой основе, их просветы кистообразно расширены, толщина эпителиального пласта ниже нормы. Со стороны СО участок анастомоза выявляется как углубление.

Формирующийся первичный соединительно-тканый рубец приобретает типичный Х-образный вид с разным направлением хода коллагеновых волокон. При компрессионном анастомозе в рубце развивается стандартный процесс созревания соединительной ткани, который завершается стабилизацией рубца. При ручном анастомозе сохранение воспалительных изменений, наличие микроабсцессов и гранул инородных тел вокруг шовных лигатур способствует нарушению процесса созревания соединительной ткани, нарушая последний его этап, способствуя избыточному склерозу в области анастомоза. Самый широкий рубец образуется при механическом сшивании тканей. Ширина рубца увеличивается за счет фрагментов мышечных волокон, затянутых в рубец при наложении скрепок. Вокруг них формируется грануляционная ткань, что увеличивает объем образующейся соединительной ткани и удлиняет сроки ее созревания. Формирующийся рубец имеет неровные края, обрывы мышечных волокон.

Третий период характеризуется продолжением дифференцировки в эпителиальном пласте, созреванием колоноцитов и бокаловидных клеток, восстановлением лимфо-плазматического слоя слизистой оболочки. Восстановление этого слоя важно для роста антибактериальной активности слизистой оболочки в зоне рубца [15]. Эти положительные изменения развиваются при заживлении компрессионных и механических анастомозов. При ручном анастомозе этот процесс не выявлен. При механических и ручных анастомозах за счет секвестрации лигатур и скрепочного материала в просвет кишки развиваются повторные изъязвления СО, поддерживающие пролиферацию клеток эпителия и задерживающие их дифференцировку. При ручном и механическом анастомозах выявлена деформация складок и компенсаторная гипертрофия СО вблизи зоны резекции. При компрессионном анастомозе в подслизистой, мышечной и серозной оболочках завершается неполная репаративная регенерация. За счет контракции и ремоделирования избыточных коллагеновых волокон [16] толщина рубца уменьшается. При компрессионном анастомозе рубец по линии стыка тонкий, зрелый; при механическом – он шире за счет входящих в его состав фрагментов мышечных волокон, подвергающихся атрофии. При ручном – он самый широкий. Сохранение широкого рубца при ручном анастомозе идет за счет нарушения нормального процесса созревания соединительной

ткани, исчезновения в ней стимула к прекращению роста из-за хронического продуктивного воспаления, что проявляется новообразованием соединительной ткани [17]. Соединительно-тканый рубец в подслизистой, мышечной и серозной оболочках имеет типичный X-образный вид. Коллагеновые волокна в нем длинные, в подслизистой и серозной оболочках они ориентированы продольно, а в мышечной оболочке поперечно.

Четвертый период начинается с 45-х сут. и продолжается до 90-х и более сут., характеризуясь развитием репаративной регенерации гладкомышечной ткани, что улучшает состояние соединительно-тканного рубца. Только при компрессионном анастомозе эти процессы достигают максимального развития. За счет восстановления мышечной пластинки слизистой оболочки происходит восстановление ее складчатости. За счет врастания в рубец мышечных тяжей соединительно-тканый рубец подвергается инволюции, истончается, что способствует частичному восстановлению мышечной оболочки. Вращение регенерировавших нервных волокон в рубец способствует улучшению его иннервации. При механическом анастомозе регенерация мышечной ткани слабее, чем при компрессионном. Восстановление складчатости СО не развивается, соединительно-тканый рубец остается широким, недостаточно прорастая мышечными волокнами. При ручном анастомозе объем репарации гладкомышечной ткани самый маленький, что проявляется тенденцией к восстановлению мышечной пластинки СО и незначительному прорастанию гладкомышечными клетками соединительно-тканного рубца в мышечной оболочке. Восстановительный период при заживлении толстокишечных анастомозов протекает однотипно. Различия имеются в степени выраженности и длительности воспалительных, регенераторных и склеротических изменений.

Образующееся соустье при компрессионных анастомозах обладает лучшими характеристиками: растяжимо, функционально полноценно, так как произошло не только анатомическое, но и частичное гистологическое восстановление строения стенки кишки. Травматизация тканей при наложении ручных анастомозов затягивает сроки восстановления за счет удлинения фазы воспалительных изменений. Сформированный рубец широкий, грубый, так как малый объем репаративной регенерации гладкомышечной ткани не способствует его истончению и повышению эластичности. Ручной анастомоз характеризуется восстановлением анатомической, но не гистологической целостности стенки кишки. Механический анастомоз занимает промежуточное место. Объем репаративной регенерации при нем меньше, чем при компрессионном анастомозе, а степень выраженности склеротических изменений меньше, чем при ручном. Сформированное соустье более эластично, но восстановления складчатости СО не происходит, и зона сращения, как и при ручном анастомозе, остается не совсем функционально полноценной.

Репаративная регенерация при заживлении компрессионных анастомозов полностью завершается в течение 3 месяцев с момента формирования. Это оптимальный срок при экспериментальном изучении морфогенеза анастомозов, т.к. малый срок наблюдения не позволяет изучить весь комплекс компенсаторных и адаптивных изменений при заживлении анастомозов. Динамика и сроки развития репаративных процессов при формировании компрессионных анастомозов могут быть взяты за критерий выраженности и длительности восстановительного периода. При изучении ручных и механических анастомозов отклонения в сроках развития и выраженности восстановительных процессов рассматриваются как особенности морфогенеза этих анастомозов.

Литература

1. Буянов В.М. и др. // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 13–18.
2. Власов А.П. Кишечный шов в условиях нарушенного кровоснабжения. Дис... докт. мед. наук. – Саратов, 1991. – 340 с.
3. Vignali A. et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1997. – № 2. – Р. 185.
4. Кечеруков А.И. Разработка и применение компрессионных и дистракционных устройств из TiNi в хирургии прямой и ободочной кишки. Дис... докт. мед. наук. – Томск, 1998. – 578 с.
5. Оспанов О.Б. // Хирургия. – № 2. – 1999. – С.39–43.
6. Зиганшин Р.В. и др. // Хирургия. – 1990. – № 8. – С. 115–120.
7. Зиганшин Р.В. и др. // Хирургия. – 1995. – № 4. – С. 60–63.
8. Крючков И.М. Компрессионный анастомоз толстой кишки имплантатами с «памятью» формы. Дис... канд. мед. наук. – Тюмень, 1992. – 189 с.

9. Канишин Н.Н., Василенко Р.А. // Актуальные проблемы колопроктологии: мат. конф. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 234–235.

10. *Общая патология человека* / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. – Т. 2. – М.: Медицина, 1990. – 415 с.

11. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций* / Под ред. Д.С. Саркисова. – М., 1987. – 446 с.

12. Гиберт Б.К. Разработка и применение имплантатов с «памятью» формы в билиодигестивной хирургии. Дис... докт. мед. наук. – Томск, 1995. – 403 с.

13. Потехин П.П., Пауков В.С. // Арх. пат. – 1997. – №2. – С. 68.

14. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединит. ткань. – М., 1981.

15. Чернов И.А. Разработка и применение способа формирования компрессионного терминального толстокишечного анастомоза: Дис... канд. мед. наук. – Тюмень, 2004. – 151 с.

16. Хэм. Кормак Д. Гистология. – Т.3. – М.: Мир, 1983. – 393 с.

17. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н. // Арх. пат. – 1977. – №2. – С. 70–80.

MORPHOGENESIS OF LARGE INTESTINE END-TO-END ANASTOMOSIS

F.SH. ALIEV, A.I. KECHEKOV, A.M. LUNTOVSKIY, O.A. MOLOKOVA, I.A. CHERNOV, U.B. CHINAROV

Summary

The peculiarities of healing of handmade compressive and mechanical large intestine anastomosis were studied. Morphological peculiarities of each kind of suture were found out. 4 periods of morphogenesis of large intestine anastomosis were singled out. Disorders in dynamics, regenerative processes' manifestation were marked.

Key words: large intestine anastomosis, morphogenesis



Молокова Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ТГМА. Автор 62 работ.



Алиев Фуад Шамилович, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ТГМА. Автор более 100 научных статей, соавтор 2 монографий, имеет 1 патент на изобретение.



Кечеруков Аламет Ибрагимович, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии. Автор более 300 статей, соавтор 5 монографий, имеет 5 патентов на изобретения.



Чернов Игорь Алексеевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ТГМА. Автор 50 публикаций, имеет 1 патент на изобретение, 5 приоритетных справок.

УДК 615.015.21

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ДЕТЕРМИНИСТСКИМИ И ХАОТИЧЕСКИМИ ПОДХОДАМИ В МОДЕЛИРОВАНИИ СИНЕРГИЗМА И УСТОЙЧИВОСТИ РАБОТЫ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

О.А. ВЕДЯСОВА, В.М. ЕСЬКОВ, Р.Н. ЖИВОГЛЯД, Т.В. ЗУЕВСКАЯ, Ю.М. ПОПОВ*

Описание и моделирование медико-биологических процессов часто ведут в рамках детерминистских подходов. Реально процессы имеют стохастический характер, когда оперируют функцией распределения и ее параметрами, и тогда детерминистские модели уже представляют динамику реальных биологических динамических систем (БДС) через изменение средних значений параметров стохастических процессов (моды, медианы и др.). Мы часто наблюдали режимы БДС, классифицирующиеся как артефакты (выходят за пределы 3σ) и их просто отбрасывали. Такое может быть, если предположим существование БДС в условиях их пребывания в аттракторах хаотических состояний. Тогда в хаосе (даже в аттракторе) всегда найдется место артефактам и отклонению (для одной и той же БДС). В рамках этого

* СурГУ, Сургут, ХМАО, Тюменская обл.

подхода возникает вопрос о соотношении между хаотическим и стохастическим подходом в описании БДС. Любой процесс в живой природе может иметь стохастический характер (в рамках индивидуума). Но при популяционном подходе на коротких интервалах времени возможность (но не вероятность!) развития непредсказуемой динамики весьма невелика. Вопрос соотношения между детерминистскими и хаотическими подходами в описании БДС остается открытым. Соотношение между детерминистскими, стохастическими и хаотическими подходами в изучении живого уточняется и детализируется. При этом особенностью живого является его неповторимость. И хотя многие пользуются статистическими методами (усредняя показатели работы органов и функциональных систем организма (ФСО) человека в норме и патологии), это очень искусственно. Каждый организм единичен и неповторим в силу его онтогенеза и характеристик среды обитания. В этой связи приведем пример (как характерный пример условий существования БДС) работы нейронных сетей мозга, когда 15 (по ряду данных и 100) миллиардов нервных клеток с тысячами синапсов образуют картину цепи возбуждения в данный момент времени и в жизни организма в целом. При этом вряд ли можно утверждать об одинаковости систем управления любым двигательным актом (чесанием, зеванием и т.п.) у однояйцовых близнецов или клонов. Каждый организм это делает неповторимо. В этой связи любая система организации таких БДС, их управление является черным ящиком, структура которого может изучаться неограниченно долго.

Поэтому для кажущихся (кажущихся) одинаковых процессов (рефлексов, обучения, поведения в однотипных ситуациях и даже при одинаковой патологии) мы всегда должны иметь в виду, что это все-таки единичные, случайные и неповторимые в принципе процессы. Даже если это делает один и тот же человек через малые промежутки времени! Это принципиальная аксиома познания живой природы. Из нее следует, что все наблюдаемое – это хаотический процесс, который в первом приближении можно рассматривать как детерминированный хаос (с учетом возможности его воспроизведения и повторения). Но поскольку всеми этими процессами управляет ЦНС, а работа мозга (т.е. 100 млрд. клеток) неповторима (по структуре возбуждений, с учетом их отмирания и др. свойств, которые характерны для любой нейросети), то и любой акт организма (движение, рост, старение, восприятие и т.п.) – это тоже единичные и случайные процессы. Любой процесс в живой природе – это хаотический процесс вблизи аттракторов его реализации (т.е. принцип устойчивого неравновесия Э.Бауэра). Мы обучаем ребенка, потом и взрослого и добиваемся повторения (адекватности) его реакции на схожие ситуации (в обществе, быту, в экспериментах и т.д.). Но каждое такое воспроизведение – это новый процесс. Это все рассматривается как движения вблизи аттракторов в ряде областей фазового пространства состояний. А последние – хаотические по сути, т.к. при этом может меняться m -размерность пространства и фазовые координаты, что обусловлено всей логикой познания. Познание усложняет образ объекта, множит число координат фазового пространства состояний. Познание бесконечно, и число координат фазового пространства состояний (например, ФСО) тоже неограниченно. Размерность фазового пространства m меняется произвольно за счет внутренней перестройки [1–4].

Например, если человек находится на Земле, то на его кардио-респираторную систему (КРС) или нервно-мышечную систему (НМС) действуют одни факторы внешней среды, а если на другой планете (в другой солнечной системе / галактике), то физические факторы среды могут быть иными (иные гравитационные, магнитные, физические поля и излучения). При этом реакции ФСО изменяются (вопреки его эволюции и появляясь др. фазовые координаты). Все это подтверждает хаотичный характер не только состояний ФСО, но и хаос в фазовом пространстве состояний. Это – принципиальный подход в оценке биосистем, т.к., меняя размерность фазового пространства и смысл фазовых координат, мы изменяем и науку об объекте (ФСО, фазатоне мозга – ФМ, КРС, НМС и т.д.). Важно понимать, что жизнь человека, всего социума (вида *Homo sapiens*), всей биосферы Земли и Вселенной – это единичное и хаотическое явление, в котором существуют аттракторы, описывающие эти движения. Эти аттракторы изучаем на коротких промежутках времени (длительность жизни человека, страны, социумов). Это все невоспроизводимо в принципе. Существует подобие (это животное подобно другому, а вместе они образуют подобную группу), но

само это понятие требует уточнений в рамках математического, кибернетического подхода. Можно воспроизводить движения в фазовом пространстве состояний вблизи аттракторов и частично (на коротких промежутках времени и пространства) управлять процессами вблизи аттракторов (этим и занимается медицина), но давать 100% гарантии развития событий хотя бы в стохастическом варианте – это уже сомнительно для живой природы. Для больших интервалов времени хаос детерминирован утверждением: «завтра может не наступить» (для человека, страны, Земли).

Одновременно важно и понимать, что стохастичность в живой природе имеет хаотичный характер. В этом смысле повторить любой эксперимент или наблюдение невозможно. Отдельный человек постоянно меняется (он живет, стареет, болеет и т.д.) отчего его ФСО тоже постоянно меняются. Поэтому, даже если воспроизводить одинаковые условия эксперимента (наблюдения), повторяя одинаковый стимул (вводить одинаковый препарат и т.п.), реакция его систем регуляции БДС будет различной. ФСО постоянно перестраиваются даже без внешних воздействий. При этом некоторые фазовые координаты ФСО могут уходить в область патологий на короткие промежутки времени. Но аттрактор состояния «норма» поддерживается в области пространства состояний (за счет других компенсаторных реакций). В рамках стохастического подхода можно сказать, что для наблюдаемой ранее в эксперименте выборке имелись такие-то параметры функции распределения (частоты, моды, медианы, дисперсии). При задании таких-то управляющих воздействий аттрактор поведения систем регуляции функций организма (ФСО, ФМ и т.д.) будет вести себя так-то и т.п. Всегда возможно иное (непредсказуемое) развитие событий. Таково фактически на сегодня состояние медицины и экспериментальной биологии в рамках стохастического и хаотического подходов.

В действительности мы работаем со следами БДС (ФСО, ФМ и др.). Что же с этими системами будет происходить далее – не можем предсказать в принципе! Объясняется это феноменом – БДС может погибнуть по неизвестным причинам (внезапная смерть, например), а вероятность этого непредсказуема (опыт такой для данного организма повторить нельзя, т.к. это уже будет другой организм) и о частоте события здесь тоже говорить неуместно. Эти предположения делаем для динамических процессов, когда вектор состояния совершает движение в фазовом пространстве состояний [1–4]. Даже внешне стационарные режимы (СР) различных БДС (ФСО, ФМ и др.), испытывают дрейф от исходных характеристик СР самопроизвольно или под действием внешних факторов среды. Это открытие (а оно было зарегистрировано именно как открытие) усиливает подход к БДС с позиций теории хаоса и аттракторного поведения всех систем регуляции жизненных функций организма человека и животных.

Тогда становится очень важной диагностика уровней иерархии в системах управления БДС и выделение верхних уровней, определяющих динамику таких систем, влияющих на координаты фазового пространства, определяют динамику БДС. От них может зависеть жизнь или смерть организма. Другие же параметры могут быть не столь важны, и их системы управления являются соподчиненными верхним иерархам. Для организма человека всегда имеется верхний уровень иерархии в системах управления ФСО – ЦНС, которая образует иерархическую систему управления со стороны ФМ тремя основными системными комплексами (нейромоторным, нейротрансмиттерным и вегетативной нервной системой – ВНС – нейровегетативный системный комплекс). Именно эти системные комплексы обеспечивают гомеостаз и выход из патологических режимов. Любой из этих системных комплексов может влиять на состояние 2-х других и ФМ в целом. Отсюда вытекает перспектива лечить не симптомы болезни, а управлять гомеостазом и динамикой процесса выздоровления.

Благотворно влияет на ФСО общее психофункциональное состояние, если оно носит симпатикотонический, адренергический характер, на динамику выздоровления. Фазическое состояние ФМ повышает сопротивляемость организма ко заболеваниям. А парасимпатикотония (тоническое состояние ФМ) способствует развитию патологии (или провокации) болезни [1–5].

Работы научной школы проф. Еськова В.М., коллектива лабораторий биоклиники и биофизиологии сложных систем при СурГУ посвящены такому подходу в аспекте изучения ряда патологических процессов и являются продолжением работ профессора В.В. Скупченко в области неврологии и ряда др. видов заболеваний, которые тесно связаны с системным состо-

анием организма человека и основных ФСО (КРС и НМС ФСО). При этом работа этих ФСО рассматривается в рамках фазотонной теории мозга (ФТМ), а сам мозг – как компартментно-кластерный иерархический объект со многими степенями свободы.

В рамках этого компартментно-кластерного подхода (ККП) и разрабатываемой сейчас компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ) можно описывать работу мозга, как детерминистского (по средним параметрам) и хаотического объекта.

При этом анализируются области флуктуаций и фазового пространства состояний, где находятся аттракторы состояний (норма или патология). Особенности функционирования ФСО человека – КРС и системе регуляции дыхания (СРД) – на уровне управления ритмической деятельностью респираторных нейронных сетей (РНС) продолговатого мозга млекопитающих посвящены работы [1–4]. В рамках детерминистско-хаотического подхода и ККТБ изучаются вопросы синергизма и устойчивости РНС к внешним воздействиям (электрическая стимуляция афферентов и внутрибульбарных структур, микроинъекции физиологически активных веществ, изменяющих состояние РНС, др. физические или химические влияния).

В рамках ККТБ исходно нивелируются свойства элементов БДС (дыхательных нейронов РНС), объединяемых в блоки (компарменты), изучающиеся по их функциям (а не свойствам). Именно такой подход развит в синергетике, его пропагандирует Г. Хакен [6]. Изучая функции блоков и иерархических систем, мы исходно постулируем невозможность идентификации параметров и свойств отдельных элементов, невозможность познания всего этого (свойств и функций отдельных элементов РНС, ФСО, любых БДС). Такой агностицизм очень важен для понимания общих принципов работы многих сложноорганизованных БДС, и он используется в физике (понятие идеального газа, твердого тела и т.д.), где объекты более стандартизированы, повторяемы и в принципе доступны к детерминистскому описанию. Но такой детализации никто не делает в термодинамике, квантовой и статистической физике, физике твердого тела и т.д.

Выводы. Используя понятия средних величин, можем описать динамику БДС в рамках детерминистских моделей (дифференциальными, интегро-дифференциальными уравнениями и т.д.). Ныне имеет место момент перехода от традиционно детерминистского описания нормы и патологии к синергетическому, хаотическому их описанию. Чем это закончится – покажет время.

Литература

1. Еськов В.М. Введение в компартментную теорию респираторных нейронных сетей. – М.: Наука, 1994. – 164 с.
2. Еськов В.М. Компартментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС): Монография. – Ч.1. – Самара, 2003. – 198 с.
3. Еськов В.М. и др. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. – Часть IV. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2003. – 203 с.
4. Еськов В.М. и др. Экологические факторы ХМАО: Часть II. – Самара: Офорт, 2004. – 172 с.
5. Скупченко В.В., Миллюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание. – Самара: СамГУ, 1994. – 256 с.
6. Хакен Г. Принципы работы головного мозга. – М.: ПЕР СЭ, 2001. – 351 с.

RELATION BETWEEN DETERMINISTIC AND CHAOTIC APPROACHES TO SYNERGISM AND STABILITY STATE MODELING OF MAMMAL RESPIRATORY CENTRE

O.A. VEDYASOVA, V.M. ES'KOV, R.N. ZHIVOGLYAD, T.V. ZUEVSKAYA, YU.M. POPOV

Summary

Identification of synergism and interval of respiratory neuron network (RNN) stability was discussed according to deterministic and chaotic approaches. The criteria of biological stable stage was presented as well. Mathematical model of RNN according to compartmental cluster theory was presented too.

Key words: respiratory neuron network

УДК 615.811.2

ГИРУДОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ ГОМЕОСТАЗОМ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЯХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

И.Ю. ДОБРЫНИНА, В.М. ЕСЬКОВ, Р.Н. ЖИВОГЛЯД, Т.В.ЗУЕВСКАЯ*

Изучение адаптации организма к экофакторам Севера и особенности динамик патологических процессов в этих условиях составляет основу экологии человека и медицины в условиях северных регионов. Медицина должна учитывать специфику организма человека на Севере, которая проявляется в регуляции функциональных систем организма (ФСО) человека, в особом состоянии нейротрансмиттерных систем и нейровегетативного системного комплекса (вегетативной нервной системы – ВНС). Гипокинезия делает нейромоторный системный комплекс низкоэффективным для нормальной работы всех ФСО. Разработка подходов, доказавших бы единство в системах организации и управления нейромоторным, нейротрансмиттерным и нейровегетативным (ВНС) системными комплексами, базируется на современных методах анализа показателей ФСО в норме и при патологии [2–5].

У коренных жителей Севера преобладает тонус парасимпатической ВНС в регуляции функций (нормальное или пониженное АД, адекватность реакций сосудов кожи на гипертермию). У приезжего населения имеются колебания АД (гипертензия). Одновременно повышается уровень гормонов надпочечников на фоне снижения сахара в крови, учащаются случаи гипертрофии левого желудочка, легочной гипертензии. Кроме гипертензии сосудов большого круга кровообращения имеется и северная кардиоангиопатия, умеренная легочная гипервентиляция, ухудшение бронхиальной проходимости, снижаются количество лейкоцитов и иммунологическая реактивность организма [1]. Это характерно для тонической регуляции триады механизмов (нейромоторный, нейротрансмиттерный и нейровегетативный (ВНС) компоненты) [3–5]. Есть связь между парасимпатическим отделом ВНС с включением холинергического нейротрансмиттерного механизма и тонической моторной системой, а также между фазической моторной системой и симпатическим отделом ВНС с вовлечением катехоламинергического нейротрансмиттерного механизма [2–4]. Между тоническим моторно-вегетативным (ТМВ) системным комплексом и фазическим моторно-вегетативным (ФМВ) системным комплексом в физиологических условиях идет непрерывное нейродинамическое балансирование. Причина возникновения двигательных и вегетативных сбоев – нарушение сбалансированности ФМВ- и ТМВ-системных комплексов, что ведет к усилению патологических процессов.

С позиции современной теории фазотона мозга (ФМ) можно говорить о коррекции фазотона и о его влиянии на саногенез с помощью управляющих воздействий, в т.ч. и таких методов, как гирудотерапия. Дисбаланс нейромоторных (фазической и хорейской), а также нейромедиаторных (катехоламинергической и холинергической) систем приводит не только к дискинезиям, но и к вегетативным дисфункциям. И наоборот – когда вегетативные дисфункции ведут к нейромоторным и нейромедиаторным нарушениям. В этой связи уместно говорить о моторно-вегетативном гомеостазе, который обеспечивает гомеостаз организма [2–5].

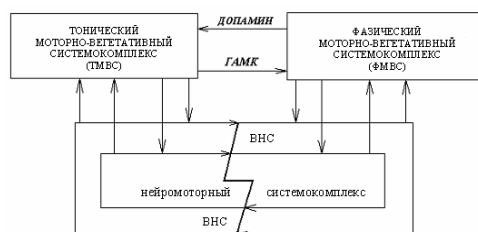
Подобные клинко-патофизиологические обобщения предполагают новую нейродинамическую модель структурно-функциональной организации системы моторно-вегетативной регуляции двигательных и др. функций человека. Здесь ТМВ-система выступает вкупе с парасимпатическим отделом ВНС, а ФМВ-система – с симпатическим отделом ВНС. Обе эти системы образуют иерархическую систему – фазотон, см. рис. 1.

Материал и методы обследования. Использование гирудотерапевтических управляющих воздействий на ФСО и ФМ с целью изменения показателей ФМ является основой настоящих исследований. При лечении пиявками сказывается перестроющее влияние на организм в целом посредством рефлекторных, сосудистых и гуморальных механизмов, морфологических, химических и биохимических изменений крови, что и обеспечивает регулирующее влияние на гомеостаз и положительную клиническую симптоматику. Методика гирудотерапии заключалась в прикладывании пиявок на проекцию больного органа и рефлек-

* СурГУ, Сургут, ХМАО, Тюменская обл.

согенные зоны. Всего на курс использовалось от 100 до 120 пиявок. Последние 2–3 сеанса проводились с целью коррекции общего гомеостаза, для чего пиявки накладывались на точки, увеличивающие биоэнергетические возможности организма.

Спектральный анализ колебательной структуры вариабельности сердечного ритма (ВСР) вели с помощью фотооптических датчиков и специализированного программного ЭВМ-комплекса. При спектральном анализе вычисляли спектральную плотность мощности (СПМ) ВСР, отражающая распределение по частоте мощности (колебательной активности) ВСР. При этом процесс рассматривается как стационарный случайный процесс (неизменность во времени дисперсии, среднего и т.п.). Обработка массивов кардиоинтервалов (кардиограмм) велась непараметрическим методом вычисления СПМ ВСР (метод Уэлча), с применением быстрого преобразования Фурье (БПФ). Рассчитывался и усреднялся набор спектров в получаемых на последовательно смешанных во времени коротких сегментах исходной последовательности ВСР. Так оценивалась СПМ ВСР, вели расчет СПМ для трех стандартных интервалов частот (0–0,04 Гц, 0,04–0,15 Гц, 0,15–0,5 Гц), изучали показатели симпатической (СИМ) и парасимпатической ВНС (ПАР), определяли индекс Баевского (ИНБ), и по соотношению спектральных характеристик двух полос поглощения – для оксигемоглобина (HbO) и гемоглобина – рассчитывали показатель уровня насыщения кислородом гемоглобина – SpO_2 .



1. Активация аэробного гликолиза	Активация анаэробного гликолиза
2. Стимуляция синтеза РНК	Ослабление синтеза РНК
3. Увеличение синтеза белка	Угнетение синтеза белков и углеводов
4. Активация генетического аппарата и митотической активности клеток	Угнетение генетического аппарата и митотической активности клеток
5. Ослабление иммунного ответа	Стимуляция иммунного ответа
6. Активация анаболических процессов	Активация катаболических процессов
7. Тропотрофный эффект	Эрготропный эффект
8. Увеличивает концентрацию K^+ в крови и его внутриклеточный транспорт	Увеличивает уровень Ca^{++} в крови и его внутриклеточный транспорт
9. Ослабляет коагуляцию крови	Активирует коагуляцию крови
10. Повышенные показатели активности ПАР и пониженные показатели СИМ	Повышенные показатели активности СИМ и пониженные показатели ПАР
11. Низкая степень синергизма в ФСО и БДС в целом	Высокая степень синергизма в ФСО и БДС в целом
12. Узкие интервалы устойчивости БДС организма, работа вблизи точек катастроф	Широкие интервалы устойчивости БДС организма

Рис. 1. Схема фазотонного нейродинамического механизма сомато-вегетативного регулирования по 12 кластерам на организменном уровне.

Такая комплексная методика позволила выяснить соотношение между основными показателями ФСО у одних и тех же обследуемых в зимнее и в осеннее время. Произвольные и непроизвольные движения исследовались на основе разработанного алгоритма анализа нормального или патологического изменения показателей треморограмм человека в условиях статических и динамических нагрузок, который обеспечивает с точностью 1–2% диагностику характерных гармоник тремора (около 10 Гц) и степень утомления мышц. При этом регистрируются количественные закономерности по различию амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) кинематограмм (КГ) произвольных и непроизвольных движений у разных возрастных групп учащихся в условиях покоя и при физических нагрузках. Идентифицированы различия показателей микродвижений испытуемых (в частности, больных с гинекологическими патологиями и алкогольной зависимостью (АЗ)) с применением 3-мерного фазового простран-

ва. Обследовано 1413 чел. по параметрам кардио-респираторной системы (КРС), из них 306 с гинекологическими патологиями.

Результаты исследований. В условиях Севера РФ установлен сдвиг показателей ВНС в сторону ПАР-регуляции. В зимний период у обследуемых лиц, регулярно не занимающихся спортом, только 8–9% обследованных имеет несколько выраженные показатели активности СИМ-ВНС. Остальные лица – парасимпатотоники. У ряда лиц имеется выраженное снижение тонуса периферических сосудов (вазострикция, пульс на фалангах пальцев не регистрируется фотооптическими датчиками).

Все измеряемые показатели характеризуют КРС для ряда лиц, как критические, а для основной массы – как адаптационные, но с отклонением от средневропейской нормы. Ситуация усугубляется высоким показателем уровня HbO. Основная масса обследуемых уложилась в интервал $99 \pm 0,9\%$. Это означает отсутствие компенсаторных реакций со стороны КРС на любые физические нагрузки или стресс (например, на психологические нагрузки). В норме HbO равен $93 \pm 2,3\%$ (среднеевропейский показатель). Для такого человека стресс или физическая нагрузка поднимает HbO до 98–99%, и это рассматривается как компенсаторная реакция. Северным пациентам уже нечем компенсировать такие внешние воздействия, т.к. они уже имеют этот уровень.

Показатели состояния нервно-мышечной системы (НМС) у северян также вызывают тревогу. Обследования по этим показателям 3134 молодых людей (учащиеся, студенты) показали повышенный процент лиц с 10-герцевым компонентом в спектрограмме непроизвольного тремора. А результаты теплинговых обследований выявили значительную вариативность моды, медианы, доверительного интервала теппинга (по амплитуде произвольных колебаний и по частоте). Тревогу за состояние ФСО вызывают данные по обследованию КРС для выявления степени синергизма. Обследования молодежи с малыми сроками проживания на Севере и лиц старше 40 лет с длительным пребыванием) показали различия в параметрах синергизма по реакциям систем регуляции КРС на резкие перепады температур.

Для оценки эффективности гирудотерапии гинекологических заболеваний проанализированы итоги лечения 2-х групп больных. После гирудотерапии болевой синдром в 1-й группе устранен в 100% случаев. В контроле (при более интенсивной противовоспалительной терапии) он сохранялся у больных в 50% случаев. Проведение гирудотерапии хорошо влияло на функцию смежных органов, на ЖКТ. Позитивный эффект гирудотерапии подтверждается данными об анальгезирующем и противовоспалительном действии пиявок. Пиявочный секрет седативно влияет на организм в целом, корректируя работу всех ФСО без побочных эффектов в отличие от медикаментозной и гормональной терапии. Больные имели хорошее самочувствие в период лечения и после окончания, аллергических реакций не было.

В контроле не было явлений лейкоцитопении при всех заболеваниях, а при хроническом сальпингоофорите достаточно выражен лейкоцитоз как до, так и после лечения. Эффективность лечения изучали по показателям состояния ФСО, показателям гемограмм, гемостазиограмм и гемомикроциркуляции.

Установлено, что изменение параметров периферической крови, наступившее после гирудотерапии и противовоспалительной терапии касалось количественного состава клеток крови. Снижалось после гирудотерапии количество лейкоцитов, лимфоцитов. Наблюдались изменения в направлении нормализации моноцитарного звена клеток крови. Увеличилось абсолютное количество гранулоцитов, особенно палочкоядерных нейтрофилов, количество эритроцитов выросло у всех больных 1-й группы. Такие показатели свидетельствуют о постепенном сдвиге показателей ФМ из тонической области в фазическую. Это же и подтвердилось показателями СИМ и ПАР у наблюдаемых больных. Существенно, что первоначально (при первых сеансах гирудотерапии) наблюдался устойчивый сдвиг у всех больных в область тонического состояния ФМ и ФСО. С ростом дозы и длительности гирудотерапии это отклонение в область Т (рис.2) усиливается и происходят колебания систем регуляции гомеостаза, в частности ФМ. По мере усиления колебаний все системы регуляции начинают выходить из состояния псевдонормы (PN – на рис. 3), а сама эта устойчивая область (при хронических формах исследуемых гинекологических заболеваниях) PN начинает смещаться вправо и вверх (рис.3), т.е. постепенно приближается к обычной нормальной области состояний N человека. Положение послед-

ней на фазовой плоскости (в фазовом пространстве) существенно зависит от типа работы ФМ, т.е. систем управления гомеостазом.

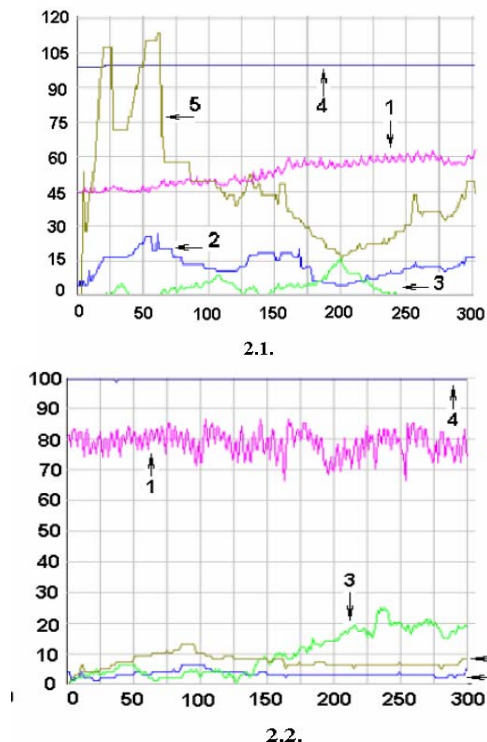


Рис.2. Характерный пример динамики изменения показателей ФСО (КРС) под действием гирудотерапии у больной эндометриозом В. На рис. 2.1. до воздействия: (2) – СИМ – 14 у.е., (3) – ПАП – 3 у.е., (4) – SpO2 – 98%, (1) – РГ – 540, (5) – ИНБ – 480 у.е. На рис. 2.2. после воздействия: (2) – СИМ – 4 у.е., (3) – ПАП – 11 у.е., (4) – SpO2 – 99%, (1) – РГ – 810, (5) – ИНБ – 80 у.е., что говорит о переходе из F в область T (рис.3)

В группе сравнения показатели крови и ФСО не изменились при лечении. Снижение гемоглобина шло без патологической нагрузки, т.к. цветной показатель был в пределах нормы из-за кровопотери от гирудотерапии. Показатели ФСО почти не менялись под влиянием антибиотиков и фармпрепаратов. Лечение пиявками нормализует общеклинические и гемостазиологические показатели крови – идет сдвиг из области тонического состояния ФСО в область фазического состояния.

В рамках кибернетического подхода гирудотерапия выступает управляющей внешней фактор, создает раскочку ФМ и ФСО и возвращает показатели ФМ и ФСО к среднестатистической норме N. Добавки фармпрепаратов усиливают эффект. Использование их без гирудотерапии часто приводит показатели ФСО опять в область PN, из которой выйти сложно.

В рамках медико-кибернетического подхода сказанное можно представить на фазовой плоскости. Действительно, пусть мы имеем две обобщенные координаты, описывающие вектор x состояния ФСО и гомеостаз в целом. Например, в качестве x_1 можно выбрать уровень фазического сухожильного рефлекса, а в качестве x_2 – уровень катехоламинов, который искусственно может изменяться под действием L-ДОПА (наком, мадопар, синемет) или угнетаться действием нейролептиков (которые индуцируют атетонидные, торсионно-дистонические гиперкинезы). Откладывая по вертикали значения x_1 , по горизонтали – x_2 , получим (рис. 3) картину: N – норма (пересечение двух областей), фазическая патология (F), тоническая патология (T), что согласуется со схемой. Положение центров областей T или F может смещаться (постоянный нейромоторно-вегетативный баланс). А это значит, что и область N может изменяться (по размерам), а ее центр тяжести – смещаться ближе к области T или F. При этом у человека может преобладать ТМВ- или ФМВ-гомеостаз. Изучение нейромоторного, нейровегетативного (ВНС) и нейромедиаторного гомеостаза позволяет описывать норму и формирование патологии. На базе этого предлагаем новую нейродинамическую модель структурно-функциональной организа-

ции системы моторно-вегетативной регуляции двигательных и др. функций. Внешние воздействия способны менять координаты ТП в фазовом пространстве или изменять динамику ФМ (рис. 3). При этом смещается центр тяжести любой из областей (F, N, T) и их границы (размеры), положение на фазовой плоскости. Организм делает с помощью ФМ движения в фазовом пространстве вблизи аттрактора (оптимального или не очень), обеспечивающего жизнедеятельность. Адаптация к экофакторам среды идет при переходе в область F, болезнь – в область T.

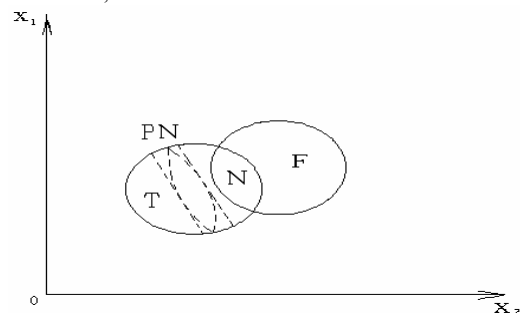


Рис. 3. Фазовый портрет связи уровня x_1 от уровня катехоламинов x_2

Это означает переход от доминирования показателей, характерных для левой половины рис. 3, к превалированию показателей правой половины рис. 3. Это касается показателей СИМ и ПАП ВНС, ИНБ и ЧСС, которые рассчитывались путем регистрации кардиоинтервалов (КИ), т.е. из данных ритмограммы (РГ). Пятый показатель относится к ВНС – это уровень SPO₂ и образования HbO в процентах, но он характеризует приспособительные экологические реакции в наших исследованиях (на Севере РФ это зависит от метеословий и времени года).

Выводы. Системный анализ показателей ФСО человека на Севере РФ выявил преобладание тонической фазы состояния ФМ над фазической, что ведет к снижению иммунных ответов, росту пролиферативного потенциала клеток, гипокоагуляции и осложненному протеканию гинекологических заболеваний, росту процента таких больных. Гирудотерапия, как целенаправленное лечебно-управляющее воздействие на ФСО человека, позволяет сократить применение антибиотиков и др. антибактериальных препаратов при лечении гинекологических заболеваний.

Литература

1. Авцын А.П. и др. Патология человека на Севере.– М.: Медицина, 1985.– 205 с.
2. Еськов В.М. Компартментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС): Монография. – Ч.1.– Самара: Офорт, 2003.– 198 с.
3. Еськов В.М., Живогляд Р.Н. Фазатон // ВНМТ.– 2004.– №4.– С. 5–9.
4. Хадарцев А.А. и др. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине.– Часть IV.– Тула: ТулГУ, 2003.– 203 с.
5. Хадарцев А.А. и др. Теория и практика восстановительной медицины: Монография.– Т. 1.– Тула – Москва, 2004.– 248 с.

HIRUDOTHERAPEUTICAL CONTROL OF A HUMAN ORGANISM STATE WITH A GINECOLOGY PATHOLOGICAL PROCESS UNDER NORTH CONDITIONS

I.Y. DOBRYNINA, V.M. ESKOV, R.N. ZHIVOGLYAD, T.V. ZUEVSKAJA

Summary

The global phazoton brain theory and its application to pathological processes of a human organism was investigated. Different examples of women diseases on the North was presented according to such a global theory.

Key words: hirudotherapeutical control, phazoton

УДК 616-089.843

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ
КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ НА-
РУШЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

В.Ф. АГАФОННИКОВ, В.Э. ГЮНТЕР, Г.Ц. ДАМБАЕВ, Л.В. ЗАГРЕБИН,
Е.С. СМОЛЯНИНОВ, И.А. ХЛУСОВ, Н.В. ЧЕРДЫНЦЕВА *

Клеточная и тканевая трансплантация рассматривается как перспективный метод лечения широкого спектра патологии [11], включая онкологические и онкогематологические заболевания [16]. Совершенствуются методы компенсации диабета I и II типов посредством трансплантации островковой части аллогенной и ксеногенной поджелудочной железы [17]. Тем не менее, имеются проблемы клеточной терапии (строгий отбор пациентов, иммунные реакции хозяина, расселение трансплантированных клеток в организме, быстрая их утилизация, краткосрочный эффект лечения), которые можно минимизировать путем применения носителей-инкубаторов (scaffold) для клеточного материала. Они позволяют ставить вопрос о возможности создания, выращивания и имплантации искусственных органов, пролонгации терапевтических эффектов трансплантированных клеток.

Последний (6-й) мировой конгресс по биоматериалам (США, 2000 г.) обозначил направления поиска материалов для конструирования scaffold: полимеры, керамику, металлы. В практике Томских лечебных учреждений уже 20 лет активно используется никелид титана (TiNi), обладающий нужными физико-химическими и биомедицинскими свойствами [14], делающими его «невидимым» для гомеостатических систем организма. Представляет интерес экспериментальное и клиническое тестирование пористого никелида титана (ПНТ) как носителя для гибридных имплантатов и искусственных органов.

Материал и методы исследования. Работа носила комплексный характер и выполнялась в клинике (диабетические и раковые больные) и эксперименте (культивирование *ex vivo* и *in vivo*). В экспериментальной части исследований клетки костного мозга вымывали из бедренной кости мышей СВА/СаЛас препаративной средой RPMI-1640 с 5% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС), разводили полной культуральной средой (без гидрокортизона) до требуемой концентрации жизнеспособных нуклеаров. Затем во взвесь миелокариоцитов помещали кубик ПНТ. Через 24 часа ПНТ переносили в другие пробирки, определяли число засеянных в него клеток и выращивали в течение 6 недель при 37° С и 5% CO₂ в культуральной среде следующего состава: 12,5% ЭТС, 12,5% лошадиной сыворотки, 300 мг/л L-глутамин, 2,5×10⁻⁵ М 2-меркаптоэтанол, 10⁻⁶ гидрокортизона гемисукцината и 75% RPMI-1640. Каждую неделю меняли половину среды (1 мл). Считали число ядросодержащих и жизнеспособных миелокариоцитов в культуральной среде, оценивали морфологию клеток. Количество коммитированных прекурсоров грануломоноцитопоза (КОЕ-ГМ) и гранулоцитопоза (КОЕ-Г) в жидкой фазе определяли методом колониеобразования в метилцеллюлозной культуре ткани при клонировании миелокариоцитов в течение 7 суток. В качестве стимуляторов роста применяли супернатант стимулированных ФГА спленоцитов мыши (10%) с рекомбинантным Г-КСФ человека (6 нг/мл).

Искусственную эмбриональную печень человека создавали *in vitro* путем высевания фетальных клеток 11-й недели гестации в конечной концентрации 20×10⁶ на 1 пластину из ПНТ. Под эфирным наркозом по одному искусственному органу имплантировали каждой из 20-ти 3-месячных мышей линии AKR/JY. 20 животных составляли контроль. Через 4 дня после операции трансплантации и на 4, 5, 7 и 9-й месяцы у мышей изучали состояние системы крови (костный мозг, периферическая кровь, тимус, селезенка), что требовалось для определения эффективности работы имплантатов и причин гибели животных.

В клинике проводили субъективную и объективную (система крови, иммунный статус, направленность основного процесса) оценку состояния лиц с сахарным диабетом I (СД-I – 14 чел.) и II типов (СД-II – 12 чел.) и 10 онкологических и 3 онкогематологических больных до и в сроки от 1 недели до 6 мес.) после введения гибридных имплантатов, созданных засеиванием ПНТ аутологичными, ксеногенными (свинными) и/или эмбриональными клетками с последующим 24-часовым прекультивированием

in vitro в среде RPMI-1640, содержащей 5–10% ЭТС или гомологичной сыворотки крови пациента. Панель гибридных имплантатов (ПГИ) – продукт ноу-хау, разрешенный к применению приказом МЗ РФ (протокол Комитета по новой медицинской технике №11 от 23.12.1999). Имплантацию вели через троакар в прямую мышцу живота под местной анестезией. Статистическую обработку вели по t-критерию Стьюдента и T-критерию Вилкоксона. Интегральный показатель снижения либо роста суммы изучаемых величин относительно исходных, вычисляли по [4].

Результаты исследования. Т.к. гибридные имплантаты предполагают комбинацию биоматериала(ов) и живых клеток для длительного нахождения в организме [2], на 1-м этапе изучили влияние ПНТ на жизнедеятельность клеток *ex vivo* и *in vivo*. Длительное культивирование клеток костного мозга по модели, предложенной М. Dexter [13], оказалось удобным для изучения. Через 6 недель инкубации на ПНТ *in vitro* доля выживших клеток костного мозга, продуцируемых из ячеек носителя в жидкую среду, равнялась 58–82%, соответствуя цифрам 1-й недели инкубации. При этом культура ряда клеток на ПНТ приобретала свойства, сближающие ее с нативной тканью. Молодые (близкие к стволовым) клетки (клетки-предшественники гранулоцитопоза и грануломоноцитопоза, КОЕ-Г, ГМ) находятся внутри пор и плохо выходят наружу (т.н. костномозговой барьер).

Затем изучали поведение гибридных имплантатов (ПНТ+фетальные гепатоциты человека) в организме мышей AKR/JY и реакция животных, страдающих спонтанной Т-клеточной лимфомой, на имплантацию. Лимфома имеет свойства и гематосаркомы, и солидной опухоли, что удобно для аппроксимации полученных данных в онкопрактику. Имплантат успешно приживается, т.к. за исключением начального нейтрофильного лейкоцитоза из-за реакции стресса на оперативное вмешательство, в следующие 3 месяца заметных колебаний лейкоцитарной формулы не было. Через 3–4 недели после введения в организм искусственная печень человека начинала работать, что подтверждает 3-кратный рост уровня эритроцитов с фетальным гемоглобином, происходящих из эритроидных прекурсоров фетальной печени [15], в норме почти не встречающихся у взрослых мышей [12]. Положительные эффекты: постимплантационная активация эритрона реципиентов, проявившаяся в росте (на 274%, P<0,05) числа ретикулоцитов в крови; спад 26% активности опухолевого процесса вследствие, видимо, развития реакции трансплантата против опухоли. Развитие в 33% случаев реакции трансплантата против хозяина (РТПХ) надо детально исследовать.

Иммунологический конфликт говорит о вызревании фетальных ксеногенных клеток, слабо экспрессирующих антигены главного комплекса гистосовместимости, в зрелую иммуногенную ткань. Зафиксированный уровень РТПХ при огромном объеме пересаженного мышам клеточного материала считается умеренным из-за иммуноизолирующих барьерных свойств ПНТ.

Экспериментальный блок исследований показал, что в системах *in vitro* и *in vivo* ряд клеток, пересаженных на ПНТ, активно созревает и формирует единую тканевую структуру. Это позволяет гибридные имплантаты, имеющие ПНТ в качестве носителя, перевести в разряд гибридных искусственных органов [2] для временной либо постоянной замены утраченной функции природного прототипа. Трансплантация ряда клеток выполняет пластическую функцию строительного материала для клеток организма-реципиента. Введение клеток на scaffold из ПНТ позволяет трансплантату сформировать собственное микроокружение, защищаться от иммунных клеток хозяина (и опосредованно активировать их), обмениваться информацией, брать на себя утраченные либо сниженные функции хозяина – т.е. вести себя как полноценный орган для заместительной терапии.

Механизмы заместительной терапии путем имплантации гибридных искусственных органов (ИГИО) с разной композицией клеток изучались у лиц с СД-I и СД-II. СД сопровождается у людей и животных угнетением процессов неспецифической резистентности организма, развитием вторичного иммунодефицитного состояния, связанного с нарушением реакций клеточного иммунитета. Это ведет к инфекционным осложнениям, включая туберкулез, сепсис, гангрену, кожные инфекции и др. [7]. При СД I типа добавляется аутоиммунный компонент, связанный с активацией (CD25-маркер) Т-хелперов и/или снижением количества Т-супрессоров [7]. ИГИО на ПНТ пациентам с СД-I давала системный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся оптимизацией и ростом индексов иммунограммы.

* Сибирский государственный медицинский университет

У больных СД-II с осложнениями (гангрена нижних конечностей, ретинопатии и др.), ИГИО явно действовало на иммунный статус: 2-кратно уменьшилось число лиц с пониженным иммунитетом. Длительная терапия включала еще УЗ-деструкцию омертвевших тканей, эндогенный электрофорез ионами Zn и Sr, диету, что предотвратило ампутацию конечностей, снизило дозы или позволило отменить инсулин, облегчило состояние больных.

Кроме иммуномодулирующего эффекта, в основе метода коррекции лежит снижение свободно-радикальных и гипоксических процессов. Механизм защиты клеток и маркером перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются сульфидильные (SH) группы эритроцитов, сниженные у лиц с СД [7]. SH-группам и глутатиону, на который приходится 90% всех SH-групп, принадлежит важная роль в газотранспортной функции эритроцитов, в сохранении энергетики клетки, а ферментов – от инактивации, гемоглобина и др. белков – от окислительного денатурирования, мембран – от воздействия перекисей [8]. Это интегральный показатель направленности окислительно-восстановительных, ана- и катаболических и дезинтоксикационных реакций организма. Восстановление уровня SH-групп у лиц с СД после ИГИО – маркер снижения гипоксии тканей и интоксикации организма. Рост числа SH-групп в эритроцитах периферической крови (до уровня здоровых людей), обусловленный ретикулоцитарной реакцией костного мозга на имплантацию, был одним из механизмов защиты тканей от ПОЛ. Ретикулоциты (молодые эритроциты) имеют высокое содержание субстрата [8]. При инсулинотерапии СД нормализация клеточных функций наступает не ранее 3–4 нед. от начала лечения из-за смены дефектных пулов на полноценные клетки [7]. В случае ИГИО эффект проявляется именно в эти сроки и идет на фоне активной апоптотической гибели лейкоцитов периферической крови.

Одним из наиболее старых и вновь возрождающихся методов лечения злокачественных опухолей является биотерапия путем активизации естественных защитных механизмов или введения естественных полимерных молекул (цитокинов) [5]. Принципы биотерапии имеют место в случае ИГИО на ПНТ, обладающих при экспериментальном злокачественном росте противоопухолевым, иммуномодулирующим и адаптогенным эффектами [3]; определялась возможность новой техники активной неспецифической иммунотерапии лиц с неоперабельными опухолями или резистентными к радио- и химиотерапии. Группа включала 10 чел. с солидными опухолями IV стадии (поджелудочная железа, кишечник, легкое и бронхи, яичник, голова – шея) и 3 онкогематологических больных (лимфобластная лимфосаркома, хронический лимфолейкоз – ХЛЛ, хронический миелолейкоз – ХМЛ). Индивидуально онкобольным провели: иммунореабилитацию или иммунотерапию, или оба варианта одновременно. ИГИО на ПНТ создали по оригинальной биотехнологии в зависимости от вида и локализации опухоли на базе ксеногенного, аллогенного и аутогенного клеточного материала. Создана и совершенствуется ПГИ, управляющей корректирующей терапией.

Нельзя рассматривать наш метод как альтернативу современным способам лечения рака. Все они используются в комплексе, дополняя друг друга. Через 3–4 недели после ИГИО онкобольные, получившие массивные курсы химио- или радиотерапии, восстанавливают показатели системы крови, что важно для непрерывности противоопухолевой терапии. Наш метод может заменить или дополнить инъекции не всегда эффективных препаратов рекомбинантных факторов роста. Гибридные имплантаты имели активные иммуномодулирующие свойства: 3-месячный мониторинг за 17 показателями иммунного статуса показал, что ответ иммунной системы на имплантацию напоминает стресс-реакцию на экстремальные раздражители. В первые 2 недели у лиц с солидными опухолями шел спад интегральных иммунологических индексов (фаза шока) в периферической крови (до 71% от опухолевого контроля, $P < 0,05$). С 3-й недели показатели возрастали (реакция тревоги) и стабилизировались в течение 3-х месяцев на статистически достоверном уровне 140–160% от опухолевого контроля (фаза резистентности).

В 2–3 раза повысился ряд показателей клеточного иммунитета: спонтанный НСТ-тест, число NK-клеток, активных (CD25+) и апоптотических лимфоцитов (CD95-маркер). CD95 (Fas, APO-1) является рецептором Fas-лиганда, принадлежащего к семейству факторов некроза опухолей [10], имеющих противоопухолевое, апоптотическое, противовоспалительное и антимикробное действие [9], которое реализуется через Т-киллеры и NK-клетки имму-

нологического надзора [10]. Эти данные могут служить косвенным подтверждением противоопухолевого действия ИГИО.

С 3-го месяца исследования возрос уровень гуморального иммунитета (иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы), что может быть критической точкой повторной терапии из-за способности гуморальных факторов способствовать опухолевой прогрессии [1, 10]. Клинически активация иммунитета шла со стабилизацией процесса либо с уменьшением объема и с фрагментацией первичных узлов солидных опухолей, дегидратацией злокачественных клеток, что зафиксировано при помощи рентгенологических, эндоскопических методов и ядерно-магнитного резонанса у 4-х больных. Продолжается мониторинг 7 из 10 пациентов данной группы. У онкогематологических больных повышение уровня CD95-маркера в периферической крови говорило о гибели злокачественных клеток после нашей иммунотерапии. На этом этапе она наиболее эффективна в отношении хронических лейкозов в силу быстротечности острых форм заболевания. В случае ХМЛ интенсивная многокурсовая полихимиотерапия позволила лишь в 2 раза снизить клеточность злокачественного клона в крови, доходившую до 55 Г/л.

В отличие от техники вакцинотерапии злокачественных опухолей, проводимой в отсутствие иммуносупрессивных воздействий [6], иммунотерапия при помощи ИГИО, созданных на основе аутологичного материала, допускает применение цитостатиков. У пациента с ХМЛ последовавшее после интенсивной терапии сочетание малых доз цитостатиков (миелосан, гидроксимочевина) и иммунного эффекта ИГИО привело к 6-месячной гематологической ремиссии при нормальных значениях общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови.

Первичные результаты говорят о существовании собственной ниши и перспективности ИГИО на ПНТ в комплексном лечении метаболических и опухолевых заболеваний, коррекции осложнений после применения классических методов химио- и радиотерапии. ИГИО на ПНТ из-за высокой биосовместимости встраиваются в иерархию межорганных взаимоотношений и участвуют в восстановлении гомеостаза организма-хозяина.

Литература

1. Бережная Н.М. // Аллергол. и иммунол. – 2000. – № 1.
2. Биосовместимость / Под ред. В.И. Севастьянова. – М., 1999. – 368 с.
3. Дамбаев Г.Ц. и др. // Имплантаты. – 2000. – №1–2. – С.31.
4. Дыгай А.М. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – № 2. – С. 135–140.
5. Моисеенко В.М. // Вопр. онкол. – 1998. – № 1. – С. 120–125.
6. Моисеенко В.М. и др. // Вопр. онкол. – 1999. – № 3. – С.327.
7. Новицкий В.В. и др. Гемопоз, гормоны, эволюция. – Новосибирск, 1997. – 432 с.
8. Новицкий В.В. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. – Томск, 2000. – 288 с.
9. Окулов В.Б., Зубова С.Г. // Вопр. онкол. – 2000. – №5. – С. 505–512.
10. Сениашвили Р.И. и др. // Аллергол. и иммунол. – 2000. – Т.1, № 1. – С.15–23.
11. Сухих Г.Т. // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1998. – С.3–13.
12. Bonifer C., Faust N., Geiger H., Muller A.M. Developmental changes in the differentiation capacity of haemopoietic stem cells // Immunology Today. – 1998. – Vol.19. – P.236–239.
13. Dexter T.M. et al. // J.Cell.Physiol. – 1997. – Vol. 91. – P. 335.
14. Gunther V.E. et al. Delay Law and New Class of Materials and Implants in Medicine. – Northampton, MA: STT, 2000. – 432 p.
15. Leung P., Gidari A.S. // Exp. Hematol. – 1985. – Vol.13. – P.906–911.
16. Rummel S.A., van Zant G. // J. of Hematotherapy. – 1994. – Vol.3. – P.213–218.
17. Shapiro A.M. et al. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // N. Engl. J.Med. – 2001 (in press).

RESULTS GOT AFTER USING OF HYBRID IMPLANTS FOR CORRECTION OF COMPLICATIONS DUE TO DIABETES AND ONCOLOGICAL DISEASES IN AN EXPERIMENT AND IN CLINIC

V.F. AGAFONNIKOV, V.E. GYUNTER, G.TS. DAMBAEV, L.V. ZAGREBIN, E.S. SMOL'YANINOV, I.A. KHLUSOV, N.V. CHERDYNTSEVA

Summary

The results revealed good prospects for using of hybrid artificial organs on porous TiNi in complex treatment of metabolic and tumorous diseases and in correction by radiotherapeutical methods.

Key words: hybrid artificial organs

Раздел II

КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

УДК 616.831-005.1-053.7

ОТДАЛЕННЫЙ КАТАМНЕЗ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Л.И.КРАСНОЩЕKOBA, В.В.ЛИНЬKOB *

Введение. В классической неврологии сложилось представление, что острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – это заболевание людей пожилого и старческого возраста, крайне редко встречающееся у детей. С помощью нейровизуальных методов исследования таких, как церебральная ангиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга устанавливается не только сам факт инсульта, но и возможная его причина. Несмотря на компенсаторные возможности детского организма и лучшие условия кровоснабжения головного мозга в сравнении с взрослыми [1], ОНМК у детей могут сопровождаться стойкими и необратимыми, нередко инвалидизирующими неврологическими нарушениями [2–4].

Цель – анализ отдаленных последствий ОНМК у детей.

Методика. Катамнестическое исследование проведено у 25 детей, подростков и молодых взрослых (11 девушек и 14 юношей), перенесших в возрасте 8,4±4,1 лет ОНМК. Все случаи ОНМК в остром периоде верифицированы клинически и с помощью нейровизуализации в детском неврологическом и нейрохирургическом отделениях областной больницы г. Иваново. Геморрагический тип ОНМК зарегистрирован в 8, а ишемический – в 17 случаях. Среди причин ОНМК наиболее частыми были аномалии мозговых сосудов, врожденные пороки сердца, геморрагические диатезы, неспецифические экстра- и краниальные артерииты. Перинатальная резидуальная патология, последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии имелись у 7 больных. Ср. возраст обследуемых составил 15,4±6,3 лет. Отдаленный период после ОНМК колебался от 3 до 13 лет, в среднем – 7,24±3,7 года.

Использовали анкетный метод исследования. Анкета состояла из 20 вопросов, охватывающих неврологические признаки, такие как головная боль, головокружение, рвота, приступы потери сознания и судорог, плохая память и обучаемость, нарушение сна, зрения, слуха, обоняния, вкуса, глотания, координации, равновесия, передвижения и самообслуживания. Обследуемые и их родственники выбирали один из 3 предложенных вариантов ответов на вопрос, учитывающий степень значимости неврологических нарушений или их отсутствие. При анализе анкетного вопросника отсутствие неврологического патологического признака расценивали как 1 балл, наличие – как 0 баллов, а значительная выраженность его – как –1 балл. Суммирующий показатель >15 баллов соответствовал благоприятному; 5–15 баллов – неблагоприятному; <5 баллов – крайне неблагоприятному исходу ОНМК. Анкета содержала вопросы о частоте амбулаторных и стационарных курсов реабилитации в течение года.

Оценку функционального статуса производили с помощью шкалы Barthel по сумме баллов, определенных по каждому из разделов теста. Пределы колебаний от 0 до 45 баллов соответствовали тяжелой степени инвалидизации (значительное ограничение или полное нарушение неврологических функций), от 50 до 70 баллов – умеренной инвалидизации (умеренное ограничение неврологических функций), от 75 до 100 баллов – минимальному ограничению, или сохранению неврологических функций.

Результаты. По данным опроса, неудовлетворительное самочувствие отметили 9 (36%) респондентов. Чаще жаловались на повышенную утомляемость и метеочувствительность, быструю истощаемость при физических и стрессорных нагрузках. В поликлинике регулярно наблюдались 7 (28%), а лечение в специализированных неврологических стационарах получали лишь 6 (24%) опрошенных и в основном по обращаемости. Головные

боли возникали редко у 15 (60%), а часто – у 6 (24%) детей. Преобладали сосудистые цефалгии, купирующиеся самостоятельно или после отдыха, без использования медикаментозных средств. У 8 (32%) лиц отмечались рвоты. Для купирования гипертензивных головных болей, сопровождающихся рвотами, требовалась дегидратационная терапия. Головокружения беспокоили редко 17 (68%), часто – 2 (8%) больных. Головокружения преимущественно несистемного характера возникали при кинестетических и ортостатических нагрузках. Провоцирующим фактором также являлась конституциональная артериальная гипотензия. У одного подростка в этой связи имели место вазодепрессорные синкопы. Приступы судорог с нарушением сознания возникали редко у 3 (12%), часто – у 4 (16%) больных. У всех из них приступы носили очаговый или вторично-генерализованный характер. На расстройства сна указали 13 (52%) детей: страдало качество и продуктивность сна, в меньшей степени – интрасомнические расстройства. У таких детей было плохое самочувствие, раздражительность, головные боли.

Отставание в развитии опрошиваемых от сверстников отметили 20 (40%) родственников. Причинами отставания являлись нарушения внимания и неудовлетворительная зрительная и слуховая память, непонимание усложненных формулировок и задач. Незначительное снижение памяти отметили 12 (48%), а значительное – 5 (20%) респондентов. Затруднено обучение в школе и др. учебных заведениях у 11 (44%) обследуемых. В ряде случаев требовалась репетиторская помощь и обучение на дому. Даже те из них, которые в настоящее время обучаются в специальных и высших учебных заведениях, испытывают значительные сложности в обучении, особенно страдают способности в освоении точных наук. Обучение крайне затруднено у 5 (20%) детей. Эмоционально-волевые и поведенческие нарушения выявлены у 18 (72%) обследуемых. Чаще эти нарушения проявлялись повышенной возбудимостью, нервозностью, конфликтностью в домашней среде и в кругу сверстников.

В 32% случаев были легкие, а в 12% – значительные нарушения зрения. В 2 случаях имела место нижнеквадрантная гемианопсия, во всех других зрительные нарушения были связаны с близорукостью, дальтонизмом, астigmatизмом. Крайне редки расстройства слуха, не отмечалось нарушений вкуса. Лишь в одном наблюдении имелась жалоба на отсутствие обоняния. Речевые нарушения были у 9 (36%) детей в виде элементов смешанной сенсорно-моторной афазии. Трое больных плохо понимали обращенную речь. Нарушение глотания, как проявление псевдобульбарного синдрома, отметили 6 (24%) обследуемых.

Нарушение функций передвижения и самообслуживания было у 14 (56%) опрошенных, а 3 (12%) передвигаются только с посторонней помощью. На нарушение движений рук и ног указали 20 (80%) больных, а у 4 из них были значительные двигательные расстройства. Соотношение право- и левосторонних парезов средней и легкой степени выраженности составило 3:2, а глубоких парезов и плегий – 1:3. В 2 случаях имелось непроизвольное дрожание паретичной кисти по типу экстрапиримидного тремора. Легкие нарушения чувствительности по гемипиту отметили 9 (36%), а значительные – 3 (12%) пациентов. Нарушение функции тазовых органов отмечалось у 2 (8%) больных.

Суммирующие показатели исходов ОНМК в отдаленном периоде по данным анкетирования составили при геморрагическом варианте 9,25±1,43 баллов, а при ишемическом – 8,17±1,82 баллов, (p>0,1). Но существенным оказалось влияние предшествующей перинатальной патологии мозга на отдаленные последствия инсульта (5,2±3,48; p<0,05). Между тем благоприятный исход регистрировали лишь в 3 (12%), неблагоприятный – в 16 (64%), крайне неблагоприятный – в 6 (24%) наблюдениях. Соотношение неблагоприятных исходов к крайне неблагоприятным при геморрагическом типе ОНМК составило 1:3, а ишемическом – 2:5. При геморрагическом варианте ОНМК благоприятных исходов не было. По данным шкалы Barthel тяжелая инвалидиза-

* ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ

ция выявлена в 6 (24%), умеренная – в 11 (44%) и минимальный неврологический дефицит – в 3 (12%) случаях. Достоверных различий в показателях теста при геморрагическом и ишемическом ОНМК не отмечено (75,63±6,4 и 74,41±4,15 баллов соответственно). Характер двигательных расстройств касался самообслуживания – одевания, действий по выполнению личной гигиены, приему пищи, а также передвижения на длительные расстояния и подъему по лестнице. Выявлена тесная взаимосвязь ($r=0,854$; $p<0,05$) между тяжестью инвалидизации и возрастом больных. Чем меньше возраст детей, в котором развилось ОНМК, тем больший исходный неврологический дефект регистрировался в катамнезе. Чаще выявлялись нарушения опорно-двигательного аппарата в виде изменения осанки, разворота таза, костно-мышечных контрактур суставов и отставание в росте и развитии паретичных ноги и – в большей степени – руки и соответствующей половины плечевого пояса. Отставание по длине паретичной руки от здоровой достигало до 3–5 см, ноги – 2–3 см. Также меньшими по объему были плечо, предплечье, кисть, бедро, голень и стопа в сравнении с здоровыми рукой и ногой. Сохранялась спастическая флексорная установка руки и экстензорная – ноги. В большей степени эти нарушения проявлялись у тех детей, которые перенесли ОНМК в раннем либо дошкольном возрасте.

Благоприятный исход перенесенного в детстве ОНМК был лишь в 12% случаев и только при ишемическом варианте ОНМК. У 80% обследуемых определялись стойкие центральные парезы глубокой, средней и умеренной степени выраженности, расстройство функций передвижения и самообслуживания у 68% больных, интеллектуально-мнестических функций – в 64%, эмоционально-волевых расстройств в 72% случаев. У каждого двух из трех обследуемых были признаки хронической сосудисто-мозговой недостаточности. У каждого 3-го больного имели место ликворо-динамические кризы, судорожные состояния, афатические и псевдобульбарные нарушения, снижение остроты зрения. Отмечена связь степени тяжести неврологической инвалидизации от раннего возраста детей и предшествующей перинатальной патологии мозга. Получены данные о нарушении формирования опорно-двигательного аппарата в виде отставания в росте и развитии паретичных руки и в меньшей степени – ноги, нарушения осанки и развития костно-мышечных контрактур. Специализированную ангио-неврологическую помощь в отдаленном периоде ОНМК получала лишь треть больных. Это указывает на необходимость проведения поэтапной реабилитационной терапии больным не только в остром, подостром, но и в раннем и позднем восстановительном периодах перенесенного ОНМК в детстве.

Литература

1. Трошин В.М. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения. – Н.Новгород, 2000. – С.188–195
2. Чучин М.Ю. // Ж.невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2003. – №9. – С.170.
3. Ganesan V et al. Dev Med Child Neurol. – 2000. – Vol.42, №7. – P. 455–461
4. Kirham FJ. Arch Dis Child. – 1999. – Vol. 81. – P.85–89.

УДК 616.831–08–053.2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.А. БОБРОВА, Г.Н. КУЗЬМЕНКО, И.Г. ПОПОВА, Т.В. САМСОНОВА*

Проблема перинатальных гипоксических поражений головного мозга – одна из ключевых в детской неврологии. Несмотря на успехи в развитии технологий клинического мониторинга плода и новорожденного, эти поражения составляют более 60% всей патологии нервной системы у детей [1, 2].

Мозг новорожденного чрезвычайно нейропластичен и обладает высокими репаративными возможностями, что обуславливает важность своевременного лечения, особенно в раннем восстановительном периоде [3]. Восстановительное лечение должно включать в себя мероприятия, направленные на основные патогенетические механизмы, приводящие к церебральным нарушениям [4]. Оценка его эффективности требует наличия объективных и надежных критериев. Ныне нет критериев оценки

эффективности восстановительного лечения, отражающих динамику цереброваскулярных нарушений, показателей вегетативной регуляции и продукции нейротрофических факторов в раннем восстановительном периоде перинатальных гипоксических поражений головного мозга. Объективная оценка восстановительного лечения позволит снизить частоту и тяжесть резидуальной неврологической патологии, а также рост детской инвалидизации.

Цель – разработка объективных критериев оценки эффективности лечения детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга в раннем восстановительном периоде на основании исследования показателей церебральной гемодинамики, вегетативной регуляции и уровня нейротрофического фактора головного мозга BDNF в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования. Наблюдалось 95 доношенных детей 1–3 месяцев жизни с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга средней степени тяжести, составивших основную группу (ОГ). Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых детей того же возраста. При ретроспективном анализе в 3 месяца жизни ОГ была разделена на две подгруппы: I-ОГ – 75 детей с положительной динамикой на фоне проводимого лечения и II-ОГ – 20 детей с отсутствием эффекта. Все дети в возрасте 1–3 мес. прошли обследование: чрезродничковая доплерография кровотока в передней мозговой артерии и вене Галена, анализ вариабельности ритма сердца и исследование содержания нейротропного фактора головного мозга BDNF в сыворотке крови. В ОГ не включались дети с внутриутробными инфекциями, механической травмой в родах, метаболическими и токсическими энцефалопатиями, пороками развития мозга, с кардиальной и другой соматической патологией. Диагноз устанавливали на базе перинатального анамнеза, жалоб, клинико-неврологического осмотра и триплексного сканирования головного мозга. Все дети ОГ имелиотягощенный анамнез, связанный с неблагоприятным течением беременности и родов у их матерей.

Исследование церебральной гемодинамики с использованием аппарата «Aloka-SSD-2000» (Япония) проводилось через большой родничок, который использовался в качестве акустического окна. Оценивали мозговой кровоток в передней мозговой артерии (ПМА) и вене Галена, ориентируясь на эхоэнцефалограмму в сагиттальной и парасагиттальной плоскостях. Для регистрации кривых скоростей кровотока в передней мозговой артерии доплеровский датчик устанавливался на уровне колена мозолистого тела. Для оценки венозного кровотока в вене Галена объемный маркер располагался на сагиттальном-парасагиттальном срезе под мозолистым телом вдоль крыши третьего желудочка. При этом достигали отчетливого звукового эффекта и максимальной амплитуды доплерограммы. При регистрации доплеровской кривой кровотока в передней мозговой артерии на экране монитора определяли: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max} , см/с), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{min} , см/с), индекс резистентности (соотношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей и максимальной систолической скорости), рассчитываемый по формуле:

$$IR = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}.$$

Для оценки венозного оттока в вене Галена на фиксированной доплерограмме определяли ср. скорость кровотока – V_{mean} (см/с). Вегетативную регуляцию оценивали методами спектрального и временного анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) согласно единым стандартам, разработанным на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии с использованием аппарата «ВНС-микро» (Россия). Кардиоритмографическое обследование проводили в 1-й половине дня между кормлениями детей, в состоянии спокойного бодрствования или сна, в положении лежа в течение 5 мин. Записи обрабатывались в системе анализа РС «ВНС-микро» на базе IBM PC.

Определяли следующие параметры спектрального анализа вариабельности сердечного ритма: TP – общая мощность спектра; VLF% – относительная мощность очень низкочастотной компоненты, характеризующая надсегментарные эрготропные влияния (%); LF% – относительная мощность низкочастотной компоненты, характеризующая симпатические влияния (%); HF% – относительная мощность высокочастотной компоненты, характеризующая парасимпатические влияния (%); LF/HF – показатель, отражающий баланс симпатических и парасимпатических влияний, измеренных в нормализованных единицах.

* 153731 г. Иваново, ул. Победы, д. 20, ГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова МЗ России

При временном анализе вариабельности сердечного ритма, оценивали: rMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар RR-интервалов; pNN50% – процент пар последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс. Содержание нейротропного фактора головного мозга BDNF в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом наборами «Quantikine Immunoassay&RSD systems», США. Статобработка результатов велась на компьютере с применением программы Microsoft Excel 1995, версия 7,0. Средняя арифметическая величина (M), ошибка средней арифметической (m), достоверность различий двух средних величин (p) вычислялась по критерию t Стьюдента.

Результаты. Синдромы перинатальных гипоксических поражений головного мозга у детей ОГ представлены в виде синдрома двигательных нарушений, вегетативно-висцеральных дисфункций, гипертензивного и гипертензивно-гидроцефального. Восстановительное лечение включало дегидратационные, вазоактивные и ноотропные препараты, физиолечение, массаж в зависимости от неврологической симптоматики. У детей I-ОГ на фоне проводимого лечения к концу раннего восстановительного периода была положительная клиническая динамика: купировались явления внутричерепной гипертензии (не отмечалось симптома Грефе, срыгиваний, тремора подбородка и др.), мышечный тонус нормализовался, психо-моторное развитие соответствовало возрасту. А у детей II-ОГ на фоне лечения к 3-му месяцу жизни сохранялись жалобы на периодические срыгивания, присоединялась метеозависимость, наблюдалась клиничко-неврологическая картина: периодический симптом Грефе, цепные симметричные рефлексы выполнялись неуверенно, мышечный гипертонус или гипотония. Допплерографические исследования показали, что в КГ в начале раннего восстановительного периода индекс резистентности в ПМА был равен $0,730 \pm 0,004$, а ср. скорость кровотока в вене Галена – $7,26 \pm 0,32$ см/с. К концу 2-го месяца жизни в КГ шло снижение индекса резистентности в передней мозговой артерии до $0,699 \pm 0,0004$ ($p < 0,001$) и рост средней скорости венозного оттока из полости черепа до $9,79 \pm 0,20$ см/с ($p < 0,001$).

Общая картина изменений мозгового кровотока у детей в динамике раннего восстановительного периода на фоне проведенного лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика доплерометрических показателей церебрального кровотока у детей

	Месяц жизни	КГ (n=20)	I-ОГ (n=75)	II-ОГ (n=20)
IR в бассейне ПМА	1	$0,73 \pm 0,004$	$0,758 \pm 0,007^*$	$0,758 \pm 0,13^*$
	3	$0,699 \pm 0,004^{***}$	$0,698 \pm 0,005^{***}$	$0,694 \pm 0,012^{***}$
Vmean (см/с) в вене Галена	1	$7,26 \pm 0,32$	$7,86 \pm 0,23$	$8,97 \pm 0,5^{**}$
	3	$9,79 \pm 0,2^{***}$	$10,15 \pm 0,17^{***}$	$12,85 \pm 0,51^{*, **}$

Примечание:

* – достоверность различий при сравнении с показателями в КГ; ** – достоверность различий при сравнении с показателями в I-ОГ; *** – достоверность различий при сравнении с показателями в возрасте 1 месяца жизни.

Как показал проведенный ретроспективный анализ, в начале раннего восстановительного периода у детей I-ОГ и II-ОГ наблюдалось повышение резистентности церебральных артерий статистически достоверное по сравнению с КГ: IR в ПМА = $0,758 \pm 0,007$ и $0,758 \pm 0,13$ ($p < 0,001$; $p < 0,05$, соответственно), сопровождавшееся снижением мозгового кровотока. К тому же у детей II-ОГ в 1 месяц был отмечен усиленный кровоток по вене Галена ($V_{mean} = 8,97 \pm 0,5$ см/с) по сравнению с детьми I-ОГ ($p < 0,05$) и КГ ($p < 0,01$), что свидетельствовало о затруднении венозного оттока из полости черепа. При анализе результатов, полученных после лечения, выявлена нормализация артериального кровотока у детей обеих подгрупп. Значения IR в бассейне ПМА у них достоверно не отличались от показателей в КГ. Однако в группе детей, где положительной динамики в 3 месяца не наблюдалось, зафиксированы нарушения венозной гемодинамики. Они проявлялись усилением оттока по вене Галена до значений $V_{mean} = 12,85 \pm 0,51$ см/с, что было статистически достоверно выше по сравнению с КГ ($p < 0,001$) и детьми, лечение у

которых было эффективным ($p < 0,001$). Достоверных различий между показателями венозного оттока у детей I-ОГ и КГ зафиксировано не было, что говорило о компенсации гемодинамических нарушений. При статистическом анализе показателей вегетативной регуляции у детей этих групп выявлены особенности (табл. 2). В КГ в динамике 2–3 месяцев жизни установлен статистически достоверный рост активности парасимпатических влияний с $6,31 \pm 0,79\%$ до $9,47 \pm 0,81\%$ ($p < 0,01$), и снижение показателя соотношения LF- и HF-компонентов с $6,5 \pm 0,52\%$ до $4,41 \pm 0,48\%$ ($p < 0,01$). Также было отмечено статистически достоверное увеличение показателя rMSSD с $8,65 \pm 0,7$ до $11,96 \pm 0,93$ ($p < 0,01$), что свидетельствовало о повышении вагусных влияний.

Таблица 2

Сравнительная характеристика параметров спектрального и временного анализов ВРС у детей в возрасте 1 и 3 месяцев жизни

Параметр	Месяц жизни	КГ (n=20)	I-ОГ (n=75)	II-ОГ (n=20)
TP	1	$1\,314 \pm 189$	$1\,753 \pm 151$	$1\,812 \pm 482$
	3	$1\,233 \pm 123$	$1\,679 \pm 144$	$1\,168 \pm 128^{**}$
VLF%	1	$61,3 \pm 3,18$	$62,68 \pm 2,01$	$63,94 \pm 3,03$
	3	$54,1 \pm 2,56$	$56,17 \pm 1,92^{***}$	$62,79 \pm 3,99$
LF%	1	$32,4 \pm 2,69$	$31,6 \pm 1,75$	$30,55 \pm 2,82$
	3	$36,2 \pm 2,39$	$35,2 \pm 1,58$	$31,13 \pm 3,39$
HF%	1	$6,31 \pm 0,79$	$5,72 \pm 0,46$	$5,52 \pm 0,63$
	3	$9,47 \pm 0,81^{***}$	$8,62 \pm 0,59^{***}$	$6,08 \pm 0,73^{***}$
LF/HF	1	$6,5 \pm 0,52$	$6,55 \pm 0,39$	$6,61 \pm 0,94$
	3	$4,41 \pm 0,48^{***}$	$4,96 \pm 0,27^{***}$	$5,57 \pm 0,53$
rMSSD	1	$8,65 \pm 0,7^{**}$	$16,2 \pm 3,4^{*}$	$19,4 \pm 5,9$
	3	$11,9 \pm 0,93^{***}$	$16,2 \pm 1,8^{*}$	$12,8 \pm 2,6$
pNN50%	1	$0,35 \pm 0,12^{***}$	$1,08 \pm 0,3^{*}$	$2,47 \pm 0,32^{***}$
	3	$0,89 \pm 0,3$	$1,45 \pm 0,34$	$0,6 \pm 0,19^{*, ***}$

Примечание:

* – достоверность различий при сравнении с показателями в КГ; ** – достоверность различий при сравнении с показателями в I-ОГ; *** – достоверность различий при сравнении с показателями в возрасте 1 месяца жизни

На основании анализа спектрограмм и ритмограмм детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга выявлена низкая общая мощность спектра у детей трехмесячного возраста с I-ОГ в сравнении с подгруппой детей, II-ОГ ($p < 0,01$). В I-ОГ к 3-му месяцу жизни наблюдалось статистически достоверное увеличение вклада HF-компонента в спектр нейрогуморальной регуляции с $5,72 \pm 0,46\%$ до $8,62 \pm 0,59\%$ ($p < 0,001$) и снижение показателя LF/HF с $6,55 \pm 0,39$ до $4,96 \pm 0,27\%$ ($p < 0,001$). Во II-ОГ имелся более низкий процент парасимпатических влияний HF = $6,08 \pm 0,73\%$ по сравнению с I-ОГ ($p < 0,01$) и с КГ ($p < 0,002$). Это же подтверждалось более низким значением pNN50% у детей II-ОГ по сравнению с детьми I-ОГ в 3-месячном возрасте ($p < 0,05$). Показатель pNN50% у них снижался с $2,47 \pm 0,32$ до $0,6 \pm 0,19$ ($p < 0,001$), что говорит о недостаточном парасимпатическом вкладе в нейрогуморальную регуляцию. Обобщая результаты изучения динамики показателей спектрального и временного анализов, заключаем, что самыми информативными показателями вегетативной регуляции, отражающими восстановительные процессы в нервной системе ребенка, являются общая мощность спектра, HF-компонент спектрального анализа и pNN50%, которые могут быть использованы как критерии оценки эффективности лечения. При изучении динамики продукции нейротрофического фактора головного мозга BDNF у детей в раннем восстановительном периоде перинатальных поражений головного мозга и у здоровых, статистически достоверных различий между показателями в 1 и 3 месяца жизни не было. Общая картина изменений содержания BDNF в сыворотке крови детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга см. в табл. 3.

В 1 месяц жизни статистически достоверных различий между I-ОГ, II-ОГ и КГ не было. Но к концу раннего восстановительного периода после лечения в II-ОГ выявлен более низкий уровень BDNF по сравнению с I-ОГ ($p < 0,01$) и КГ ($p < 0,05$), что говорит о снижении у них продукции нейротрофического фактора головного мозга и его участия в процессах поддержания жизнеспособности зрелых нейронов, регенерации аксонов и проводящих путей, роста нервной ткани. Следствие этого – снижение уровня защиты нейронов от апоптоза и замедление темпа восстановительных процессов в нервной системе ребенка.

Таблица 3

Содержание BDNF в сыворотке крови детей

	Месяц жизни	КГ (n=20)	I-ОГ (n=75)	II-ОГ (n=20)
BDNF	1	18285±1727	19787±1717	16910±1937
	3	19519±2618	19384±1800	12987±1641*,**

Примечание: * – достоверность различий при сравнении с показателями в КГ; ** – достоверность различий при сравнении с показателями в I-ОГ

У детей с перинатальными поражениями головного мозга гипоксического генеза в раннем восстановительном периоде имеются нарушения церебральной гемодинамики, вегетативной регуляции и изменение продукции нейротрофических факторов. Информативными объективными критериями оценки восстановительного лечения в этом периоде являются: определяемая при УЗ-доплерографии средняя скорость кровотока в вене Галена; общая мощность спектра, HF-компонент и pNN50% при исследовании вариабельности ритма сердца; уровень нейротрофического фактора головного мозга BDNF в сыворотке крови.

Литература

1. Vannucci R.C., Perlman J.M. // 1997.– Vol. 100(6).– P. 1004–1014.
2. О.В. Шаранова и др. // Рос. вест. перинатол. и педиатрии.– 2004.– № 2.– С. 5–9.
3. Бараишев Ю.И. // Рос. вест. перинатол. и педиатрии.– 1997.– №6.– С. 7–13.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.– Питер.– 2001.– 224 с.

ESTIMATION OF EFFICACY OF CHILDREN TREATMENT IN EARLY REPARATIVE PERIOD IF PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF BRAIN

E.A. BOBROVA, G.N. KUZ'MENKO, I.G. POPOVA, T.V. SAMSONOVA

Summary

Dynamic complex examination of 95 children with perinatal hypoxic lesion of brain was performed in infants aged 1–3 months. Parameters of brain circulation, automatic regulation and production of neurotrophic factors were studied in dynamics.

Key words: perinatal hypoxic lesion



Боброва Екатерина Алексеевна окончила Ивановскую госмедакадемию, в 2000–2002 гг. училась в клинической ординатуре, с 2002 г. – младший научный сотрудник.



Кузьменко Галина Николаевна окончила Ивановский госмедицинский институт, в 1976–1977 гг. обучалась в интернатуре. С 1986 г. – кандидат медицинских наук.



Попова Ирина Геннадьевна окончила Ивановский госмедицинский институт, в 1993–1994 гг. училась в интернатуре.



Самсонова Татьяна Вячеславовна окончила Ивановский госмедицинский институт. С 1997 г. – канд. мед. наук. С 2001 г. – руководитель отдела клинической неврологии детского возраста.

УДК 616.831-005.1-089:614.2

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ЛЕЧЕНИЯ

М.И. ГЕРМАН, С.П. МАРКИН *

Введение. Инсульт – одна из наиболее тяжелых форм заболеваний сосудов головного мозга. Ежегодно в России регистрируется 450.000 случаев нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). При этом соотношение геморрагических и ишемических инсультов составляет 1:4–1:5. Смертность от ОНМК в РФ занимает второе место (21,4%) в структуре общей смертности (или 200.000 смертей в год). Смерть в ранние сроки после инсульта часто бывает вызвана осложнением поражения головного

мозга (повреждением жизненно важных центров). Самая высокая летальность отмечается при геморрагическом инсульте [2].

Специфического медикаментозного лечения геморрагического инсульта не имеет. Наиболее целесообразно проведение оперативного лечения. Реальный объем оказания хирургической помощи больным с геморрагическим инсультом не более 20% от потребности. Потребность в хирургическом лечении геморрагического инсульта определяется по числу больных с внутримозговым кровоизлиянием в том или ином регионе. В городе с численностью населения около 1 миллиона человек в течение года должно произойти 310 геморрагических инсультов. При этом 31 пациенту нужно оперативное лечение. При проведении оперативного вмешательства надо добиваться минимальных размеров энцефалотомии с полным удалением свертков крови. Для решения этих задач в нейрохирургическом отделении городской клинической больницы №9 г. Воронежа применяются инструменты со световолоконной оптикой (рационализаторское предложение №110 от 27.05.1999 г. и №111 от 27.05.1999 г.).

Цель работы – сравнение результатов лечения геморрагического инсульта в зависимости от выбранной методики.

Методы исследования. В исследовании приняли участие 58 больных с геморрагическим инсультом супратенториальной локализации. Из них 34 женщины и 24 мужчины (возраст от 43 до 57 лет). 1-ю группу составили 23 больных, оперированных при помощи хирургического инструмента, оснащенного световолоконной оптикой. 2-ю группу сравнения составили 8 больных, оперированных традиционным методом (открытая энцефалотомия с последующим пункционным удалением). 3-я группу сравнения составили 27 лиц, получавших консервативную терапию (гемостатические препараты, противоотечные средства). При оценке эффективности восстановительного лечения использовалась шкала «активности повседневной жизни» (activity daily living – ADL). Одним из факторов, детерминирующих итог лечения, является объем гематомы. Этот показатель рассматривался нами как коварианта. На основе регрессионной модели множественного выбора моделировалась вероятность альтернативы – уровня ADL [3]. Зависимость вероятности функционального исхода от объема гематомы исследовали с помощью порядковой probit-модели. Расчеты и визуализация данных выполнялись с использованием модулей системы STATISTICA в среде Windows [1].

Результаты. Распределение больных в каждой из трех групп по показателю ADL представлено в табл. 1. Применение критерия Манна – Уитни позволило установить достоверные различия между основной группой и каждой из групп сравнения.

Таблица 1

Уровень повседневной двигательной активности пациентов в зависимости от вида лечения

ADL	1-я группа	2-я группа	3-я группа
1	3	-	-
2	6	-	3
3	8	2	8
4	4	6	16

Введем в рассмотрение качественную переменную (результативный признак) Y , которая принимает свои значения по формуле $Y = 5 - ADL$. Таким образом, мы переходим к переменной, которая измеряется в порядковой шкале, причем лучшим результатам в смысле оценки ADL соответствуют большие значения Y . В качестве одного из факторных признаков был выбран «объем гематомы», обозначаемый в дальнейшем как X (непрерывная переменная). В табл. 2 представлены основные описательные статистики непрерывного признака «объем гематомы» для трех групп (M – среднее значение, σ – среднее квадратичное отклонение, мм³). Группы 1 и 2 однородны, в то время как различия между 1 и 3 группой достоверны с уровнем значимости $p < 0,01$.

Качественный признак «вид лечения» (группа), был преобразован в индикаторные дихотомические переменные $D1$ и $D2$ (табл. 3), при этом последняя категория (группа 3) рассматривалась как контрастная. В качестве кандидатов на включение в модель рассматривались такие факторные признаки как «возраст», «смещение срединных структур» и др. Тестирование путем процедуры Best subsets модуля «Обобщенные нелинейные модели» (GLZ) системы STATISTICA показало, что наилучшее под-

* 394023 Воронеж, санаторий им. Горького т. (0732) 53-58-47

множество независимых переменных составили X и D1. Исходя из смысла переменной D2, она была оставлена в модели. Независимые переменные D1, D2, X использованы для построения нелинейной модели вероятности альтернативы $Y=j$ ($j=1, 2, 3, 4$).

Таблица 2

Статистики признака «объем гематомы» для групп 1, 2, 3

Группа	M ± σ	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Min	Max
1 (n=23)	52,5 ± 22,0	56,0	34,0	65,0	20	100
2 (n=8)	46,2 ± 19,4	46,0	38,5	50,0	16	85
3 (n=27)	26,4 ± 14,1	24,0	14,0	38,0	9	50

Таблица 3

Переход от категориального признака к дихотомическим переменным

Признак «вид лечения»	Дихотомические переменные	
	D1	D2
Группа 1	1	0
Группа 2	0	1
Группа 3	0	0

Если рассматривается выбор между M альтернативами и имеется логическая упорядоченность между ними, то может быть использована т.н. порядковая модель множественного выбора [3]. Стандартная схема такой модели предполагает, что значения (ранги) результирующего признака определяются принадлежностью значений латентного (ненаблюдаемого) непрерывного признака Y^* к определенному классу (j) ($Y^* \in (j-1, j]$ В каждом таком классе для Y^* предполагается линейная зависимость от факторных признаков, но с разными константами (j пороговыми значениями). В соответствии с таким подходом вероятность альтернативы $Y = j$ – это вероятность того, что латентная переменная Y^* принимает значения в интервале $(j, j+1)$. В случае пробит-модели эта вероятность определяется как разность значений кумулятивной функции стандартного нормального распределения:

$$P(Y = j) = \Phi(\alpha_{j+1} - \beta_1 D1 - \beta_2 D2 - \beta_3 X) - \Phi(\alpha_j - \beta_1 D1 - \beta_2 D2 - \beta_3 X) \quad (j=1, 2, 3, 4),$$

при этом полагают $\alpha_1 = -\infty$, $\alpha_5 = +\infty$. Константы $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ выделяют категории результирующего признака Y. Коэффициенты регрессии $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ для каждого факторного признака оцениваются независимо от принадлежности Y к конкретной категории. Пороговые значения α_j ($j=2, 3, 4$) и коэффициенты регрессии $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ оценены методом максимального правдоподобия. Результаты оценки см. в табл. 4, откуда следует, что переменные D1 и X являются высокосignификантными ($p < 0,001$ и $0,01$ соответственно), в то же время переменная D2 статистически незначима (p близко к 1).

Таблица 4

Оценки параметров порядковой пробит-модели

Факторные показатели	β - регресс. коэффициент	Статистика Вальда	Значимость β (p-уровень)
Вид лечения			
D1 (1 группа)	0,9332	17,8969	0,0000
D2 (2 группа)	-0,0106	0,0014	0,9701
X – объем гематомы	0,0298	9,9641	0,0016
Константы			
(категория ADL = 4)	-1,4576	7,2731	0,0070
(категория ADL = 3)	-0,3464	0,4499	0,5024
(категория ADL = 2)	0,8547	2,4585	0,1169

На рис. представлены кривые, построенные по предсказанным вероятностям $P(Y = j)$, вычисленным для основной группы ($D1=1$ и $D2=0$) при каждом $j=1, 2, 3, 4$. При объемах гематомы 20-40 мм³ наиболее вероятен достаточно благоприятный функциональный исход ADL=2 (предсказанные вероятности от 0,45 до 0,40). Вероятность того, что осуществится альтернатива ADL=1 или альтернатива ADL=2, при объемах гематомы до 30 мм³, оценивается от 0,75 (объем гематомы 20 мм³) до 0,65 (объем гематомы 30 мм³). С ростом объема гематомы вероятности этих исходов уменьшаются, но растут предсказанные вероятности функциональных исходов ADL=3 и ADL=4. Даже при сравнительно больших объемах гематомы (60–70 мм³) вероятность

неблагоприятной альтернативы ADL=4 остается менее 40% и достигает 50% лишь при объеме гематомы 80 мм³.

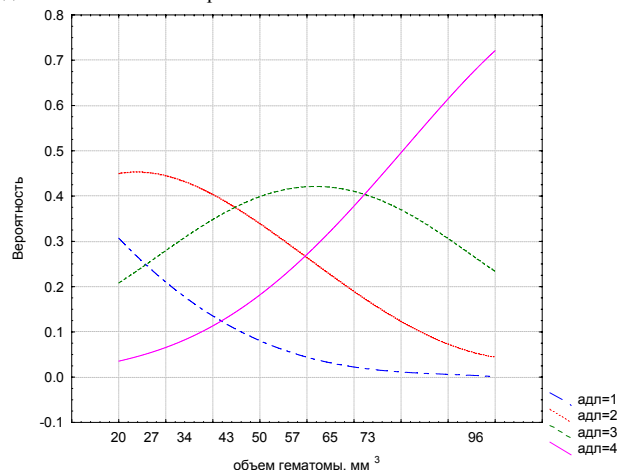


Рис. Зависимость предсказанной вероятности события {ADL=k} от объема гематомы для основной группы.

Анализ формулы для $P(Y = j)$ показывает, что кривые вероятностей для $D2=1$ и $D2=0$ при $D1=0$ (т.е. для групп 2 и 3) не будут различаться. При малых объемах гематомы вероятность альтернативы ADL=1 почти равна нулю. Но при росте объема гематомы стремится к 1 вероятность альтернативы ADL=4.

Построенная на основе эмпирических данных порядковая пробит-модель функциональных исходов лечения у больных с гипертензионными внутримозговыми кровотечениями позволяет утверждать, что проведение операции с использованием инструмента, оснащенного световолоконной оптикой, повышает шансы на более высокий уровень функционального восстановления как по сравнению с операцией, проводимой традиционными методами, так и по сравнению с консервативным лечением.

Литература

1. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики. – М.: ЮНИТИ, 1998. – 1022 с.
2. Виленский Б.С. Инсульт. – СПб, 1995.
3. Greene W. H. Econometric Analysis / 3rd edition. – Prentice-Hall. – 1997. – 1005 p.

ESTIMATION OF FUNCTIONAL RESULTS OF HEMORRHAGIC STROKES DEPENDING ON A TREATMENT

S.P. MARKIN, M.I. GERMAN

Summary

The paper considers surgical aspects of treatment of hemorrhagic stroke (intracerebral hemorrhage). Measures to advance surgical treatment of hemorrhagic stroke are listed.

Key word: hemorrhagic stroke, functional results

УДК 612.821

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД ПРОВЕДЕНИЯ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЯВЛЕНИЯХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИЗАДАПТАЦИИ У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

А.Т. БЫКОВ, Я.А. ПИТЕРСКАЯ, Р.Ю. ПОДДУБНАЯ*

Проблема стресса, адаптации и функциональных нарушений является одной из актуальных тем современной медицины, которая несмотря на интенсивные научные исследования в этой области остается неразрешенной. В связи с этим своевременным является вопрос о формировании высокоинформативного комплекса диагностических мероприятий.

* Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского, Сочи

Устойчивость и переносимость экстремальных воздействий является одной из важных характеристик, которая базируется на генотипических и фенотипических особенностях индивидуума. У человека реакция зависит от индивидуальной значимости стрессорного события. Особую актуальность имеет прогнозирование эмоционально-стрессовых реакций у лиц, вовлеченных в решение проблем с завышенными нагрузками, которые превышают возможности адаптивных систем. В совокупности прогнозирование и анализ его результатов могут способствовать решению задач профилактики последствий эмоционально-стрессовых расстройств, которые являются причиной нервно-психических, сердечно-сосудистых, онкологических болезней и других. Это подтверждает актуальность проблемы стресса и изучения механизмов психофизиологической дизадаптации, а также определения эффективных методов диагностики и коррекции, позволяющих оценить индивидуально-личностные аспекты психической дизадаптации; обеспечить психофизиологическую стрессоустойчивость, совершенствовать отбор лиц для участия в экстремальной деятельности, выработать стратегию мероприятий восстановления, проводить психофармакологическую коррекцию.

При любом психотравмирующем воздействии, вызывающем психические расстройства (невротического, невротоподобного состояния или декомпенсацию поведения у психопатических личностей), в первую очередь, возникает нарушение наиболее сложных форм социально-детерминированного адаптивного и относительно стабильного стереотипа реагирования человека на окружающее. Основу психической дизадаптации составляют особенности личности, объем и характер приобретенных знаний, направленность интересов, особенность эмоционально-волевых качеств, что определяет тот или иной уровень реагирования и индивидуальную адаптацию к неблагоприятным психическим факторам. Поэтому то или иное психогенное воздействие у одного индивидуума может достигать психотравмирующей силы, определяя характер и степень выраженности невротических проявлений, а у другого – носит индифферентный характер. Основу и степень выраженности дизадаптации психической деятельности определяет исходное функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы.

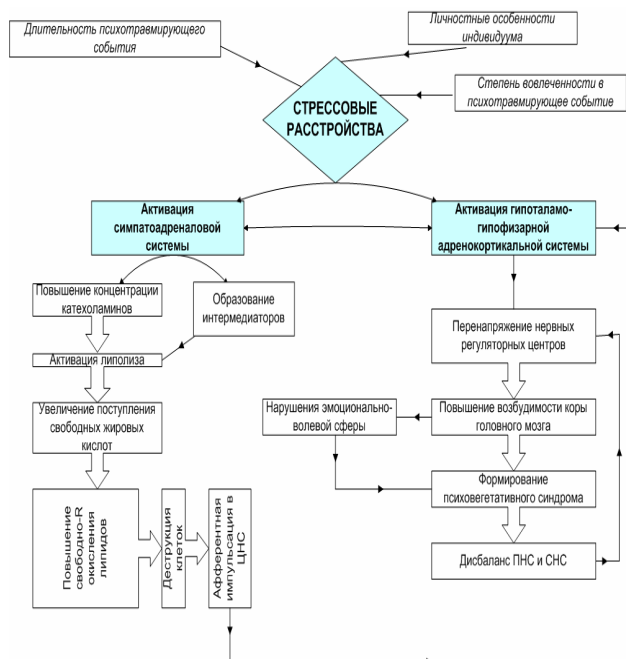


Рис. 1. Механизм психофизиологической дизадаптации при психотравмирующем воздействии

С учетом анализа общих закономерностей механизмов психической дизадаптации, весьма актуальным в восстановительной медицине вопросом является поиск адекватных для клинической практики маркеров оценки параметров адаптивных систем организма при стрессовых расстройствах. Изучение адаптации с точки зрения системного принципа, основанное на учении А.А.

Ухтомского и П.К. Анохина, дало существенные результаты, т.к. такой подход открыл возможность анализа динамической интеграции физиологических систем в процессе приспособления организма к изменяющимся условиям среды. При этом, разрабатывая теорию функциональных систем (ФС) применительно к организации поведенческих актов, П.К. Анохин придавал большое значение эмоциям как фактору интеграции реакций организма, как процессу, объединяющему приспособительные возможности индивидуума по отношению к внешнему миру.



Рис. 2. Методы оценки изменения состояния адаптивных систем при психофизиологической дизадаптации

В Центральном клиническом санатории им. Ф.Э. Дзержинского активно применяется методология системной оценки параметров адаптивных систем и комплексный подход к лечению лиц со стрессовыми расстройствами. Для медицинского контроля за состоянием здоровья в условиях курортов предлагаются различные критерии его оценки, хотя, как правило, они характеризуют не состояние организма в целом, а состояние какой-либо из его подсистем – сердечно-сосудистой, нервной, респираторной и т.д., поэтому учитывая высокую клиническую значимость оценки общих адаптационных реакций организма на различные воздействия, нами в мероприятия по обследованию указанного контингента включены методы верификации общих неспецифических адаптационных реакций и реактивности организма.

Достаточно информативным диагностическим тестом является определение общих неспецифических адаптационных реакций организма и уровней реактивности по лейкограмме, которые позволяют оценить функциональное состояние организма и определить уровень компенсаторных возможностей индивида. При формировании оптимального восстановительного комплекса необходимо также учитывать адаптивные возможности каждой ФС организма. С этой целью мы используем следующий комплекс доступных и информативных методов оценки.

Указанный выше алгоритм основан на том, что проявления психической дизадаптации в своей основе являются комплексом гомеостатических и адаптационных реакций, которые динамично развиваются при воздействии психотравмирующего фактора и сопровождаются активацией компенсаторно-приспособительных процессов. Комплекс обследования проводится 3-кратно. Первое обследование проводится с целью установления индивидуально-типологических особенностей, определения фонового состояния и формирования лечебно-реабилитационных мероприятий; второе – с целью определения адекватности и своевременной коррекции проводимого лечения на 11–12 день; третье – с целью оценки эффективности проведенного лечения. Учитывая, что развитие невротических и эмоционально-стрессовых состояний связано с нарушением функциональной активности барьера психической адаптации, что проявляется неполноценностью процессов восприятия, поиска и переработки информации, нарушением личностного реагирования к получаемой информации, изменением социально-психологических контактов и т.д., то

нами при проведении диагностических мероприятий основной акцент сделан на определение психофизиологического статуса.

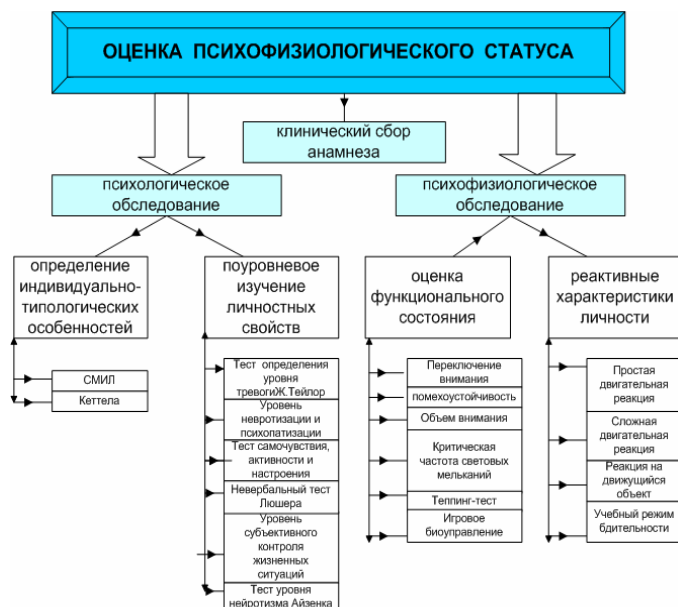


Рис. 3. Оценка психофизиологического статуса

Проведение комплекса диагностических мероприятий, позволяющих выявить особенности структуры и характер нервно-психического расстройства, установить психологический аспект нарушения и механизма его компенсации, оценить личность и систему его значимых отношений, а также «физиологическую цену» компенсаторных механизмов проводится на основе следующего оценки психофизиологического статуса.

Применение психологических методик направлено на определение индивидуально-типологической принадлежности; поуровневого изучения его личностных свойств; оценка выраженности различных тенденций, определяющих степень адаптированности личности и уровень дезинтеграции, что позволяет оценить индивидуально-личностные аспекты психической дезадаптации и избирательно подходить при выборе коррекционных мероприятий восстановительного периода. Но учитывая, что недостаточно иметь информацию об устойчивых (конституционных) качествах и индивидуально-типологических особенностях личности, целесообразно с целью диагностики текущего состояния, динамического наблюдения, прогнозирования степени устойчивости к неблагоприятным внешним воздействиям, оценки работоспособности и качества выполнения сложноинтегрированной деятельности проводить оценку нейро- и психодинамических, когнитивных, сенсорных особенностей индивида.

Необходимость проведения более углубленного обследования подтверждается также тем, что при продолжительном психоэмоциональном стрессе имеет место снижение качества выполнения сложных заданий, связанных с напряжением памяти и внимания, снижается устойчивость к отрицательным воздействиям психоэмоциональной природы. Также отсутствует обобщенная точка зрения о влиянии психоэмоционального стресса на когнитивный процесс, что проявляется в «сужении сознания» в критической ситуации, сопровождаемое ускорением мышления, ростом объема осмысливаемой информации до растерянности, дезориентации и замедления темпа ассоциативных процессов, то наиболее целесообразно одновременное использование психофизиологических методик, дающих возможность как раздельного, так и сочетанного анализа особенностей памяти, параметров внимания и мыслительного процесса. Помимо традиционных психофизиологических методик (ПДР, СДР, РДО, КЧСМ и т.д.) нами используется метод игрового биоуправления, который принципиально отличается от применяемых ранее. Метод, основанный на принципах биоуправления, создан в Институте медицинской и биологической кибернетики СО РАМН, не сводится к простой регуляции физиологического параметра, а позволяет оценить контроль вегетативных реакций при психоэмоциональ-

ном стрессе, что позволяет рассматривать игровое биоуправление как соревновательный аутофеномен, способствующий проявлению нереализованного потенциала личностных ресурсов и оценить уровень компенсаторно-приспособительных механизмов.

Проведение системного анализа на основе полученных маркеров позволяет на ранних этапах выявить перенапряжение адаптационных систем, тем самым не допуская истощение процессов регуляции и управления, а также последующего перехода в состояние предболезни и заболевания. Поэтому, с целью оценки функционального и психического здоровья лиц особо ответственных профессий, где утомление, нервно-психическое напряжение, изменение вида, режима и темпа деятельности ведут к изменению психофизиологического состояния и профессиональных важных качеств внедрение указанного алгоритма донозологической диагностики прогнозирования эмоционально-стрессовых расстройств позволит способствовать решению задач профилактики и коррекции психофизиологической дезадаптации.

UP-TO-DATE APPROACH TO CARRYING-OUT OF PRENOLOGIC DIAGNOSIS IN THE CASE OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL DESADAPTATION IN PERSONS OF RISK PROFESSIONS

A.T. BYKOV, YA.A. PETERSKAYA, P.YU. PODDUBNAYA

Summary

The system analysis on the base of obtained markers makes it possible to reveal overstrains of adaptive systems at an early stage, what prevents depletion of regulatory processes and going to the state of predisease and disease.

Key words: psychophysiological desadaptation, system analysis

УДК:616.127-001:615.015

ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ НА МИОКАРД ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, МОДУЛИРУЮЩИХ СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА

М. А. ЕПИНЕТОВ *

В последние годы проводится активное изучение роли основной сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы – оксида азота (N^*O) при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 6]. Оксид азота (N^*O) образуется при окислении L-аргинина в присутствии фермента N^*O -синтазы. Различают 2 формы фермента N^*O -синтазы: постоянно функционирующую в тканях и появляющуюся после воздействия модуляторов синтеза фермента. Первая форма фермента вырабатывает малое количество молекул N^*O для обеспечения физиологических потребностей тканей. Вторая форма фермента нарабатывает молекулы N^*O , необходимые в экстремальных условиях. Производительность молекул N^*O второй формы фермента на 2–3 порядка превышает первую, поэтому часто индукция фермента идет с повреждением тканей. Цитотоксический эффект связан с образованием пероксинитрита – продукта взаимодействия молекул O_2^* и N^*O , разлагающегося с образованием гидроксильных радикалов [4, 7].

Цель – оценка влияния фармакологических средств со свойством модуляции синтеза N^*O при повреждении миокарда.

Материалы и методы. Исследование вели на модели экспериментального повреждения миокарда вызванного гипоксией и адреналином [2] на 60 белых крысах-самцах массой 150–210 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Крыс наркотизировали внутривенным введением 20% раствора гексенала из расчета 50 мг/кг. Далее крысы вводили исследуемый лекарственный препарат в эффективной разовой дозе ED_{50} для крыс: изосорбид динитрат (Isoket) в дозе 1 мг/кг, производства Scharz Pharma AG Германия, небиволол (Nebilet) в дозе 1,25 мг/кг производства Berlin-Chemie AG/Menaini Group Германия. Через 15 мин крысе подкожно вводили 0,15 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида и затем помещали в специальную камеру емкостью 2,1 л., где с помощью аппарата Камов-

* Астраханская государственная медицинская академия

ского создавалась гипоксическая среда, соответствующая высоте 11000 м. «Подъем» проводился со скоростью 150–200 м/с. От момента введения в наркоз, а также в период «подъема» и в течение 10 мин. на высоте 11000 м. и 5 мин. после компрессии у крыс велось непрерывное ЭКГ-мониторное наблюдение.

Влияние изосорбида динитрата и небиволола на ЭКГ-мониторные параметры в условиях моделирования повреждения миокарда вызванного адреналином и гипоксией

Условия воздействия.	Длительность интервалов, мм/с			Величина зубцов, мм.		Сегмент, мм
	PQ	QT	RR	R	T	
Группа контроля исходные параметры	0,05±0,02	0,08±0,001	0,15±0,01	9,6±0,7	5,4±0,9	11,7±0,5
Группа контроля на фоне моделирования повреждения.	0,03±0,001	0,08±0,01	0,24±0,01	12,3±0,01	3,8±0,1	8,9±0,2
Изосорбид динитрат 1мг/кг исходные параметры.	0,08±0,002	0,08±0,003	0,2±0,01	6,0±0,01*	2,0±0,001*	13,0±0,2
Изосорбид динитрат 1мг/кг на фоне моделирования повреждения.	0,02±0,001	0,12±0,006**	0,5±0,03**	4,5±1,2**	1,8±0,5**	16,0±1,3**
Небиволол 1,25 мг/кг исходные параметры.	0,06±0,001	0,1±0,001*	0,2±0,002*	11,0±0,01	2,0±0,002*	12,0±0,1
Небиволол 1,25 мг/кг на фоне моделирования повреждения.	0,08±0,001**	0,13±0,01**	0,48±0,09**	8,5±1,0**	1,5±0,3**	14,5±0,5**

Примечание: Звездочки – указывают на достоверность различий (p<0.05): * – между группой контролем и введением изучаемого лекарственного средства, ** – между параметрами экспериментального повреждения миокарда на фоне применения лекарственного средства и параметрами экспериментального повреждения миокарда без введения лекарственного средства

Мониторинг и запись ЭКГ велись со скоростью 50 мм/с, при усилении 2 мV на аппарате Mingograf 82, Simens Elema Sweden. Результаты вносили в протокол исследования с оформлением дневника ЭКГ-мониторного наблюдения и расшифрованы стандартным методом оценки результатов ЭКГ-исследования. Статобработку вели на ПК с применением программы «Microsoft Excel 2000XP». Достоверность отклонений показателей оценивали на базе парного t-критерия Стьюдента.

Результаты. Применение изосорбида динитрата и небиволола при экспериментальном повреждении миокарда, вызванного адреналином и гипоксией, имело целый ряд схожих изменений, наблюдаемых на ЭКГ-мониторе в условиях моделируемого повреждения. Типичным было возникновение на ЭКГ-мониторе частой полиморфной желудочковой экстрасистолии на фоне подъема комплекса ST-T, атриовентрикулярной блокады, а также расширение интервала QT и снижения величины зубца R (табл.).

Изосорбид динитрат стимулирует прохождение молекул оксида азота в эндотелий сосудов, которые вызывают активизацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является увеличение цГМФ, медиатора вазодилатации. Небиволол модулирует высвобождение молекул оксида азота из эндотелиального депо [5]. Аритмогенная активность у этих лекарств, являющихся модулятором синтеза N*O в условиях развития повреждения миокарда, вызванного гипоксией и адреналином, обусловлена избытком образования пероксинитрита, который, разлагаясь на гидроксильные радикалы, разрушает участки фосфолипидной мембраны клеток с образованием в них пор в виде «мегаканалов». Снижение работы АТФ-зависимых ионных каналов и возникновение в мембране пор в виде дополнительных каналов нарушает гомеостаз основных ионов (K⁺ и Mg²⁺, Na⁺ и Ca²⁺) внутри и вне клеток миокарда [3, 8], что и приводит к росту возбудимости кардиомиоцитов, снижению проводимости по ним импульса возбуждения с формированием эктопических аритмогенных очагов и отклонением сегмента ST на ЭКГ.

Закключение. Фармакологическая модуляция синтеза оксида азота изосорбидом динитратом или небивололом в условиях опытного повреждения миокарда, вызванного гипоксией и адреналином, приводящего к возникновению на ЭКГ-мониторе частой полиморфной желудочковой экстрасистолии на фоне подъема комплекса ST-T и атриовентрикулярной блокады, обеспечивает кардиопротективный эффект.

Литература

1. Бувальцев В.И. и др. // Клини. медицина.– 2003.– Т. 81, №7.– С.58–62.

2. Патент № 2242915. Способ оценки эффективности фармакологической кардиопротекции в условиях гипоксии-ишемии / Епинетов М. А. // Изобретения. Заявки и патенты.– 2004.– № 36.– С.716.

3. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. / В сб.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция.– М.: БЭБиМ, 1999.– С.44.

Таблица

4. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологич. состояний.– М., 2000.– 232 с.

5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиол.– 2001.–Т.41, №7.– С. 96–103.

6. Heck D. E. // Anti-oxid-Redox- Signal.– 2001.– №3(2).– P.249–260.

7. Sharpe M. A., Cooper C. // Biochem-J.– 1998.– №332.– P.9–19.

8. Wink D. A. et al. //Semin-Perinatol.– 2000.– № 24(1).– P.20–23.

УДК 616-005.4

КРИТЕРИИ ВЫБОРА δ-АДРЕНОБЛОКАТОРА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ОЦЕНКА АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕБИВОЛОЛА

М.М. ОЛЕЙНИКОВА*

Введение. Первоначально δ-адреноблокаторы (БАБ) создавались как антиангинальные препараты, но уже в начале 60-х годов стало очевидно, что они эффективны для лечения не только стенокардии, но и артериальной гипертензии. Механизмы действия различных БАБ неодинаковы и включают: уменьшение сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда и урежения ритма сокращения сердца; торможение секреции ренина; перестройку барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС); блокаду пресинаптических δ₂-адренорецепторов, т.е. уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон; влияние на сосудодвигательные центры в головном мозге и др. БАБ – неоднородная по фармакологическим свойствам группа препаратов, представляющих конкурентный антагонизм в отношении δ₁-адренорецепторов.

Наряду с блокадой δ₁-адренорецепторов БАБ могут блокировать/не блокировать δ₂-адренорецепторы. В первом случае говорят о неселективных БАБ, во втором – о δ₁-селективных препаратах. БАБ, помимо δ₁-селективности (или кардиоселективности), различаются наличием/отсутствием внутренней симпатомиметической активности (ВСА), вазодилатирующего и мембраностабилизирующего действия и т.д. Общепринятой классификации БАБ не существует. Препараты, применяемые при длительной терапии разделяют группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и δ₁-селективности.

Большинство больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), получают терапию БАБ, т.к. эти препараты улучшают состояние пациентов, относительно доступны и достоверно увеличивают их шансы на хороший прогноз. Многоцентровые клинические исследования показали, что БАБ способны снижать заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. При одинаковой эффективности, кардиопротективными свойствами обладают лишь БАБ без ВСА, а риск сердечно-сосудистых осложнений в наибольшей степени снижается под

* 301670, Тульская обл., г. Новомосковск ММУ НГБ veny@newmsk.tula.net.

влиянием δ_1 -селективных препаратов по сравнению с неселективными. Опыт применения БАБ с ВСА (окспренолола и пиндолола) у больных, перенесших острый ИМ, заставляет усомниться в наличии у них кардиопротективных свойств. Атенолол, бетаксолол, метопролол – δ_1 -селективные блокаторы – в меньшей степени повышают ОПСС, чем неселективные препараты (надолол, пропранолол). При лечении δ_1 -селективными блокаторами вазоконстрикторная реакция на катехоламины выражена слабее, чем при лечении неселективными препаратами. Анализ исследований показал, что хотя все БАБ без ВСА обладают кардиопротективными свойствами, лишь липофильные препараты могут предотвратить внезапную сердечную смерть (ВСС) после ИМ [2]. Снижение частоты ВСС выявлено при длительном назначении липофильных БАБ (метопролола, пропранолола и тимолола), а гидрофильные препараты (атенолол и соталол) неэффективны.

Получены доказательства, что липофильные БАБ более эффективны для профилактики ряда сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), чем гидрофильные препараты. Липофильные и гидрофильные БАБ в одинаковой мере обладают антигипертензивным, антиишемическим и кардиопротективными свойствами, однако лишь липофильные препараты способны давать антифибрилляторный эффект [1, 8]. На сосудодвигательные центры в головном мозге могут оказывать влияние лишь липофильные препараты, способные проникать через гематоэнцефалический барьер (в отличие от гидрофильных), оказывая влияние на функциональную активность центра блуждающего нерва, усиливая эффекторные вагусные влияния на сердце, которые ослабевают при стрессе и предпологают к возникновению фибрилляции желудочков [18]. Выбор терапии БАБ ограничивался не только различием их фармакодинамических характеристик, но и наличием сопутствующих заболеваний и побочных реакций при длительном применении: мышечной слабости и импотенции; неблагоприятного воздействия на ЦНС (психическая депрессия, бессонница, сонливость, кошмарные сновидения, галлюцинации и др.); возможности бронхоспастических реакций; гипогликемии у больных сахарным диабетом; сердечной недостаточности после ИМ; нарушения липидного обмена [6, 17, 19].

При длительном применении выявлена безопасность δ_1 -селективных адrenoблокаторов, реже вызывающих побочные реакции, чем неселективные. Одной из причин, ограничивающих применение БАБ для лечения сердечно-сосудистой патологии, оставалась способность БАБ вызывать периферические вазоконстрикторные реакции. Снижение ОПСС возможно лишь при назначении БАБ с вазодилатирующими свойствами. Продолжается поиск более эффективных препаратов: с большей δ -селективностью, длительностью действия, обладающих кардиопротективными свойствами, липофильных, без ВСА, с учетом неблагоприятных свойств, суживающих область применения БАБ, их периферический вазоконстрикторный эффект.

Созданный высокоселективный δ_1 -адrenoблокатор нового поколения небиволол, липофильный, без ВСА, с вазодилатирующими свойствами отвечает всем требованиям кардиологии. Активное вещество небиволола состоит из двух энантиомеров: *D*-небиволола и *L*-небиволола, каждый из которых обладает особыми свойствами. *D*-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором δ_1 -адrenoрецепторов (сродство к δ_1 -адrenoрецепторам в 293 раза выше, чем к δ_2 -адrenoрецепторам). *L*-небиволол оказывает мягкое вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора (оксид азота – NO) из эндотелия сосудов. Доказано, что NO регулирует сосудистый гомеостаз и поддерживает нормальный базальный тонус сосудов, нормализуя реактивность сосудов и уровень артериальной гипертензии (АГ) [7, 16]. NO играет важную роль в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе и ангиопатиях, артериальной гипертензии и ИБС приводят к снижению выработки NO. Результатом снижения синтеза NO является вазоконстрикция и повышение артериального давления, нарушение кровотока и ишемия. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, АГ и сердечную недостаточность, т.к. способствует росту ОПСС, нарушению кровотока и развитию атеросклероза [10–12]. Клинические и экспериментальные данные говорят о модуляции активности эндотелиальной

(конститутивной) NO-синтазы небивололом и росте синтеза эндотелиального NO, с его вазодилататорным и ангиопротективным, антиатерогенным, антипролиферативным, антитромбоцитарным действием. Клиническая эффективность и безопасность БАБ с вазодилатирующими свойствами недостаточно изучена.

Не уточнено кардиопротективное действие небиволола, присущее БАБ без вазодилатирующих свойств (атенололу, метопрололу, конкору и др.). Предпринимаются усилия для уменьшения риска терапии БАБ, которые дают больному шанс на лучший прогноз. Именно от небиволола, являющегося высокоселективным, липофильным δ_1 -адrenoблокатором без ВСА, модулирующим синтез NO в эндотелии сосудов, можно ожидать улучшение прогноза у больных ИБС, в особенности, после ИМ.

Цель – оценка антиангинальных и антиишемических свойств небилета после ИМ и влияния его на процессы гемодинамики.

Объект и методы исследования. Проанализированы итоги лечения 21 пациента в восстановительном периоде после перенесенного ИМ со стенокардией напряжения I-II-III функционального класса (ФК), с сопутствующей мягкой или умеренной АГ (18 чел.) и сахарным диабетом тип II, компенсированный (2 чел.). По функциональному классу (ФК) стенокардии пациенты распределились так: стенокардия I ФК – 3 чел., стенокардия II ФК – 11 чел.; стенокардия III ФК – 7 чел. Открытое клиническое исследование проводилось в условиях лечения на дневном стационаре в специализированном отделении восстановительного лечения для лиц после перенесенного ИМ и мозга. Средний возраст составил $49,75 \pm 6,34$ лет, все пациенты принимали небиволол (небилет) (фирма «Берлин Хеми-Менарини Фарма ГмбХ», Германия) в средней дозе $5,12 \pm 1,42$ мг в сутки, в комплексе с пролонгированными и короткодействующими формами нитратов на фоне гипотензивной терапии берлиприлом, в среднесуточной дозе $14,64 \pm 4,11$, престариумом – $5,78 \pm 2,11$ для контроля АГ. Обследованы лица, имеющие степень соматического риска (табл. 1).

Таблица 1

Структура соматического риска (n=21)

Возраст, лет	49,75±6,34
Длительность ИБС, год	7,74±3,28
Мужчины, чел.,%	18 (85,71)
Женщины, чел.,%	3 (14,21)
Артериальная гипертензия, чел.,%	18 (85,71)
Сахарный диабет, тип II, чел.,%	2 (9,52)
Индекс массы тела (ИМТ)	31,14±5,45
Курение, чел.,%	16 (76,19)
Холестеринемия, мг%	5,59±1,17
Наследственность ИБС, чел.,%	12 (57,14)
ИМ в анамнезе, чел.,%	4 (19,04)

Проведены инструментальные, лабораторные, психодинамические исследования до и после курса лечения со средней продолжительностью $4,12 \pm 0,11$ недели. Клинический статус оценивали по данным анамнеза, опроса пациентов, их дневников самонаблюдения; результаты объективного исследования подтверждали путем инструментальных и функциональных методов диагностики с применением методов ЭКГ-контроля на электрокардиографе Bioset 3500, УЗИ сердца на аппарате Aloka SSD с определением фракции выброса (ФВ), сократимости, конечного систолического размера (КСР) и конечного диастолического размера (КДР), ударного объема крови (УО); холтеровского суточного ЭКГ-мониторирования с программным обеспечением «Кардиотехника – 4000АД»; велоэргометрической пробы (ВЭП) со ступенчато-возрастающей нагрузкой по стандартной методике с определением пороговой мощности нагрузки и определения времени до появления депрессии интервала ST или возникновения приступа стенокардии; контролировали артериальное давление (АД) – систолическое САД и диастолическое (ДАД) – по данным аускультативного измерения ртутным сфигмоманометром по Н.С. Короткову утром до приема медикаментов; выявление степени депрессивных расстройств вели с помощью шкал Бэка. Результаты обрабатывали по программе Statistica for Windows, v. 5.1. Различия показателей оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты. Сравнительный анализ антиангинальной эффективности небилета в лечении больных стенокардией I-II-III ФК, постинфарктного кардиосклероза по результатам клинического наблюдения (1 – до, 2 – после лечения) см. в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ антиангинальной эффективности небилета по результатам клинического наблюдения ($M \pm m$, $n=21$)

Число больных, чел	21	21	P
Стенокардия, ФК	2,19±0,68	1,62±0,50*	0,0095
Число приступов стенокардии в сутки	2,81±1,25	1,71±1,06*	0,0039
Дозы лекарств:			
Нитроглицерин, табл. в сутки	3,14±1,65	2,10±1,14*	0,0214
Берлиприл, мг	14,64±4,14	10,89±3,75*	0,0189
Престариум, мг	5,78±2,11	3,56±1,33*	0,0167

Примечание: * – достоверные различия $P < 0,05$

Таблица 3

Эффективность небилета ($M \pm m$)

Показатели	1	2	P
ЭКГ (n)	21	21	
ЧСС в мин	75,52±6,5	69,00±7,50*	0,0045
P-Q, мс	173,05±21,14	182,57±30,84	0,2500
ВЭП (n)	14	14	
- порог. мощность, Вт	116,67±24,40	135,00±18,42*	0,0277
- время ВЭП, мин	11,20±2,88	13,67±3,04*	0,0304
УЗИ сердца (n)	15	15	
- ФВ, %	61,13±3,31	63,07±2,25	0,0721
- сократимость %	31,81±3,02	32,20±2,54	0,7461
- КСР, см	3,11±0,27	3,21±0,19	0,0274
- КДР, см	4,62±0,60	4,93±0,48	0,1227
- УО, мл	66,53±4,16	69,73±4,13*	0,0434
- индекс массы миокарда	82,13±2,47	79,8±2,73*	0,0207
Холтеровское суточное мониторирование (n)	11	11	
кол-во эпизодов депрессии сегмента ST	3,73±2,80	1,45±1,29*	0,0238
- болевой ишемии	2,55±1,63	1,36±0,92*	0,0499
- безболевой ишемии	1,18±1,33	0,27±0,47*	0,0447
- длительность ишемии, мин	6,82±5,47	2,98±2,62*	0,0489
- средний уровень отклонения интервала ST, мм	2,01±0,56	1,45±0,45*	0,0232
Дневное время			
ЧСС среднее	74,64±6,04	67,09±3,51*	0,0019
ЧСС максимальное	103,36±9,15	91,73±11,38*	0,0156
ЧСС минимальное	58,05±5,87	54,48±6,95	0,0796
Ночное время			
ЧСС среднее	62,36±6,96	57,64±8,09	0,1574
ЧСС максимальное	90,00±13,19	78,09±10,84*	0,0313
ЧСС минимальное	55,45±5,45	52,55±3,33	0,1463
Функциональн. нагрузки			
ЧСС среднее	103,27±9,82	93,73±6,96*	0,0160
ЧСС максимальное	119,09±12,88	107,04±5,03*	0,0093
ЧСС минимальное	86,73±13,21	80,00±9,02	0,1783
- экстрасистолия, кол-во наджелудочковые	25,55±17,10	10,64±8,63*	0,0178
желудочковые	20,27±12,97	9,00±5,64*	0,0156
Контроль АД (n)	18	18	
АД САД, мм рт.ст.	127,22±10,03	118,61±7,03*	0,0053
АД ДАД, мм рт.ст.	86,94±5,98	83,06±3,49*	0,0228
n**	3	3	
АД САД, мм рт.ст.	116,67±5,77	96,67±5,77*	0,0132
АД ДАД, мм рт.ст.	83,33±2,89	75,00±5,00	0,0668

Примечание: * – достоверные различия $P < 0,05$, ** – пациенты без АГ

Антиангинальные эффекты небилета проявились в достоверном уменьшении числа приступов стенокардии и снижении ФК стенокардии, удалось снизить потребность в пероральном приеме нитратов. Небиволол индуцирует эндотелийзависимую NO-релаксацию коронарных артерий [4]. Антигипертензивная активность его подтверждена снижением потребности в дозах гипотензивных препаратов – берлиприла в мг (с 14,64±4,14 до 10,89±3,75) и престариума в мг (с 5,78±2,11 до 3,56±1,33). Антиишемическая и антиаритмическая эффективность небилета в лечении больных стенокардией I-II-III ФК, постинфарктного кардиосклероза по данным инструментальных методов исследования (1 – до лечения, 2 – после; n – число больных) см. в табл. 3.

При оценке кардиогемодинамических показателей по данным УЗИ сердца отмечено положительное влияние небилета на функцию левого желудочка: увеличение сердечного выброса ФВ

– с 61,13±3,31 до 63,07±2,25%, сократимости левого желудочка, КСР и КДР. Но результаты не были достоверны. Достоверным оказалась тенденция к уменьшению массы миокарда левого желудочка с 82,13±2,47 до 79,8±2,7. У 5 пациентов при исследовании возникли трудности с визуализацией и расчетом гемодинамических показателей. Их результаты не анализировали. По данным ВЭП выявлено достоверное положительное влияние небилета на увеличение пороговой мощности нагрузки и времени проведения ВЭП. У 7 пациентов результаты ВЭП неинформативны. Проба прекращена по субъективным показаниям. Показатели ВЭП свидетельствуют в пользу антиишемической эффективности небилета. В результате лечения небилетом у пациентов повысилась толерантность к физической нагрузке, что оказывает влияние на качество жизни и на трудовой прогноз после перенесенного ИМ. Антиангинальная и антиишемическая эффективность небиволола у больных с ИБС показана в ряде работ [13–14, 16], подтверждающих уменьшение числа эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной пробы и до появления депрессии сегмента ST. Эффективность небиволола связана с высокой δ_1 -селективной активностью, снижающей потребление кислорода миокардом, ЧСС и АД (особенно систолического). В отличие от многих БАБ небиволол улучшал функцию левого желудочка, в т.ч. у больных острым ИМ. В 65 случаях с сердечно-сосудистой патологией у лиц, получающих небиволол, показана его эффективность [15].

По итогам суточного холтеровского мониторирования получено подтверждение достоверных антиишемических свойств препарата. Это выразилось в уменьшении числа ишемических эпизодов, их длительности и среднего уровня депрессии сегмента ST. Безболевая ишемия миокарда (БИМ) – преходящее нарушение кровоснабжения миокарда без приступов стенокардии или его эквивалентов. Наличие БИМ повышает риск развития ИМ в 1,5 раза, угрозу возникновения аритмий – в 2 раза, ВСС – в 5–6 раз. Важность выявления БИМ обусловлена тем, что диагностика и тактика ведения больных ИБС опирается на наличие и интенсивность боли – основного симптома стенокардии.

Одним из доступных и достаточно информативных методов диагностики БИМ является Холтеровское ЭКГ-мониторирование. Метод позволяет в течение 24 часов непрерывно регистрировать биоэлектрическую активность сердца в повседневной жизни пациента. С помощью Холтеровского мониторирования возможно получение информации о времени начала эпизодов БИМ, их продолжительности, величине и направлении смещения сегмента ST. При оценке ишемии миокарда использовались следующие критерии: смещение сегмента ST на 1 мм на расстоянии 80 мс от точки j горизонтального или косонисходящего типа, продолжительность более 1 минуты. Полученные результаты позволили определить степень выраженности ишемии миокарда и выявить антиишемические свойства небилета, которые можно интерпретировать и как кардиопротекторные.

На фоне лечения небилетом получено достоверное снижение числа болевых (с 2,55±1,63 до 1,36±0,92) и безболевых ишемических эпизодов (с 1,18±1,33 до 0,27±0,47), уменьшение их степени выраженности по среднему уровню отклонения интервала ST (с 2,01±0,56 до 1,45±0,45 мм), их длительности (с 6,82±5,47 до 2,98±2,62 мин). Влияние небилета на уровень БИМ имеет прогностическое значение, предотвращает прогрессирование заболевания, риск развития осложнений. Это позволяет рассматривать небилет в качестве профилактического средства. В процессе холтеровского мониторирования удалось установить, что небилет позитивно влияет на частоту появления наджелудочковых (с 25,55±17,10 до 10,64±8,63) и желудочковых экстрасистол (с 20,77±12,97 до 9,00±5,64). Подобно другим БАБ, небилет обладает антиаритмической активностью.

Антиаритмическую активность небилета связывают с подавлением избыточной симпатической активации. Небилет подавляет эктопические аритмии, связанные с ишемией миокарда: уменьшает частоту аритмий на 37%; уменьшает частоту фибрилляции желудочков на 60%. Подавляет эктопические реперфузионные аритмии: уменьшает частоту желудочковых аритмий на 52%; уменьшает частоту фибрилляции желудочков на 47% [20]. ЧСС является косвенным показателем, отражающим тонус симпатической нервной системы, повышение которого у больных с постинфарктным кардиосклерозом связывают с ростом риска смертности.

Симпатолитическая активность небилета выражалась: в достоверном снижении максимальной ЧСС днем (с $103,36 \pm 9,15$ до $91,73 \pm 11,38$) и средней ЧСС днем (с $74,64 \pm 6,04$ до $67,09 \pm 3,51$); снижении максимальной ЧСС ночью (с $90,00 \pm 13,19$ до $78,09 \pm 10,84$); снижении максимальной ЧСС при функциональных нагрузках (с $119,09 \pm 12,88$ до $107,04 \pm 5,03$); снижении средней ЧСС при функциональных нагрузках (с $103,27 \pm 9,82$ до $93,73 \pm 6,96$). Отрицательное хронотропное действие не оказало влияния на снижение исходно низкой ЧСС ночью и днем. Применение небиволола оптимизировало вегетативный баланс.

Пациенты с сопутствующей АГ (18 человек) получали изначально гипотензивные препараты. Включение в схему лечения небилета в качестве антиангинального средства позволило достоверно снизить АД САС и АД ДАД. У 3 лиц без сопутствующей АГ произошло снижение АД САС с $116,67 \pm 5,77$ до $96,67 \pm 5,77$ и АД ДАД с $83,33 \pm 2,89$ до $75,00 \pm 5,00$. Для адекватного контроля АГ доза небилета была уменьшена до 2,5 мг в сутки. Антигипертензивные эффекты небилета имеют доказательную базу в научных исследованиях. Небиволол сохраняет суточный ритм АД и имеет 24-часовую активность. Отмечено уменьшение средних показателей ЧСС в дневное время. Данные о гипотензивной активности препарата получены и в двойных-слепых контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо, диуретиками, другими БАБ, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ [3, 9].

Пациенты, длительно принимающие БАБ, подвержены развитию депрессивных расстройств, которые уменьшают качество жизни. Исследования подтверждают – депрессия является самостоятельным независимым фактором сердечно-сосудистого риска, увеличивающим летальность и прогрессирование ИБС. Влияние небилета на развитие депрессивных расстройств изучено по шкале Бэка – не выявлено тенденции к развитию депрессивных расстройств (табл. 4) (1 до лечения, 2 – после лечения).

Таблица 4

Анализ эффективности небилета по результатам тестирования по шкале Бэка (М $\pm$ м, n=21)

Показатели	1	2	P
Шкала Бэка, б.	$13,38 \pm 2,65$	$12,62 \pm 2,38$	0,3340

Выводы. Небиволол (небилет) перспективен в лечении больных ИБС, в т.ч. после перенесенного ИМ, как один из базисных коронаролитических, антиангинальных, препаратов, эффективно влияющих на клинические и гемодинамические характеристики сердечной деятельности. Небиволол улучшает переносимость физических нагрузок, повышает качество жизни. Дальнейшее изучение кардиопротективных его свойств, влияния на прогноз жизни пациентов ИБС позволит внести дополнительный вклад в снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- Gottlieb S.S. et al. // N.Engl.J. Med.– 1998.– Vol. 339.– P. 489–497.
- Kendall M.J. et al. // Ann Intern Med.– 1995.– Vol.123.– P. 358–67.
- Ablet B. et al. // JBCE.– 1991.– Vol. 17.– P.165.
- Yoldstein S. // Arch Intern Med.– 1996.– Vol.156.– P.1267–1276.
- Gottlieb S.S. et al.//N.Engl.J. Med.– 1998.– Vol. 339.– P. 489–497.
- ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction // J.Am.Coll.Cardiol.– 1996.– Vol. 28.– P.1328–1428.
- Woolcock A.J. et al. // Am.Rev.Respir.Dis.– 1991.– Vol. 143.– P. 1438–1443.
- Panza, J.A. et al. //Engl. J. Med.– 1990.– Vol. 323.– P.22.
- Panza, J.A. et al. // Circul.– 1993a.– Vol. 87.– P. 1468–1474.
- Panza, J. A. et al. // Circul.– 1993b.– Vol. 87.– P. 1475–.
- Janssens W. et al.// JRFPreclinical Research Report on R67555.– December 1994.
- Van Nueten L., Walgraeve H. // Jrf Clinical Research Report on R67555.– January 1995.
- Gao Y. et al. // J Cardiovasc Pharmacol.– 1991.– Vol. 17.– P. 964–969.
- Cherchi A. et al.// Drug Invest.–1991.– Vol. 3, Sup. 1.– P.86.
- Ru.G. et al.// IntJCardiol.– 1994.– Vol. 43.– P. 279–285.

- Ulvénstam G.A.// Drug Invest.–1991.–Vol.3, Sup.1.– P. 199.
- Van Nueten L. et al. // Jverview of therapeutic efficacy and safety ofNebivolol in the treatment of hypertension. Clin Res Report on R67555.– December 1994.
- Cardiovasc J. // Pharmacol.– 1994.– № 6.– P. 986–993.
- Lind L. et al. // Blood Pressure.– 2000.– Vol. 9.– P. 4–15.
- Cadrillo C. et al. // Circul.– 1998.– Vol. 97.– P. 851–856.

CRITERIA OF CHOICE OF δ -ADRENOBLOCKER FOR PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION. ESTIMATION OF ANTIISCHEMIC ACTIVITY OF NEBIVOLOL

M.M. OLEYNIKOVA

Summary

Nebivolol is a prospective phytopharmaceutical preparation in complex treatment of patients with cardiovascular diseases, including patients after myocardial infarction. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of coronary arteries.

Key words: Nebivolol, cardiovascular diseases

УДК: 617.7-007681-089-07

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОЙ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

О.С. РУДНЕВА*

Известно, что среди основных причин инвалидизации больных по зрению глаукома стоит на втором месте после травм глаза, и доля её достигает 16%. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) составляет 70% от всех видов патологии этого рода [1–2]. Одной из причин снижения зрительных функций, увеличения числа инвалидов при ПОУГ является не только поздняя диагностика и обращаемость, но и неадекватное несвоевременное лечение. Лечение первичной глаукомы, как правило, начинается с применения консервативных средств [5–6]. Хирургическое лечение больным ПОУГ показано в случаях, когда медикаментозная терапия не даёт результатов, т.е. внутриглазное давление (ВГД) не нормализуется и зрительные функции продолжают страдать. Но и проведенное хирургическое лечение не всегда является залогом стабильности зрительных функций [3–4].

За последние десятилетия офтальмологами разработан ряд достаточно эффективных методов хирургического и лазерного лечения ПОУГ на разных её стадиях [7, 9–10]. Лазерная трабекулопластика (ЛТП) – это щадящее, минимально инвазивное, микрохирургическое вмешательство, способствующее раскрытию фильтрационных пространств роговично-склеральной трабекулы. Считается, что ЛТП эффективна лишь в начальных стадиях ПОУГ, на поздних же стадиях ПОУГ более оправдано применение хирургических методов лечения. [8–9].

Цель работы – ретроспективный анализ результатов ЛТП при ПОУГ в развитой и далеко зашедшей стадиях и изучение возможного повышения эффективности ЛТП.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи: оценить эффективность ЛТП, проведенной у больных в развитой (II) и далеко зашедшей (III) стадиях при нестабилизации ПОУГ на фоне гипотензивной терапии; оценить эффективность ЛТП у пациентов ПОУГ II и III стадиях с нестабильными зрительными функциями после хирургического вмешательства; сравнить полученные данные с контрольной группой пациентов прооперированных дважды по поводу нестабильности ПОУГ II-III стадии; выявить характер неудач, и, исходя из полученных данных, предложить способы их коррекции.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования и лазерного лечения 90 пациентов (90 глаз) с ПОУГ

* Тульская облбольница, клинико-диагностический центр

II-III стадий. В соответствии с задачами исследования они были разделены на 3 равноценные по количественному составу (по 30 человек) и клиническому статусу группы. Пациенты I группы находились на консервативном лечении, имели нестабилизацию глаукомного процесса, были прооперированы способом лазерной трабекулопластики во II, III стадий ПОУГ. Больным 2 группы II-III стадий ПОУГ ранее проводилось хирургическое вмешательство, в результате которого не было достигнуто «давление цели» по причине несостоятельности созданных путей оттока: их рубцевания или из-за нахождения вне зоны проекции шлемова канала. Пациенты часто имели единственный видящий глаз и боялись повторного хирургического вмешательства или находились в процессе по уходу за больными родственниками, или имели противопоказания по соматическому состоянию и не имели возможности лечь в стационар. Лицам 2 группы была предложена ЛТП как попытка отсрочить повторное хирургическое лечение нестабилизированной оперированной ПОУГ. Пациентам 3 группы с оперированной нестабилизированной ПОУГ II и III стадий была выполнена повторная хирургическая операция (табл.).

Таблица

Общая характеристика больных

Группа больных	n ^x	Стадии глаукомы		Пол		Возраст, лет
		II	III	М	Ж	
1-я	30/30	20/20	10/10	12	18	42-65
2-я	30/30	18/18	12/12	10	20	41-68
3-я	30/30	15/15	15/15	15	15	55-76
Всего:	90/90	43/43	37/37	37	53	

Все пациенты ранее лечились консервативно, и 1/3 из них уже получали хирургическое лечение, в основном в виде субсклеральной трабекулоэктомии. Срок наблюдения за пациентами после проведенной трабекулопластики, 1 год. Средний возраст пациентов составил $66,5 \pm 2,8$ лет. Все пациенты были осмотрены терапевтом и врачами-консультантами других специальностей. 6 человек (6,7%) признаны соматически здоровыми, у остальных были диагностированы следующие заболевания: гипертоническая болезнь – у 19 (21,1%) человек, ишемическая болезнь сердца – у 7 (7,8%), сахарный диабет – у 9 (10%) и прочие заболевания – у 49 (54%) пациентов. Все больные были обследованы по общепринятым методикам клинической оценки их общего и офтальмологического статуса. Характеристики последнего составлялись на основе определения остроты зрения и клинической рефракции, биомикроскопии, офтальмоскопии, гониоскопии, периметрии, тонометрии и тонографии. Полученные данные анализировали перед лазерным лечением и после него (через 3 дня, 3 недели, 1,5 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев). Техника ЛТП не отличалась от предложенной техники по Wise J. B. и Witter S. L. в 1979г. Сама ЛТП проводилась на аппарате фирмы NIDEK с длиной волны 534 нм. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере.

Результаты. Анализ результатов лечения больных прооперированных лазером по классической методике (I группа), показывает следующее. Непосредственный гипотензивный эффект от произведенной ЛТП можно считать хорошим у пациентов со II-й стадией ПОУГ. Пациенты с III-й стадией ПОУГ нуждались в усилении гипотензивного режима и проведении консервативной терапии в сочетании с биопептидами. В сроки до 3-х месяцев ВГД стабилизировано на уровне $16,2 \pm 0,7$ мм рт.ст. (у больных со II стадией), $23,2 \pm 0,4$ мм рт.ст. (при III стадии). Однако уже к 6-му месяцу оно достигает $18,2 \pm 0,2$ мм рт.ст. у больных ПОУГ II стадии, $26,6 \pm 0,4$ мм рт.ст. (III стадия). К концу года – $19,2 \pm 0,5$ мм рт.ст., $32,9 \pm 0,4$ мм рт.ст. – соответственно. Различия по указанным срокам наблюдения статистически значимы. В послеоперационном периоде у пациентов I группы в 4% отмечена реактивная офтальмогипертензия (от 1 до 3 суток), в 2-х случаях она была выраженной – длительностью до 2,5 недель.

Лечение реактивной офтальмогипертензии включало назначение ингибиторов простагландинов: индометацин внутрь или инстилляции наклофа 0,1%, ингибиторов карбонгидразы (диакрб 0,25мг внутрь или тусопт (азопт 2%) в виде инстилляций); дексаметазон 0,1% в каплях до 1 недели. В ближайшие сроки после операции зрительные функции у лиц I группы со II стадией ПОУГ оставались стабильными, (острота зрения улучшилась или

оставалась прежней в 93% случаев), у больных с ПОУГ III стадии у подавляющего большинства функции зрительного анализатора снизились. Причиной понижения остроты зрения в I группе с ПОУГ III стадии в 48% явилось прогрессирование глаукомного процесса, в 47,1% случаях – прогрессирование имевшейся катаракты, в 3,9% – зрительные функции оставались стабильными.

Улучшение гидродинамики глаза у пациентов I группы с ПОУГ II стадии наступило в 93% случаев, а у больных с ПОУГ III стадии – в 3,9% за счет улучшения оттока водянистой влаги ($C-0,2-0,33$ мм³/мин мм рт.ст.) и расширение полей зрения на 20 градусов у пациентов ПОУГ II стадии.

Анализ результатов ЛТП в I группе выявил, что при III стадии ПОУГ трабекулопластика может быть операцией выбора, не исключая хирургического вмешательства в последующем.

На протяжении динамического наблюдения во 2 группе у пациентов с уже оперированной ПОУГ II, III стадий, острота зрения после ЛТП улучшилась или сохранилась прежней. С ПОУГ II стадии – в 95,5% случаев (для сравнения в I группе – 93%). С ПОУГ III стадии – 87,6% (в I группе – 3,9%). Основной причиной снижения остроты зрения у остальных было прогрессирование катаракты, имевшейся у 63% пациентов до операции.

Во 2 группе анализ результатов показал, что применение ЛТП на уже оперированных с нестабилизированными зрительными функциями глазах не отягощало течения глаукоматозного процесса. Случаи реактивной гипертензии выявлены не были. ВГД снизилось в среднем с $28,5 \pm 1,2$ мм рт.ст. до $18,70 \pm 0,2$ мм рт.ст. Отток внутриглазной жидкости возрос с 0,06 до 0,2 мм³/мин мм рт.ст. Динамика полей зрения расширилась на 5–7 градусов.

По результатам лечения больных, входивших в 3-ю группу (оперированная ПОУГ II, III стадий), видно, что применение повторной гипотензивной хирургической операции у пациентов и с II стадией ПОУГ, и с III стадией ПОУГ приводило к стабилизации зрительных функций в 38%, 28% соответственно. ВГД снизилась в среднем с $28,5 \pm 1,2$ мм рт.ст. до $17,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. Отток внутриглазной жидкости вырос с 0,06 до 0,16 мм³/мин мм рт.ст. Динамика полей зрения имела положительную тенденцию, но в среднем не превышала 5 градусов. Зрительные функции в течении 1,5 месяцев снижались, причиной понижения остроты зрения в 54% случаях являлось прогрессирование катаракты в обеих группах, в 31% случаях – нарушение кровообращения в зрительном нерве после операции, в 13% – прогрессирование глаукоматозного процесса, 2% составили послеоперационные осложнения в виде иридоциклита, увеита, ЦХО. Сравнительная оценка полученных данных показывает, что непосредственно после ЛТП и в ранние сроки после него (до 3–6 месяцев) практически равноценны: гипотензивный эффект был зафиксирован у всех больных 3-х анализируемых групп, за исключением I группы – у пациентов с нестабилизированной ПОУГ III стадии. Применение ЛТП в до- и послеоперационном периоде у пациентов с ПОУГ II, III стадий способствовало формированию дополнительных путей оттока, тем самым приводя к стабилизации и усилению гипотензивного эффекта консервативного или хирургического лечения. Применение ЛТП в сочетании с капельным режимом и пептидными биорегуляторами позволяло повысить уровень жизни, продлив гипотензивный эффект, стабильность зрительных функций при глаукомном процессе у больных с ПОУГ.

Выводы. ЛТП обеспечивает длительный гипотензивный эффект, сравнимый с эффектом после хирургической операции у пациентов II стадии с ПОУГ. ЛТП позволяет сохранить зрительные функции, стабилизируя глаукомный процесс у больных на срок не менее 1 года, при уже оперированной ПОУГ III стадии. ЛТП является операцией выбора у пациентов с ПОУГ III стадии. Применение ЛТП в хирургической практике рекомендуется для лечения больных в начальной, развитой, далеко-зашедшей стадии, даже у прооперированных ранее пациентов с нестабилизированными зрительными функциями в тех же стадиях.

Литература

- Егоров Е. А. и др. Патогенетические аспекты лечения открытоугольной глаукомы. – М., 2001. – 118 с.
- Либман Е. С. и др. // 7-й съезд офтальмологов России: Тез. докл. – М., 2000. – С. 251.
- Краснов М.М. Микрохирургия глауком. – М.: Медицина, 1980. – 157 с.

4. Краснов М. М. // Вестн. офтальмологии.– 1998.– Т. 114.– №2.– С. 5–7.
5. Нестеров А. П. Глаукома.– М.; Медицина, 1995.– 256 с.
6. Нестеров А. П., Бунин А. Я. // Вестн. офтальмологии.– 1977.– № 5.–С.38–42.
7. Ремизов М.С. и др. // Офтальмохирургия.– 1993.– №2.– С. 22–26.
8. Светлова О.В и др. // Глаукома.– 2004.– № 3.– С. 29–39.
9. Сомов Е. Е. Первичная глаукома.– СПб., 2001.– 23 с.
10. Wise J.B.; Witter S.L. // Arch. Ophthalmol.– 1979.– Vol.97.– P.319–322.

EARLY AND REMOTE RESULTS OF LASER TRABECULOPLASTY IN PATIENTS WITH OPEN-ANGLE GLAUCOMA

O. C. RUDNEVA

Summary

The laser trabeculoplasty (LTP) enables to prolong a hypotensive effect of the surgery considerably and thus to eliminate its most essential drawbacks. The LTP is recommended for patients with the primary open-angle glaucoma. It opens prospects of further improvement of quality and reliability of the LTP type surgery.

Key words: trabeculoplasty, hypotensive effect

УДК 616.379-008.64

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ-1 ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ

Л.В. ЗАКЛЯКОВА, М.А. КИСЕЛЕВА, В.П. КОЛЧИНА*

Являясь модулятором биологических и физиологических свойств сосудистой стенки, эндотелий участвует в большинстве физиологических и патологических процессов на гуморальном и клеточном уровнях. Эндотелиальные клетки (ЭК), специфически реагируя на молекулярные сигналы, выполняют ряд функций, в т.ч. транспортные, барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции.

Поражение эндотелия микрососудов при сахарном диабете (СД) рядом авторов признается первичным в развитии диабетических микроангиопатий (МАП). Именно ЭК принимают на себя удар метаболических (гипергликемия, дислипидемия) и гемодинамических (системная артериальная и внутрикапиллярная гипертензия) факторов, имеющих место при СД. Однако при СД нарушается не только целостность эндотелия, но и изменяется его функциональная активность. Происходит изменение «взаимоотношений» ЭК с форменными элементами крови: в условиях гипергликемии идет усиление агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов и эритроцитов. Изучается вопрос о роли лейкоцитов в патогенезе диабетических МАП, доказано усиление миграции лейкоцитов при СД с последующей их адгезией к эндотелию сосудов. Эти процессы способствуют локальному накоплению клеток, развитию стаза и тромбоза в сосудах, что приводит к возникновению зон окклюзии, ускоряя развитие МАП [1–4]. Актуален поиск маркеров, отражающих активность этих процессов на ранних сроках заболевания. Процессы взаимодействия между ЭК и форменными элементами крови происходят посредством молекул межклеточной адгезии. Молекулы межклеточной адгезии – это поверхностные клеточные гликопротеины, обеспечивающие процессы взаимодействия клеток между собой и с компонентами межклеточного вещества. Выделяют ряд суперсемейств адгезивных молекул, различающихся структурными и функциональными особенностями: селектины, интегрины, иммуноглобулины, кадгеринины и хонинговые рецепторы [5].

Рассмотрим молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1, CD 54). Эта молекула является гликопротеидом с молекулярной

массой 90 кД и относится к суперсемейству иммуноглобулинов. ICAM-1 экспрессируется на поверхности лейкоцитов, ЭК, фибробластов и эпителиальных клеток. В многофазном процессе взаимодействия лейкоцитов с сосудистым эндотелием она обеспечивает фазу прочной адгезии лейкоцитов к ЭК. На покоящемся эндотелии ICAM-1 практически не экспрессируется, но при активации ЭК ее экспрессия значительно возрастает. Помимо мембраносвязанной формы, существует т.н. растворимая форма этой молекулы – sICAM-1. Видимо, она образуется путем протеолитического расщепления адгезивных молекул в месте перехода внеклеточного участка в трансмембранный, а рост ее уровня в биожидкостях может отражать активацию соответствующих клеток. Рост уровня sICAM-1 косвенно указывает и на усиление деструкции клеток, где экспрессируется эта молекула [5–7].

Цель работы – определение уровня sICAM-1 у больных СД 1 типа на разных сроках заболевания в зависимости от микрососудистых осложнений (диабетической ретино- и нефропатии).

Материалы и методы. Было обследовано 70 пациентов с СД 1 типа (39 мужчин и 31 женщина) и 20 лиц контрольной группы (10 мужчин и 10 женщин). Ср. возраст составил 26,5 лет. Все больные СД 1 типа были разделены на три подгруппы: 1 группа (n=23) – с отсутствием микрососудистых осложнений; 2 группа (n=23) – с начальными стадиями поражения микрососудистого русла (непролиферативной ретинопатией / нефропатией на стадии микроальбуминурии); 3 группа (n=24) – с выраженными сосудистыми осложнениями (пре- или пролиферативной ретинопатией / нефропатией на стадии протеинурии).

У больных с неодинаковой степенью развития МАП в разных сосудистых бассейнах критерием включения во 2-ю и 3-ю группы являлась стадия поражения глаз или почек. Все они были сопоставимы по полу, возрасту, степени компенсации СД. В исследование не включались лица с др. аутоиммунными заболеваниями, воспалительными очагами, болезнями печени, неопластическими заболеваниями и заболеваниями системы крови.

Офтальмологическое обследование проводили с помощью методов прямой и непрямой офтальмоскопии. Лабораторное обследование включало биохимические анализы крови с определением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) методом аффинной хроматографии, проведением фенотипирования липидов ферментативным методом на аппарате EOS. Bravo (HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A.); определение микроальбуминурии тест-полосками «Микраль-тест» (An ACCU-CHEK product) и определение протеинурии. Уровень sICAM-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (реактив фирмы Bender MedSystems, Австрия). Статобработка материала проводилась с помощью программ пакета Microsoft Office XP. Оценка достоверности различий средних величин при независимых переменных осуществлялась по критерию Стьюдента (t).

Таблица

Средние уровни sICAM-1 у больных СД 1 типа в зависимости от степени поражения микрососудистого русла (M±m)

Показатель	Контроль (n = 20)	Больные СД 1 типа		
		Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 23)	Группа 3 (n = 24)
Уровень sICAM-1 в сыворотке крови, нг/мл	208,5±9,96	267,4±21,1 (p1<0,05)	325,44±8,38 (p1<0,001) (p2<0,01)	383,9±11,5 (p1<0,001) (p2<0,001) (p3<0,001)

P1 – достоверность различия показателей уровня sICAM-1 у больных СД 1 типа по сравнению с контрольной группой; P2 – по сравнению с данными 1 группы; P3 – с данными 2 группы.

Результаты. В ходе исследования нами обнаружено достоверное (p<0,05) повышение уровня sICAM-1 во всех группах больных СД 1 типа по сравнению с контролем. Как видно из табл., значения sICAM-1 возрастают в группах больных с различными стадиями МАП по сравнению с больными, не имеющими признаков поражения микрососудистого русла. Степень тяжести поражения микрососудистого русла прямо коррелировала с уровнем sICAM-1. Наблюдается зависимость уровня sICAM-1 в сыворотке крови больных СД 1 типа от наличия и степени тяжести МАП. В группе больных без признаков микрососудистых осложнений по общепринятым критериям шло достоверное повышение уровня sICAM-1 по сравнению с группой контроля

* Астраханская государственная медицинская академия

($p < 0,05$), что подтверждает чувствительность этого теста (молекулярный уровень диагностики) в ранней диагностике МАП.

Выводы. Повышение уровня sICAM-1 у больных СД 1 типа, коррелирующее со степенью тяжести поражения микрососудистого русла, указывает на важную роль деструкции эндотелия в процессе развития диабетических МАП. ICAM-1 является высокочувствительным маркером повреждения эндотелия, т.к. рост уровня растворимой формы этой молекулы определяется в ряде случаев даже у больных, не имеющих признаков МАП при обследовании по общепринятым методикам. Это дает возможность использовать определение уровня sICAM-1 с диагностической и прогностической целью при исследовании степени поражения микрососудистого русла у больных СД 1 типа.

Рост уровня sICAM-1 на доклинических стадиях диабетических МАП указывает на возможность использования этого теста для ранней диагностики микрососудистых осложнений СД 1, что важно в клинической практике. Лишь лечение, начатое на ранних этапах развития МАП, способно приостановить их развитие и восстановить нормальное состояние.

Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию: руководство для врачей. – М., 1998.
2. Дедов И.И. и др. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. – М., 2001.
3. Шестакова М.В. и др. // Тер. архив. – 2003. – Т. 75, №6. – С.17–21.
4. Юшков П.В., Опаленов К.В. // Сахарный диабет. – 2001. – №1(10). – С.53–56.
5. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
6. Fasching P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81(12). – P.4313–4317.
7. Rothlein R. et al. // J. Immunol. – 1991. – Vol. 147(11). – P. 3788–3793.

УДК 616.31

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМИ СЪЕМНЫМИ ПЛАСТИНОЧНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ПО ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

А. Р. АНТОНОВ, В. Т. КАРСАНОВ, М.В. СОТНИКОВА*

Потеря всех зубов приводит к изменениям альвеолярных отростков и слизистой оболочки (СО) ротовой полости. Протезы являются неадекватным раздражителем подлежащих тканей и, кроме лечебного эффекта, оказывают вредное воздействие на СО полости рта. Большой интерес вызывают клинические проявления реактивных изменений тканей протезного ложа. Базис съемного пластиночного протеза (СПП), покрывая СО, нарушает тактильную, вкусовую чувствительность, терморегуляцию и вызывает гиперемии СО под протезом. Это подтверждено наличием у ряда больных сенсibilизация к мономеру наряду с явлениями непереносимости, а также бактериальная флора, остатки пищи, механическое воздействие, протезы с истекшим сроком эксплуатации. При этом аллергическая реакция возникает на месте контакта с материалом протеза, может проявляться в виде экзема, глосситов с нарушением вкуса, отека губ, дерматитов лица. Анализ осложнений, возникающих в период пользования протезом, требует изучения влияния каждого патогенного фактора с целью установления патогенетической связи между характером раздражения и ответной реакцией для ослабления его влияния, предупреждения осложнений и их лечения.

Цель исследования – совершенствование метода лечения больных с полными СПП. Для этого изучали содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в ротовой жидкости в динамике при использовании полного СПП; влияние СПП при длительных сроках использования; определяли изменение иммуно-

метаболических параметров ротовой жидкости при применении полных СПП, возрастные изменения местного гуморального иммунитета ротовой полости, активность TNF-а и интерлейкина-4 (IL-4) в динамике при использовании полных СПП.

Материалы и методы исследования. Критерием отбора больных служило наличие у больных полных СПП, возраст 65–95 лет, полное отсутствие зубов верхней и нижней челюстей, первичное или вторичное протезирование полными СПП, наличие степеней атрофии по Оксману верхней и нижней челюстей и воспалительных процессов в полости рта, срок использования старых полных СПП. Клиническо-лабораторное обследование 28 больных проведено до и через 7 дней после протезирования.

Для анализа у пациента брали ротовую жидкость, получая ее сплевыванием в стерильные пробирки утром натощак, без чистки и полоскания. Затем ротовая жидкость центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин. Надосадочную часть ротовой жидкости отсасывали в пластиковые пробирки и хранили при 30°C.

Определение sIgA в ротовой жидкости выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора sIgA – ИФА – БЕСТ ЗАО Вектор – Бест (г.Новосибирск). При определении sIgA использовался твердофазовый метод иммуоанализа, основанный на принципе «сэндвича». Анализ проводился в две стадии. На 1-й стадии калибровочные пробы с известной концентрацией sIgA и исследуемые образцы инкубируются в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ) к секреторному компоненту sIgA. Затем моется планшет. На 2-й стадии связавшийся в лунках sIgA выявляют конъюгатом МКАТ к а-цепи sIgA с пероксидазой хрена. После промывывания избытка конъюгата образованные иммунные комплексы, «иммобилизованные МКАТ – sIgA – конъюгат», определяют ферментативной реакцией пероксидазы с H₂O₂ в присутствии хромогена (тетраметилбензидина). Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации sIgA в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитываются фотометрически. Концентрация sIgA в пробах определяют по калибровочному графику. Измерения проводились с помощью вертикального спектрофотометра «Multiscan MCC 340». Количественное содержание sIgA в ротовой жидкости выражали в пкг/мл.

Определение содержания цитокинов (TNF-а и IL-4) в ротовой жидкости выполнялось твердофазным иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Один тип ферментов иммобилизуется на поверхностях ячеек. Другой тип (антитела) находится в виде конъюгата с биотином. Индикатор – пероксидаза хрена со стрептавидином – имеет большое сродство к биотину. Измеряют активность связанной пероксидазы. Использовались коммерческие наборы ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Измерения проводили с помощью вертикального спектрофотометра «Multiscan MCC 340». Количественное содержание цитокинов в ротовой жидкости выражали в пкг/мл.

Классификация степени атрофии верхней челюсти по Оксману: 1 класс – высокий альвеолярный отросток, высокие бугры верхней челюсти, глубокий свода неба и преддверия, с хорошо выраженной и податливой СО. Высокое расположение переходной складки и точек прикрепления уздечек и щечных тяжей; 2 класс – средняя атрофия альвеолярного отростка и бугров верхней челюсти, менее глубокое небо и более низкое прикрепление подвижной СО; 3 класс – резкая, но равномерная атрофия альвеолярного отростка и бугров верхней челюсти, уплощение небного свода. Подвижная СО прикреплена на уровне вершины альвеолярного отростка; 4 класс – неравномерная атрофия альвеолярного отростка (сочетает в себе признаки 1-го, 2-го и 3-го классов).

Классификация степени атрофии нижней челюсти по Оксману: 1 класс – высокий альвеолярный отросток, низкое расположение переходной складки и точек прикрепления уздечек и щечных складок СО; 2 класс – средняя равномерная атрофия альвеолярного отростка; 3 класс – отсутствие альвеолярного отростка (или слабо выражено), возможна атрофия тела челюсти; 4 класс – неравномерная атрофия альвеолярного отростка, развивается из-за одновременного удаления зубов.

При постановке диагноза класс присваивается каждой челюсти отдельно. У больных с полной адентией следует обратить внимание на конфигурацию оставшегося альвеолярного гребня. В зависимости от формы вестибулярного ската различают: пологий,

* Новосибирская государственная медицинская академия

отвесный, нависающий гребни. С учетом этого фактора меняется как способ фиксации, так и сама конструкция полного СПП.

Перед протезированием надо определить межальвеолярное расстояние в состоянии физиологического покоя; пальпировать височно-нижнечелюстные суставы в покое и при открывании рта; исследовать ортопантограмму. Если суставные ямки глубокие, необходимо моделировать у больного глубокий прикус, при плоских – прямой, при умеренно выраженных – ортогнатический. Изучая строение альвеолярных отростков, решают вопрос о постановке СПП на искусственной десне или на приточке – в зависимости от степени атрофии. Пальпируя СО, определяют степень податливости на альвеолярных отростках, твердом и мягком небе, буграх, решая, какой вид слепка избрать в данной клинической ситуации (компрессионный, разгружающий). При наличии острых болезненных экзостозов, подвижных тяжей СО вместо альвеолярных отростков, при мелком преддверии, высоко прикреплении уздечек языка или губ рекомендуется осуществить предварительные хирургические мероприятия. Противопоказанием для начала протезирования больных с полным отсутствием зубов являются выраженные острые воспалительные повреждения СО полости рта. На устойчивые корни нижней челюсти, запломбированные до верхушки, изготавливают штифтовые зубы, корни на верхней челюсти рациональнее удалить, потому что они мешают в создании замыкающего клапана.

Статистическая обработка данных велась на ПК Pentium III с использованием системы статистического анализа PC – SAS, Excel 6.0. Определяли среднюю арифметическую (М), средне-квадратичное отклонение (g), ошибку средней (m). Доверительность (p) различий двух выборок оценивали с помощью критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица

Динамика проведенных исследований цитокинов

Цито- кины	Норма	До протези- рования	После протези- рования через 7 дней	После протези- рования через 6 мес.
TNF-a	10,3± 4,2	45,9± 6,4	37,1± 5,1	22,53±2,71
IL-4	16,2± 5,2	84± 24	62,89± 13,1	25,3±4,6
sIgA	207± 32,1	327,4±34,7	353,3± 13,5	194,3±23

До протезирования шло повышение противовоспалительного цитокина TNF-a, т.к. имела воспалительная реакция на раздражение протезного ложа старыми протезами (механическое воздействие – микротравмы; активируется бактериальная флора, т.к. в пожилом возрасте содержание лизоцима в слюне снижено, как и бактериальная активность слюны). Он важный медиатор местного воспаления, нужный для локализации инфекции. Он активирует синтез иммуноглобулина sIgA (активация фагоцитоза и антителообразования) и систему комплемента, а также рост уровня противовоспалительного цитокина IL-4 – он содержит воспалительные реакции, активируя гуморальный иммунитет.

Через 7 дней после протезирования происходит значительное понижение показателей противовоспалительных цитокинов, но sIgA остается достаточно еще высоким, он не так активно реагирует на изменение, как цитокины. По Курлянскому это соответствует 3 фазе адаптации к полному СПП (фаза полного торможения). В эту фазу уменьшается саливация, нормализуется фонация, отсутствует рвотный рефлекс, а губы, щеки и язык не напряжены. IL-4 выступает как индуктор гуморального ответа.

Через 6 мес. после протезирования показатели приходят почти в норму при применении качественных новых СПП. Достигается гомеостаз в ротовой полости, но sIgA несколько снижен потому, что в пожилом возрасте и при повторном использовании СПП подслизистый слой истончен и атрофичен вследствие снижения числа плазматических клеток, которые продуцируют sIgA, либо за счет повышенного использования sIgA, который активно взаимодействует как с бактериальными антигенами, так и с поврежденными клетками протезного ложа или их вновь образованными антигенами. Своевременная замена старых съемных протезов на новые и рост качества изготовления протезов, улучшает адгезию протезов и уменьшает трение (повреждение СО ротовой полости), приводит к снижению активности воспалительного процесса, нормализует биоценоз ротовой полости. У

лиц, повторно устанавливающих полные СПП, адаптация идет быстрее, снижена воспалительная реакция СО протезного ложа.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF THE ELDERLY PATIENTS HAVING FULL REMOVABLE PLATE DENTAL PROSTHESES ACCORDING TO IMMUNOMETABOLIC PARAMETERS OF THE ORAL FLUID

A.R. ANTONOV, V.T. KARSANOV, M.V. SOTNIKOVA

Summary

Timely replacement of old removable prostheses by new ones and improvement of the prosthesis quality perfect adhesion, decrease prosthesis friction (which induce injury of the oral mcosa), minimize inflammatory process activity, return oral biocenosis to normal.

Key words: oral biocenosis, prosthesis

УДК 616.24-002

ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В УСЛОВИЯХ ПРИФРОНТОВОГО ГОСПИТАЛЯ

М.М. КИРИЛЛОВ, В.Г. КОКОЕВ, Д.В. СОСНЮК, В.И. ШКУМАТ*

Особенностям пневмоний у военнослужащих посвящено немного публикаций [1–3]. Особенно неразработанным остается вопрос о пневмониях у военнослужащих в прифронтовой зоне Чечни, о влиянии факторов отягощения на течение пневмоний.

Обследовано 467 больных пневмонией, находившихся в пульмонологическом отделении 331-го военного госпиталя с дислокацией в г. Буденновске Ставропольского края в 2000–2001 гг. Коечная мощность госпиталя составляла 250 единиц. Госпиталь был расположен в зоне, непосредственно примыкающей к театру ведения контртеррористических действий на Северном Кавказе. Госпитализация больных шла из медицинских частей и подразделений города Буденновска и Буденновского района, а также из зоны боевых действий. Пневмонии доминировали в составе патологии легких и составляли 85% от общего числа госпитализированных. Больные, обычно с наиболее тяжелыми осложнениями формами пневмоний, после обследования и оказания им неотложной помощи, эвакуировались в Окружной госпиталь в г. Ростов-на-Дону. Среди остальных форм патологии органов дыхания у больных госпиталя можно выделить острый бронхит, хронический обструктивный и необструктивный бронхит, бронхиальную астму. В качестве классификационной основы для создания групп больных применялись положения Международного Консенсуса по пневмониям от 1992 г. и Российского Консенсуса от 1995 г. Среди больных пневмонией были выделены группы с легким, средним и тяжелым течением. Обследованные больные пневмонией относились к ее неболыничной форме.

Больные пневмонией легкого течения составили 282 человека (60,4%), больные пневмонией, имевшей средне-тяжелое течение, – 165 человек (35,3%), больных с тяжелым течением процесса насчитывалось всего 20 человек (4,3%), и в последующий анализ они вошли из-за малочисленности наблюдений. Больных, в анамнезе которых были данные о предшествующих заболеваниях с их возможным отягощающим влиянием на течение пневмонии, было 232. Они составили 52,0% обследованных. Больные, у которых пневмония развивалась на фоне предшествовавших патологических процессов в висцеральной сфере и в др. органах, составили основную группу, больные с развитием пневмонии на интактном фоне – сравнительную. Структура предшествующей патологии представлена в табл. 1.

Дефицит массы тела у больных пневмонией относился 1 и 2 степеням. В группу больных с предшествовавшими и сопутствующими инфекционными заболеваниями были включены случаи часто рецидивирующих ОРВИ, реже – случаи кишечных инфекций, у больных с ЛОР-патологией имелись синуситы, отиты, тонзиллиты. Соматическая группа заболеваний включала хронический бронхит, НЦД, постмиокардитический кардиоскле-

* Саратовский военно-медицинский институт

роз, гипертоническую болезнь, хронический пиелонефрит, хронические гастрит, дуоденит, холецистит, панкреатит, язвенные поражения гастро-дуоденальной зоны. Реже – последствия травмы, эндокринопатии и аллергозаболевания (хроническая крапивница, нейродермит). У ряда больных имелись сочетания предшествующей патологии (особенно часто – с дефицитом массы тела).

Таблица 1

Структура патологии, предшествовавшей пневмонии

Виды предшествующей патологии	абс	%
Дефицит массы тела	85	27,0
Инфекционная патология	66	21,0
Патология сердечно-сосудистой системы	25	7,9
Патология органов дыхания	22	6,9
Патология желудочно-кишечного тракта	35	11,1
Патология почек	6	1,9
Эндокринная патология	6	1,9
Аллергические заболевания	5	1,6
ЛОР – патология	48	15,2
Травма	16	5,1
Прочие	2	1,6
Всего	316 у 232 больных	100,0

Распределение больных пневмонией по социодемографическим показателям было следующим. По возрасту: до 20 лет – 353 чел. (78,9%), 21–30 лет – 67 чел. (14,9%), старше 30 лет – 27 больных, или 6,4%. По сезону заболевания: осень – зима 252 больных, или 56,3%, весна – лето – 195 чел., или 43,6%. По месту призыва: СКВО – 105 чел. (24,9%), Центр Европейской части 184 чел. (44,0%), Урал – Сибирь 132 чел. (31,3%). По характеру военной специальности и условиям службы: связанные с боевой деятельностью – 279 чел. (66,1%), не связанные с боевой деятельностью 143 (33,8%). Источник направления в госпиталь: медрота – 265 чел., или 59,0%, поликлиника – 81 чел., или 18,0%, эвакуация из зоны боевых действий – 55 чел., или 12,3%, прочие (медперсонал воинских частей, самообращение) – 46 чел., или 10,3%. Сроки госпитализации: своевременная (до 3-х дней) – 264 чел., или 59,0%, поздняя (свыше 4-х дней) – 183 чел., или 41,0%. По фактору курения: курящие – 359 чел., или 83,5%, некурящие – 71, или 16,5%. По фактору переохлаждения перед пневмонией: имелось – 390 чел. 91,0%, не имелось – 39 9,0%. Обследование больных проводилось в динамике: в первые 3 суток после поступления (2–5 сутки заболевания), на 7–10 сутки и после 20-х суток, перед выпиской. Основная часть больных после лечения в пульмонологическом отделении проходила здесь же реабилитацию. Исследование роли предшествующей патологии в формировании тяжести течения пневмонии (табл. 2) подтвердило влияние дефицита массы тела, заболеваний ЛОР-органов, инфекционных заболеваний и комбинации факторов отягощения: эти факторы чаще имелись при средней степени тяжести процесса в легких.

Таблица 2

Частота предшествующей патологии как фактора отягощения при пневмониях различной степени тяжести

Факторы отягощения	В том числе при пневмониях:			
	Легкого течения (n = 282)		Средней тяжести течения (n = 165)	
	абс	%	абс	%
Дефицит массы тела	48	17,0	37	22,0*
Инфекционные заболевания	39	14,0	27	16,4
Заболевания сердца	15	5,3	10	6,1
Заболевания легких	13	4,6	9	5,5
Заболевания ЖКТ	25	8,8	10	6,0
Заболевания почек	5	1,8	1	0,6
Эндокринопатии	4	1,4	2	1,2
Аллергические заболевания	2	0,7	3	1,8
ЛОР - патология	25	8,8	23	14,0*
Травма	9	3,2	7	4,2
Комбинация факторов отягощения	23	8,1	26	16,0*

Примечание: * – разница с показателями в группе больных пневмонией с легкой степенью тяжести статистически достоверна (p<0,01)

Определенное значение в формировании тяжести течения пневмонии имели некоторые факторы риска (табл. 3).

Таблица 3

Сопоставление частоты возможных факторов риска при пневмониях различной степени тяжести

Факторы риска	Легкого течения (n = 282)		Средне-тяжелого течения (n=165)	
	абс	%	абс	%
Возраст – до 20 лет	222	79,0	131	79,4
Возраст 21–30 лет	40	14,2	27	16,4
Возраст старше 30 лет	20	7,1	7	4,2
Холодное время года	157	56,0	95	57,0
Зона призыва – СКВО	61	23,2	44	26,6
Зона призыва – Центр России	118	41,8	65	39,4
Зона призыва – Урал, Сибирь	76	26,9	56	34,0*
Курение	238	84,0	121	73,0*
Профессиональный фактор – боевые специальности	175	62,0	104	63,0
Профессиональный фактор – тыловые специальности	107	38,0	61	37,0
Поздняя госпитализация	123	44,0	60	36,0*
Переохлаждение	250	88,6	140	85,0
Эвакуация из зоны боевых действий	39	14,0	16	9,7

Примечание: * – разница с показателями в группе больных пневмонией легкой степени статистически достоверна (p<0,05)

Лица из центральных и северных регионов страны чаще болели пневмонией средней степени тяжести, нежели военнослужащие местного призыва. Преобладание случаев поздней госпитализации лиц с легким течением пневмонии объясняется более частым в этих случаях поздним обращением больных к врачу. Комбинация факторов риска также была более характерна для больных со средней тяжестью пневмонии. Частота основных факторов риска в группах пневмоний с отягощенным и неотягощенным анамнезом мало отличалась (табл. 4). Исключение составляли факторы курения, эвакуации из зоны боевых действий, поздняя госпитализация и переохлаждение, особенно при отягощенном течении пневмоний средней степени тяжести.

Таблица 4

Сопоставление частоты основных факторов риска при пневмониях различной степени тяжести отягощенного и неотягощенного течения

Факторы риска	Легкая ст. (n = 282)				Средне-тяжелая ст. (n=165)			
	Неотягощ. течение (n=142)		Отягощ. течение (n = 140)		Неотягощ. течение (n = 73)		Отягощ. течение (n = 92)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Возраст 18–20 лет (1-й год службы)	112	78,8	111	79,0	57	78,0	75	81,0
Холодное время года	77	54,0	80	57,0	42	57,0	53	57,0
Зона призыва (вне СКВО)	104	73,0	90	64,0*	52	71,0	69	75,0
Курение	119	83,8	119	85,0	51	69,8	70	76,0*
Боевые специальности	89	63,0	86	61,0	51	70,0	53	58,0*
Эвакуация из зоны боевых действий	19	13,0	20	14,0	6	8,2	10	11,0*
Поздняя госпитализация	57	40,1	66	47,0*	23	31,5	35	38,0*
Переохлаждение	128	90,0	122	87,0	57	78,0	83	90,0*
Комбинация факторов	132	93,0	124	88,0	65	89,0	83	90,0

Примечание: * – разница между показателями в группах с отягощенным и неотягощенным анамнезом – статистически достоверна (p<0,1–0,01)

В лечении больных использовались общепринятые схемы, виды и комплексы медикаментозного и немедикаментозного воздействия с учетом фазы заболевания и сроков пребывания больных в стационаре. При наличии сопутствующей патологии (сердца, ЖКТ и др.) объем обследования больных и их лечения соответственно расширялся. Исходы лечения больных пневмонией в госпитале: полное выздоровление – 319 чел. (67,1%), выздоровление с остаточными рентгенологическими проявлениями – 97 чел. (20,8%), затяжное течение – в 7,8% случаев, перевод в другое лечебное учреждение (ОВКГ) – 20 чел. (4,3%).

Особенно важен анализ факторов риска, когда течение пневмонии шло с трофологической недостаточностью (табл. 5).

Таблица 5

Частота основных факторов риска у больных пневмониями, течение которых отягощено дефицитом массы тела

Факторы риска	Легкое течение (n= 282)				Средне-тяжелое течение (n= 165)			
	Неотягощенное течение (n= 142)		С дефицитом массы тела (n=48)		Неотягощенное течение (n=73)		С дефицитом массы тела (n=37)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Возраст до 20 лет	112	78,8	39	81	57	78,0	32	86,0*
Боевые специальности	89	63,0	34	71*	42	57,0	21	57,0
Эвакуация из зоны боевых действий	19	13,0	9	19*	6	8,2	5	14,0*
Поздняя госпитализация	57	40,1	29	60*	23	31,5	13	35,0
Холодное время года	77	54,0	35	73*	44	55,0	18	48,8*

Примечание: * – статистически достоверная разница между показателями в группах с неотягощенным течением пневмонии и течением, отягощенным дефицитом массы тела

Анализ подтверждает несомненное значение дефицита массы тела в концентрации неблагоприятных факторов риска. В случаях комбинации последних у больных с дефицитом массы тела их частота достигала 92,0 и 76,0% – в случаях легкого и средне-тяжелого течения пневмонии соответственно. Специфическое значение имеет оценка особенностей влияния факторов риска и предшествующей патологии на течение пневмонии у доставленных в госпиталь из зоны боевых действий (табл. 6).

Таблица 6

Характер предшествующей патологии и факторов риска у больных пневмониями, доставленных из зоны боевых действий

Факторы риска и отягощения	Группы больных			
	Из зоны боевых действий (n= 55)		Из медицинских частей гарнизона г. Буденновска (n= 392)	
	абс	%	абс	%
Возраст до 20 лет	42	76,0*	310	69,3
Холодное время года	30	54,5*	222	49,6
Условия боевой деятельности	35	63,6*	244	54,5
Поздняя госпитализация	20	36,4	163	36,4
Переохлаждение	47	85,0*	343	76,7
Инфекционные заболевания	6	11,0	60	13,4
Заболевания легких	1	1,8	21	4,7
Дефицит массы тела	14	25,0*	71	15,9

Примечание: * – p<0,01

Приведенные данные подчеркивают значение сочетанного влияния факторов риска и предшествующей патологии, особенно дефицита массы тела, в условиях эвакуации больных пневмонией

из зоны боевых действий. Проведенный анализ выявляет значимость как факторов риска, так и предшествующей патологии, и оправданность учета этих влияний в оценке тяжести клинического течения пневмонии у военнослужащих в условиях прифронтового госпиталя.

Литература

1. Семенов В.В. Некоторые аспекты этиопатогенеза, клиники, лечения вирусно-бактериальных пневмоний у лиц молодого возраста с пониженным питательным статусом: Автореферат дис... канд. наук.– Саратов.– 2000.–15 с.
2. Новоженков В.Г. Пневмония у военнослужащих / В кн.: Пневмония.– М, 2002.– С. 237–265.
3. Кириллов М.М. и др. // ВММТ.–2004.– № 3.– С. 38–39.

PNEUMONIA IN SERVICEMEN UNDER CONDITIONS OF A FRONT-LINE HOSPITAL

M.M. KIRILLOV, V.G. KOKOEV, D.V. SOSNYUK, V.I. SHKUMAT

Summary

Data set out in the article emphasize the significance of a combined effect of risk factors and preceding pathology (in particular, when body mass deficiency takes place) in the case of evacuation of servicemen with pneumonia out of a zone of military operations.

Key words: front-line hospital, pneumonia

УДК 616.147.22.-007.64-036.87-089.12

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ВНУТРЕННЕЙ СЕМЕННОЙ ВЕНЫ ПРИ РЕЦИДИВЕ ВАРИКОЦЕЛЕ

Б.А. АНАНИН*

Введение. Выбор способа хирургического лечения варикозного расширения вен семенного канатика является сложной задачей для хирургов и урологов в связи с дискутабельностью вопросов этиологии, патогенеза и возможностью хирургической коррекции его многочисленными способами [3, 7]. Несмотря на огромное число способов хирургического лечения больных варикоцеле, частота послеоперационных рецидивов и осложнений остается высокой и колеблется от 0,9% до 30%. Рецидивы варикоцеле часто (более 90%) связаны с техническими погрешностями во время выполнения оперативных вмешательств [9]. Часто перевязывается только одна из дополнительных ветвей яичковой вены или, наоборот, основной ствол перевязывается, а дополнительные ветви остаются интактными. Затем дополнительные стволы расширяются и ведут к рецидиву болезни [10].

Большое число способов лечения и высокий процент неудовлетворительных результатов говорят о том, что проблема лечения варикоцеле еще далека от разрешения. Это определяет поиск новых диагностических и лечебных приемов. Последнее десятилетие характеризуется широким внедрением лапароскопических операций в хирургию, гинекологию и урологию. Преимущества лапароскопического метода при многих заболеваниях в хирургии сомнений не вызывают [1, 4, 8]. Лапароскопические операции при варикоцеле применяются как альтернатива традиционным, и эффективность их доказана. Успешно применяется лапароскопическая резекция семенной вены у пациентов с двухсторонним варикоцеле. Актуально лапароскопическое лечение рецидивного варикоцеле, но этому вопросу посвящены лишь единичные работы и требуется дальнейшее его изучение [2].

Вопросы этиологии и патогенеза варикоцеле, оценка функционального состояния почек до и после операции по поводу варикоцеле до сих пор являются предметом обсуждения урологов и определило необходимость проведения наших исследований.

Гистологически доказано, что на участке внутреннего пахового кольца семенная вена чаще имеет множественные стволы,

* Городская клиническая больница №11 г.Рязань ул. Новоселов д. 27/17, тел. 41-68-23, 41-40-22

которые сопровождается семявыносящий проток и яичковая артерия. Также в этой зоне много лимфатических сосудов. На участке, расположенном на 2–3 см выше внутреннего пахового кольца, семенная вена имеет меньшее число венозных стволов и лимфатических сосудов и также сопровождается яичковой артерией. А на отрезке 4–6 см выше пахового кольца семенная вена представлена одним или двумя стволами, без сопровождения артерией, а число лимфатических сосудов минимально [6].

Известен способ лапароскопического лечения варикоцеле, включающий в себя клипирование и резецирование внутренней семенной вены на 3–5 см выше внутреннего пахового кольца [1, 4–5]. Учитывая, что в области внутреннего пахового кольца имеется максимум лимфатических сосудов, сопровождающих внутреннюю семенную вену, и множество ее стволов, число которых уменьшается по мере приближения к месту их впадения в почечную вену, остается высоким риск возникновения рецидива варикоцеле или осложнений в виде гидроцеле при лапароскопическом лечении вблизи внутреннего пахового кольца.

Цель исследования – повышение эффективности хирургического лечения рецидивов варикоцеле с использованием лапароскопических технологий, а также предупреждение послеоперационных осложнений в виде водянки оболочек яичка.

Материалы и методы. Работа основана на опыте хирургического лечения и наблюдения 16 пациентов с рецидивом варикоцеле, которым была выполнена лапароскопическая резекция внутренней семенной вены в проксимальной трети, на уровне нижнего полюса почки по собственной методике (Приоритетная справка на изобретение Федерального института промышленной собственности РФ №2004115827/14(016858) от 18.04.04г.). Из них 9 пациентам ранее была выполнена операция Иванисевича в нашей клинике, а 7 больных оперированы по поводу левостороннего варикоцеле в других лечебных учреждениях. Из них один перенес операцию Паломо в возрасте до 15 лет, а шестерым была выполнена операция Иванисевича. Возраст пациентов колебался от 17 до 27 лет и в среднем – 19 лет. Все пациенты имели левостороннюю локализацию варикоцеле. У 12 больных (75%) диагностирована 2-я, а у 4-х – 3-я степень варикоцеле (25%). Давность перенесенной ранее операции по поводу варикоцеле у пациентов составляла от 1 месяца до 1 года (рис. 1).

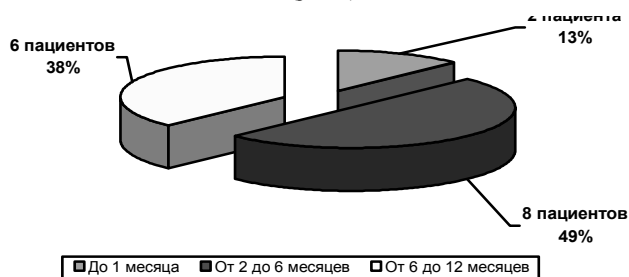


Рис.1. Сроки выявления послеоперационного рецидива варикоцеле

У двух пациентов рецидив заболевания был выявлен менее чем через месяц, у 8 – через 2–6 месяцев, а у 6 – через 6–12 месяцев после операции Иванисевича. Т. о., 100% рецидивов варикоцеле выявлены в течение первого года после операции.

Всем пациентам для установления причин возникновения варикоцеле и определения тактики оперативного лечения была выполнена чрезмошоночная флеботестикулография. Она оказалась информативной в 15 (94%) случаях. Причиной рецидива в 13 случаях явилась интактная левая внутренняя семенная вена (ЛВСВ). В 2 случаях выявлена «культя» перевязанной семенной вены, а рядом ее интактный ствол. В 12 случаях семенная вена была представлена 2–4 стволами. В 8 случаях (50%) внутренняя семенная вена имела анастомозы с венами паранефральной клетчатки. Рецидив варикоцеле диагностирован нами не только по данным флебографии, но и подтвержден результатами УЗИ с применением доплерографии и ЦДК. У больных с рецидивом варикоцеле, причиной которого было наличие интактного основного ствола семенной вены, данные флебографии и УЗИ с доплерографией и ЦДК дополняли друг друга. Нужно отметить, что чем больше диаметр интактного ствола ЛВСВ, тем раньше выявляется рецидив. При диаметре интактного ствола более 5 мм рецидив выявляется в первые недели после операции. При остав-

лении более мелких стволов (до 3 мм) для развития рецидива необходимо более продолжительное время – от 4 до 6 мес., это связано с гипертрофией коллатералей и развитием ретроградного кровотока к яичку. Данные УЗИ см. в табл. 1.

Таблица 1

Результаты УЗИ пациентов с рецидивом варикоцеле до операции

Сторона осмотра	Диаметр вен гроздевидного сплетения			Объем яичка мл M ± m
	Лежа, мм M ± m	Лежа с пробой Вальсальвы, мм M ± m	Стоя, мм M ± m	
Справа	1,7±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2	10,2±0,5
Слева	4,2±0,3	5,2±0,3	4,6±0,3	9,1±0,6

Из данных табл. видно, что отмечается значительное увеличение диаметра вен гроздевидного сплетения слева по сравнению с правой стороной: 1,7 мм и 4,2 мм соответственно. При пробе Вальсальвы диаметр вен слева увеличивается на 1 мм, а справа на 0,1 мм. Объем левого яичка на 1,1 мл меньше, чем правого. Вено-тестикулярный рефлюкс по венам гроздевидного сплетения определялся у 25% пациентов этой группы.

Всем пациентам нами была выполнена резекция внутренней семенной вены в проксимальной трети, на уровне нижнего полюса левой почки по собственной методике. Оперативное лечение выполнялось в день госпитализации. Предоперационная подготовка включала в себя: стол 0 в день операции, бритье операционного поля, очистительная клизма утром в день операции. Операции проводились под общим обезболиванием, с использованием интубации трахеи и искусственной вентиляции легких. До операции пациент опорожнял мочевой пузырь, во время вводного наркоза в желудок устанавливался зонд. Эти действия необходимы для максимального снижения риска повреждения органов брюшной полости во время создания пневмоперитонеума и введения первого троакара. Больного укладывали на спину, с приподнятым на 15° левым боком с целью смещения органов брюшной полости в медиальном направлении. Для наложения пневмоперитонеума на 1 см выше пупка выполняли насквозь кожи величиной 0,5 см и вводили иглу Вереща. Инсуффляция углекислого газа в брюшную полость осуществлялась электронным инсуффлятором и поддерживалась автоматически во время операции на уровне 12–14 ммHg. Использовали три точки введения троакаров в брюшную полость (рис. 2).

После создания пневмоперитонеума иглу Вереща извлекали, а рану расширяли до 1 см и вводили троакar Ø10 мм для оптического телескопа с обзором в 45°. Затем делали эндоскопический обзор органов брюшной полости. Затем под контролем телескопа по среднеключичной линии слева выше пупка вводили троакar Ø5 мм, а ниже пупка вводили троакar Ø10 мм. По левому боковому каналу остро, с применением электрокоагуляции пересекали париетальную брюшину у линии Тольди.

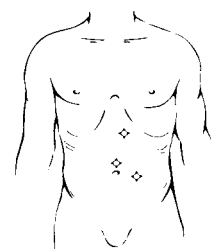


Рис.2. Расположение троакаров при выполнении лапароскопической резекции ЛВСВ в проксимальной трети.

После вскрытия брюшины и мобилизации кишечника в медиальном направлении, входили в забрюшинное пространство и визуализировали нижний полюс почки, который служил ориентиром для дальнейшей работы. Внутреннюю семенную вену идентифицировали в паранефральной клетчатке, мобилизовали и клипировали 2–4 титановыми клипсами. Клипсы накладывали на расстоянии 1,5–2 см друг от друга (рис. 3). Участок вены между клипсами резецировали и удаляли через 10 мм троакar. При

наличии нескольких крупных венозных стволов проводили их выделение, а затем клипировали и иссекали единым блоком с коагуляцией. Паритальную брюшину ушивали с помощью атравматического шовного материала Vicryl 3/0. При этом разгибали иглу, придавая ей лыжеобразную форму. Оперативное вмешательство завершали тщательной ревизией брюшной полости. Удаление углекислого газа и троакаров из брюшной полости проводили под контролем лапароскопа для обнаружения возможного кровотечения из мест стояния троакаров. На кожные раны накладывали швы из нерассасывающегося материала.

Результаты. Среднее время оперативного вмешательства составило 40 минут. Уже через 3 часа после оперативного вмешательства пациенты самостоятельно могли вставать. Однако мы считали постнаркозное состояние фактором, лимитирующим активность пациентов, и рекомендовали постельный режим до утра следующего после операции дня. При проведении гистологических исследований резецированных участков семенной вены у пациентов этой группы нами не выявлено наличие в препаратах лимфатических сосудов и яичковой артерии. Пациентов выписывали на 2 сутки после операции. При выписке рекомендовали им ношение тугих плавков и ограничение физической нагрузки на 2 месяца. Контрольный осмотр осуществляли через 1, 3, 6 и 12 месяцев после хирургического лечения. В срок наблюдения от 9 до 12 месяцев рецидивов и послеоперационных осложнений нами не выявлено. Получен хороший клинический эффект. Результаты УЗИ через 12 месяцев после операции представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты УЗИ пациентов с рецидивом варикоцеле через 12 месяцев после оперативного лечения

Сторона осмотра	Диаметр вен гроздевидного сплетения			Объем яичка, мл M ± m
	Лежа, мм M ± m	Лежа с пробой Вальсальвы, мм M ± m	Стоя, мм M ± m	
Справа	1,6±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	10,8±0,3
Слева	2,1±0,1	2,4±0,1	2,2±0,3	9,7±0,5

Отмечается уменьшение диаметра вен гроздевидного сплетения слева. В ортостазе и при пробе Вальсальвы диаметр вен увеличивается незначительно: на 0,1 и 0,3 мм соответственно. Объем правого и левого яичек увеличился 0,6 мл (табл. 2).



Рис.3. Обзорная рентгенограмма пациента после операции. Слева на уровне L2 и L3 определяются тени клип

Выводы. Основной причиной рецидива варикоцеле является наличие интактного ствола семенной вены или незамеченных ранее дополнительных стволов. Флебостетикулография является высокоинформативным методом диагностики, позволяющим определить локализацию путей патологического венозного кровотока, уточнить количество венозных стволов, и их связь с другими венозными коллекторами, что определяет тактику

хирургической коррекции варикоцеле при его рецидивах. Обратный сброс крови в гроздевидном сплетении, регистрируемый при доплерографии, дополняет и подтверждает наличие рецидива варикоцеле. Хирургическое лечение варикоцеле имеет давнюю историю. Предложены десятки способов хирургического лечения этого заболевания. Тем не менее, до сих пор нет «золотого стандарта» в лечении варикозного расширения вен гроздевидного сплетения. Высокая частота рецидивов и послеоперационных осложнений определяет необходимость усовершенствования известных и поиска новых, более эффективных методов лечения этого заболевания. Наши исследования направлены на улучшение результатов хирургического лечения варикоцеле. Все методы оперативного лечения варикоцеле нацелены на устранение патологического венозного кровотока по семенной вене. Ныне широко применяют лапароскопические операции по поводу варикоцеле как альтернативу открытым, эффективность их доказана.

Лапароскопическая резекция внутренней семенной вены является альтернативой другим методам операций, устраняющим патологический венозный кровоток по семенной вене. Относительная простота выполнения, косметичность, возможность хорошей визуализации семенной вены и лимфатических сосудов, а также сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре и отсутствие осложнений делают лапароскопические операции по поводу варикоцеле методом выбора, особенно при рецидивах.

Литература

1. Абоян И.А. и др. // Андрол. и гинит.хир.– 2000.– №1.– С.42.
2. Кадыров З.А. Лапароскопические операции в урологии: Дис...докт. мед. наук.– М., 1998.
3. Резник М.И., и др. Секреты урологии / Пер. с англ.– М., 1997.– С.243–245.
4. Степанов В.Н. и др. // Урол. и нефрол.– 1997.– №1.– С.3.
5. Степанов В.Н. и др. Атлас лапароскопических операций в урологии.– М.: Миклош, 2001.– 125с.
6. Степанов В.Н. и др. Диагностика и лечение варикоцеле.– М.: Трансдорнаука, 2001.– 169с.
7. Тиктинский О.Л., и др. Андрол.– СПб., 1999.– С. 260.
8. Jarow J.P. // Urology.– 1994.– Vol. 44.– P.470–472.
9. Lindbolmer Cb. et all. // Scand. J. Urol. Nephrol.– 1975.– Vol. 9, №3.– P. 177–180.
10. Surgery of male infertility / Ed. M. Goldstein.– Philadelphia (USA), 1997.– P.169–196.

LAPAROSCOPIC RESECTION OF THE INTERNAL SPERMATIC VEINS IN THE RECURRENCS OF VARICOCELE

B.A. ANAN'IN

Summary

Laparoscopic operations are considered to be more effective then the traditional ones. The authors suggested a new method of surgical treatment of varicocele with the use of laparoscopy which was proved to be more effective in comparison with the existing methods.

Key words: laparoscopy, varicocele

УДК 616.89– 008.441.13 – 099] - 089

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ РАННЕЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ОТЯГОЩЕННОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

А.Р. АНТОНОВ, О.Н. ГЕРАСИМЕНКО, М.А. ИВЛЕВА, Е.М. ЛОКТИН, О.В. РАУ, Л.А. ШПАГИНА, И.С. ШПАГИН*

Критические состояния организма человека, возникающие вследствие болезни, часто сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации. Разработка высокоэффективных программ коррекции данного состояния остается актуальной для

* Новосибирская государственная медицинская Академия, МУЗ ГКБ №2

клиники внутренних болезней и хирургической практики. Заболевания, травмы, воспалительные процессы органов брюшной полости, ведущие к развитию разлитого перитонита, составляют основную массу хирургической патологии и являются частой причиной смерти [3]. Несмотря на успехи в лечении разлитого перитонита, благодаря усовершенствованию методов антибактериальной терапии и применению новых медтехнологий, летальность при них в послеоперационном периоде колеблется от 28% до 83,7%. Высокие цифры летальности обусловлены глубокими нарушениями метаболизма с развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН) [7]. Установлена значительная роль БЭН в развитии синдрома полиорганной недостаточности, а прогрессирующее повреждение органов жизнеобеспечения усиливает эндогенную интоксикацию, формируя порочный круг.

По данным МУЗ ГКБ №2, ~40% пациентов, поступающих с разлитым перитонитом, находятся в состоянии алкогольного опьянения или имеют в анамнезе хроническую алкогольную интоксикацию и, как следствие, – неблагоприятный соматический фон. Злоупотребление алкоголем и его суррогатами, по данным ВОЗ, является третьей, после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, причиной смерти в мире [7]. Алкоголь и его суррогаты могут существенно модифицировать преморбидный фон многих заболеваний, усугубляя их течение [4, 6]. Учитывая метаболические и дисрегуляторные эффекты ацетальдегида, нужно признать, что нет болезней, течение которых не утяжелялось бы эндотоксикозом алкогольной этиологии [8].

Современная детоксикационная терапия на фоне ранней адекватной нутритивной поддержки, является одной из перспективных программ коррекции критических состояний в неотложной хирургии. При этом предпочтение отдается энтеральному питанию для раннего восстановления естественного пути поступления в организм нутриентов и их усвоения. Оптимизация питания используется для лечения заболеваний с древних времен. Еще Гиппократ более 2500 лет назад писал: «Пусть ваша пища станет вашим лекарством, а ваше лекарство – пищей». Ныне нутритивная поддержка является обязательной составляющей лечебного процесса, позволяющего с помощью относительно физиологических воздействий корригировать метаболические расстройства и длительно поддерживать жизнедеятельность организма. Выделяют две фазы метаболического ответа на стрессовый фактор: первая приходится на первые 12–24 часа и характеризуется снижением кислородного транспорта, гипотермией, вазоконстрикцией с низкой тканевой перфузией, снижением основного обмена, умеренным распадом белка и вторая (со 2 до 14–21 дня) – характеризуется активацией симпатно-адреналовой системы, гипердинамией, высоким потреблением кислорода, мышечным протеолизом, выраженным катаболизмом. Резкое нарушение показателей обмена, нарастающие энергозатраты и дефицит белка требует раннего включения в комплекс лечения нутритивной поддержки, направленной на оптимизацию и ускорение процессов репарации в тканях, обеспечение энергозатрат [1]. Для коррекции метаболических расстройств и нормализации функции желудочно-кишечного тракта у этого контингента больных, оперативное вмешательство должно заканчиваться установкой 2-х желудочно-кишечных зондов, которые в зависимости от тяжести поражения пищеварительного тракта могут использоваться в режиме кишечного лаважа, декомпрессии, тестовых исследований переваривания и всасывания, а также энтерального введения растворов и питательных смесей.

Цель работы – патогенетическое обоснование внедрения в практическое здравоохранение ранней энтеральной поддержки с использованием назоинтестинальной интубации тонкой кишки в послеоперационном периоде у больных с острой хирургической патологией, отягощенной алкогольной интоксикацией на основе изучения клинко-метаболических маркеров эндотоксикоза.

Проведено рандомизированное исследование 28 пациентов с острой хирургической патологией, отягощенной алкогольной интоксикацией и сопровождающейся развитием эндогенной интоксикации 3 степени в послеоперационном периоде. Больные разделены на 2 группы. 1 группа – основная – 16 лиц, получивших стандартную терапию с включением эфферентных методов детоксикации для коррекции эндотоксикоза и поэтапную энтеральную инфузию электролитных растворов, нутрицевтиков, гидролизированных питательных смесей путем назоинтестинальной интубации тонкой кишки в послеоперационном периоде. 2 группа – сравнения – 12 лиц, получивших стандартную терапию с

включением эфферентных методов детоксикации и введение энтерального питания внутривенным способом на 2–3 сутки послеоперационного периода (табл. 1). Не рассматривались пациенты с тяжелой соматической патологией (хронические заболевания сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, экскреторной, дыхательной, иммунной системы и др.) (табл. 2). Средняя концентрация алкоголя в сыворотке крови составляла 2,7% с колебаниями от 2 до 3,0% (интоксикации средней и тяжелой ст. тяжести). Все пациенты имели 2–3 степень эндотоксикоза.

Таблица 1

Клинко-демографическая характеристика больных

Параметры	Показатели
Пол: мужской	100%
Средний возраст	44.7±8.4 лет
Число больных старше 65 лет	6 больных
Продолжительность заболевания до начала применения плазмафереза	2.1±1.1 суток

Таблица 2

Нозологическая характеристика перитонита

Причины	1 группа	2 группа
Деструктивный аппендицит	4	2
Травматические повреждения органов брюшной полости	7	3
Деструктивный холецистит	2	4
Язвенные перфорации желудка или 12-перстной кишки	1	2
Перфорация тонкой кишки	1	0
Перфорация толстой кишки	1	1

Энтеральное питание в 1-й группе начиналось через 8–12 часов после операции через назоудоденальный зонд, установленный интраоперационно. Пациенты 2-й группы получали энтеральное питание с 3–4 суток. Определение энергопотребности проводили по формуле Харрис – Бенедикта. Из обследуемых 80% на момент проведения нутритивной поддержки имели среднюю степень нутритивной недостаточности. Питание основано на использовании стандартных безлактозных изокалорических смесей: Нутризон Стандарт, Нутрикомп Стандарт. Питание в 1-й группе обеспечивали непрерывно в течение 18–20 часов в сутки, а во 2-й группе – 6–7 раз в сутки. Объем энтерального питания достигал 2–2,5 л/сутки. Энтеральное питание проводили под ежедневным контролем основных клинко-лабораторных показателей и балансовых расчетов [2]. При динамическом наблюдении за больными установлено, что во 1-й группе энтеральное питание усваивалось на 90–95%, а во 2-й – на 65–70%.

Таблица 3

Оценка эффективности проводимой комплексной терапии в исследуемых группах

Оценка эффективности терапии на 4–5 сут. послеоперационного периода	1 группа	2 группа
Трансферрин	1.9±0.3	1.7±0.2
Альбумин	32±1.7	30±1.9
Азотистый баланс	569±72.3	841±42
Лимфоциты	1600±180	1100±130
Ср. длительность нахождения на искусственной вентиляции легких, час	29±2.4	38±3.9
Уровень эндотоксикоза	1-2 степень	2 степень
Длительность нахождения в реанимации, суток	4.3±1.2	5.0±2.3
Индекс масса – рост	18.3±3.3	16.8±2.9

Использование нутритивной поддержки с первых часов послеоперационного периода достоверно улучшает метаболические процессы в организме больных и способствует более быстрой реабилитации (табл. 3–4). Раннее использование нутритивной поддержки выявило благоприятную динамику изменения уровня стандартных маркеров токсичности у больных 1-й группы.

Таблица 4

Динамика изменения уровня стандартных маркеров токсичности у исследуемых групп больных

Маркеры	1 группа 4-е сутки	2 группа 4-е сутки	1 группа 8-е сутки	2 группа 8-е сутки
эндотоксикоза				
МСМ усл. ед.	0.385±0.06*	0.585±0.06	0.215±0.07	0.278±0.04*
ЦИК усл. ед.	127.2±0.35	194.2±0.43*	102.8±0.75	115.4±0.29*
ЛИИ усл. ед.	3.9±0.46*	9.1±0.41	7.2±0.71*	7.9±0.9

Примечание: * – $P < 0.05$ по сравнению с контрольными значениями. МСМ – молекулы средней массы. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации.

Значимым является снижение процента органных повреждений в послеоперационном периоде: в 1-й группе синдром полиорганной недостаточности (СПОН) развился в 2 случаях, а во 2-й – в 5. Послеоперационные осложнения в области операционного поля в 1-й группе диагностированы в 1 случае и во 2-й – в 2. Учитывая характерные признаки развития СПОН представляет интерес влияния энтерального питания на газовый состав крови. Оценка параметров кислотно-основного состояния (КОС) и электролитного баланса крови является одним из диагностических критериев тяжести органных нарушений при острой хирургической патологии с алкогольной интоксикацией. Изменение кислотно-щелочного баланса, на который благоприятно влияет раннее энтеральное питание, а недостаточное его поступление потенцирует развитие метаболического ацидоза (табл. 5).

Таблица 5

Динамика изменения кислотно-щелочного баланса крови на фоне нутритивной поддержки

Показатели КОС	1 группа 2 сутки	2 группа 2 сутки	1 группа 4 сутки	2 группа 4 сутки
pH	7.397±0.01	7.391±0.002*	7.4±0.5	7.33±0.22*
pCO ₂ , mmHg	40.8±0.001	41.0±0.2	41±1.1*	40.9±1.1
pO ₂ mmHg	60.3±1.3*	60.0±1.2	85±1.23	79±1.7*
HCO ₃ act mmol/L	24.5±0.01*	24.7±0.01	22.1±0.4	21.2±0.3
HCO ₃ std mmol/L	24.1±0.7	24.3±0.3*	22.2±0.1	21.1±0.3*
BE ecf mmol/L	- 0.4±0.01*	- 0.5±0.01	0	- 1.2±0.1
BE (B) mmol/L	- 0.3±0.04	- 0.3±0.02	- 1.1±0.02	- 0.4±0.01*
O ₂ SAT%	91.1±4*	93.0±3	98.4±2.1*	92.7±3.1
t CO ₂ mml/L	25.7±0.3	25.4±0.5	25.8±0.3	25.8±0.3*

Примечание: * – $P < 0.05$ по сравнению с контрольными значениями

Выводы. Раннее использование нутритивной поддержки с помощью назоинтестинальной интубации тонкой кишки является перспективным и патогенетически обоснованным методом терапии. Использование ранней нутритивной поддержки существенно улучшает динамику изменения стандартных маркеров эндотоксикоза и существенно ускоряет реабилитацию больных и снижает время терапии в условиях реанимации, что актуально для лиц с хронической алкогольной интоксикацией в послеоперационном периоде в связи со сниженной белково-синтетической функцией печени у данной группы больных.

Литература

1. Бурштейн С. Питание тяжелобольных: когда, как и сколько? / В сб.: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. – Архангельск, 1995. – С. 119–124.
2. Бутров А.В. и др. Методология применения парентерального и энтерального питания в комплексном лечении стационарных больных: Метод. письмо. – М., 2003. – 45 с.
3. Дубикайтис А.Ю. Острые и хронические эндотоксикозы у хирургических больных: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб, 1993. – 60 с.
4. Моисеев В.С. Кардиомиопатии. – М.: Медицина, 1993. – 176 с.
5. Немцов А.В. Алкогольная ситуация в России: Докл. подгот. при поддержке Центр.-Европ. Центра здоровья и окружающей среды (СЕСНЕ) (Вашингтон, США), Ассоц. врачей России

(Новочеркасск) и Междунар. фонда милосердия и здоровья (М.) / Под ред. А.К. Демина. – М., 1995. – 134с.

6. Панченко Л.Ф. и др. / В кн. Биологические и медицинские аспекты алкоголизма. – М., 1984. – С.137-144.

7. Попова Т.С. и др. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии. – М., 1996.

8. Пятницкая И.Н. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. – М.: Медицина, 1988. – 288с.

EFFICIENCY OF CORRECTION OF ENDOTOXICOSIS DURING EARLY NUTRITIONAL SUPPORT IN PATIENTS WITH ACUTE SURGICAL PATHOLOGY COMPLICATED WITH ALCOHOL INTOXICATION

A. R. ANTONOV, O. N. GERASIMENKO, M. A. IVLEVA, E. M. LOKTIN, O. V. RAU, L. A. SHPAGINA, I. S. SHPAGIN

Summary

The majority of critical conditions of a human organism, which happen due to disease, are accompanied by development of endogenic intoxication syndrome. Research of new highly effective programs of correction of that condition is still actual for the clinic of internal diseases and surgical practice. The use of early nutritional support accelerates rehabilitation of patients significantly and shortens the time of therapy in the department of reanimation. Application of early nutritional support is actual for patients with chronic alcohol intoxication during postoperative period due to reduced protein synthetic function of liver in that group of patients.

Key words: intoxication syndrome, alcohol

УДК 616.61-089.843:615.37]:681.3

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ С ПОМОЩЬЮ ЭВМ-ПРОГРАММЫ «© ImDlight v.1.0.1»

А.М. ЗЕМСКОВ, Ю.А. ПАРХИСЕНКО, Е.О. ТАРАСОВ*

Актуальность. Проблема, связанная с использованием любого иммуносупрессивного препарата или их комбинации при трансплантации органов заключается в достижении эффективной профилактики острого и хронического отторжения трансплантата и одновременная минимизация инфекционных осложнений и прочих побочных эффектов [1, 2]. При использовании циклоспорина А после пересадки почки существует дополнительная опасность усугубления дисфункции почек и развития нефротоксичности как в ближайшем посттрансплантационном периоде, так и в процессе длительной иммуносупрессивной терапии [3, 5].

Наиболее часто применяемая форма выпуска циклоспорина А – капсулы по 25, 50 и 100 мг. Учитывая суточную дозу препарата, больным приходится принимать разное число капсул в утреннее и вечернее время. Это при отсутствии капсул малой дозировки и невозможности мониторинга уровня циклоспорина в крови ведет к нарушению режима приёма лекарства и схемы иммуносупрессивной терапии. Диспропорциональный приём иммуносупрессоров (разница между утренней и вечерней дозой препарата составляет 50 мг и более) ведет к изменениям уровня циклоспорина А крови, что может влиять на иммуносупрессивный эффект препарата и усиливать его побочные эффекты.

Иммунодепрессанты относятся к группе дорогостоящих медикаментов, предоставляемых безвозмездно в соответствии с федеральным и местным законодательством. Регулярное обращение больших групп больных после трансплантации солидных органов в Центр трансплантации требует тщательной оценки адекватности выдачи иммуносупрессивных препаратов и точного подсчёта выдаваемых капсул препарата, на что затрачивается значительная часть рабочего времени дежурного врача-хирурга. Неточный подсчёт нужного числа капсул дорогостоящих препаратов ведёт к затратам средств областного бюджета.

* Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, тел. 53-05-76, тел/факс 13-49-68
Воронежская областная клиническая больница №1, тел. 13-60-12, e-mail: etar@fromru.com

Цель работы – разработка и внедрение в клиническую практику ЭВМ-программы для оптимизации лечения иммунодепрессантами лиц после аллотрансплантации донорских органов.

Материалы и методы. Проанализированы протоколы иммуносупрессивной терапии 35 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (жителей Воронежской области) после аллотрансплантации донорской почки, которые амбулаторно лечатся в Воронежском межтерриториальном Центре трансплантации почки. Они получают 3-компонентную иммуносупрессивную терапию. У 10 лиц (28,6%) протокол иммуносупрессии включал сандиммун-неорал®, преднизолон и селл-септ®, у 25 (71,4%) – сандиммун-неорал®, преднизолон и азатиоприн. Центр имеет капсулы сандиммуна по 25 мг и 50 мг.

Для оптимизации лечения иммунодепрессантами написан проект на языке программирования Visual Basic for Applications (VBA) в виде макрокоманд и внедрён в таблицу Excel [4].

Результаты. Ср. суточная доза сандиммун-неорала® равна 321,4 мг, селл-септа® – 2000 мг, азатиоприна – 78,4 мг, преднизолона – 8,2 мг, что подчёркивает непропорциональность приёма иммуносупрессивных препаратов каждым больным.

Разработана программа для ЭВМ класса AMD Athlon XP/Pentium/Celeron операционной системы Microsoft® Windows NT/XP пакета прикладных программ Microsoft® Office 2000-2003 (электронной таблицы Excel) «©ImDlight v.1.0.1» для автоматизированного подсчёта необходимого количества дорогостоящих иммуносупрессоров для пациентов после аллотрансплантации донорской почки с учётом неравномерности количества принимаемых капсул препаратов в утреннее и вечернее время.

Программа проста в использовании и не требует дополнительного программного обеспечения (рис. 1).

Выдача иммунодепрессантов пациентам с ТХПН после АТП

Сегодня: 11.01.2005 Сейчас: 6:41:45 PM Следующая явка пациентов: 01.02.2005

Выдать СуА на: 21 дней
Выдать СС на: 21 дней
Выдать Им/Аза на: 0 дней

Заполнить основные данные Сохранить
Подготовить протокол Восстановить данные
О программе

№	ФИО	явка	Суточные дозы препаратов				СуА	СС	Им/Аза		
			СуА	СС	Им/Аза	Им/Аза					
1	Андреева Т.А.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0
2	Акищеников А.С.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0
3	Белозеров Э.Ф.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0
4	Бобровский М.Я.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0
5	Васильев Н.В.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0
6	Волков В.С.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0
7	Габриелин С.Г.	1	3	375	1000	0	150	150	24	50	0

Рис. 1. Основное диалоговое окно программы

«©ImDlight v.1.0.1» позволяет быстро формировать список пациентов, являющихся на приём, отображать число капсул иммуносупрессоров: а) сандиммуна – в зависимости от суточной дозировки препарата, б) селл-септа® – в зависимости от суточной дозировки, протокола иммуносупрессии и уровня лейкоцитов крови, в) азатиоприна – в зависимости от уровня лейкоцитов крови и протокола иммуносупрессии, что сокращает время механического подсчёта числа капсул (рис. 2), снижает затраты на приобретение дополнительного количества препаратов при случайной выдаче излишков дорогостоящих медикаментов.

© Elsoft 2003

Министерство здравоохранения РФ
ГУЗ Воронежская областная клиническая больница №1
Россия, 394062, Воронеж, Московский проспект, 151
Тел. (0732) 13 42 11 Факс (0732) 13 40 12
www.kapital.vrn.ru

Отделение урологическое по пересадке почки

Протокол

выдачи иммунодепрессантов амбулаторным пациентам после АТП

Дата: 31.01.2005 Следующая явка: 21.02.2005

№	ФИО	СуА 25 мг	СуА 50 мг	СС 250 мг	СС 500 мг	Им/Аза 50 мг
1	Андреева Т.А.	0	84	0	0	#ДЛЖЛ/0
2	Акищеников А.С.	63	126	84	42	#ДЛЖЛ/0
3	Белозеров Э.Ф.	42	84	0	0	#ДЛЖЛ/0

Рис. 2. Генерируемый программой протокол

Программа «©ImDlight v.1.0.1» внедрена в работу Воронежского межтерриториального Центра трансплантации почки и успешно используется практическими врачами с октября 2003 года (рац. предл. №2710, принятое ВГМА).

Выводы. Протоколы, генерируемые программой, чётко отображают явки больных и точное количество капсул иммуносупрессивных препаратов в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии, что оптимизирует протокол лечения каждого отдельного пациента. Программа «©ImDlight v.1.0.1» позволяет экономить рабочее время врача.

Литература

1. Введение в клиническую трансплантологию // Тр. науч. центра хир. РАМН / Под ред. Б.А. Константинова, С.Л. Дземешкевича. – М., 1993.
2. Проблемы трансплантологии и искусственных органов: Сб. науч. тр. – М., 1994. – 142 с.
3. Трансплантология: Рук-во. / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: Медицина, 1995; Тула: Репроникс Лтд., 1995. – 391 с.
4. Гарнаев А.Ю. Excel 2002: Разработка приложений. – СПб.: БХВ-Петербург, 2004. – 768 с.
5. Transplantation / Ed. by Leo C.Ginns, A.Benedict Cosimi, Peter J.Morris. Massachusetts Blackwell Science. – 1999.

УДК 616-005.6; 616.151.5

ФОРМИРОВАНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.В.ВАРДАНЯН, Н.Ю.ВЫРЕНКОВА, Н.А. ЗОРИНА, С.В. ЛОГИНОВ, Р. Б. МУМЛАДЗЕ, Е.В. РОЙТМАН*

Введение. Венозный тромбоз и легочная эмболия остаются доминирующим общим послеоперационным осложнением. Статистика послеоперационных венозных тромбозов и эмболий угрожающая. Частота послеоперационных тромбозов составляет 20–59% [4, 8]. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей являются причиной тромбозов легочных артерий (ТЭЛА) более чем в 90% случаев [3]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей может протекать бессимптомно. Иногда первым и единственным проявлением подобного тромбоза является массивная ТЭЛА [4]. Факторами, инициирующими возникновение тромбоза глубоких вен, является, прежде всего, оперативное вмешательство [2, 6, 12]. После общехирургических оперативных вмешательств тромбоз глубоких вен нижних конечностей развивается в среднем у 29% больных, после 19% гинекологических операций, 38% чрезпузырных аденомэктомий, после протезирования тазобедренного сустава достигает 59% [1, 5, 7, 9]. ТЭЛА прочно удерживает второе-третье место в структуре летальности в стационарах хирургического профиля [11]. После перенесенного первого эпизода эмболии сохраняется вероятность развития рецидива, часто завершающегося фатально. По данным международного многоцентрового исследования легочной эмболии, риск летального исхода в течение первых 3 мес. после перенесенной обструкции артериального русла легких равен 17,5%, а причиной смерти служит повторная эмболия [10].

Цель – формирование комплекса лечебно-диагностических методов для профилактики острых венозных тромбозов и ТЭЛА.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования и лечения 137 больных в 2003–2005 гг. в возрасте 25–85 лет. Мужчин – 59 (43 %), женщин – 78. Основная группа (ОГ) включала 105 лиц с риском развития послеоперационных тромбозов и эмболий (35) заболеваниями. Контрольная группа (КГ) составила 32 пациента, из них 11 (34,4%) лиц с острым тромбозом системы нижней полой вены (НПВ), 4 (12,5%) перенесли ТЭЛА без оперативного лечения. В обеих группах больные рассматривались по степени риска развития тромбозов и эмболий, с учетом общего состояния, индивидуальных особенностей, анамнеза, наследственности и объема предстоящей операции (табл. 1).

* 123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1. Российская медицинская академия последилового образования. Кафедра общей, лазерной и эндоскопической хирургии, тел. (095) 945-98-95, (095) 252-92-55

Таблица 1

Распределение больных основной и контрольной групп по степени риска развития тромбоэмболических осложнений

Риск	ОГ (n=105)	КГ (n=32)	Всего (n=137)
Низкий	15 (14,3%)	-	15 (10,9%)
Умеренный	20 (19,0%)	2 (6,2%)	22 (16,0%)
Высокий	70 (66,7%)	30 (93,7%)	100 (73,0%)

Всем больным выполнено триплексное сканирование глубоких, подкожных, перфорантных вен голени и бедра, подвздошных вен, вен таза и НПВ. Использовались УЗ-аппараты *Logic-500* (GE, США), *Acuson Aspen* (*Acuson & Siemens Company*, Германия), *Image Point* (*Philips*, Германия) с линейными датчиками частотой от 5 до 10 МГц и вагинальными датчиками 5–7,5 МГц. Проводилась сравнительная оценка УЗ-картины вен нижних конечностей и системы НПВ. В В-режиме изучали состояние сосудистой стенки, диаметр сосудов и состояние клапанного аппарата. Делали пробы с дистальной и проксимальной компрессией, тест Вальсальвы длительностью не менее 10 с. Анализировали данные цветового и энергетического кодирования венозного кровотока и его спектральные характеристики. Перфузионную сцинтиграфию делали 10 пациентам с клинической картиной ТЭЛА. Применяли радиофармацевтический препарат (РФП) диагностического назначения, представляющий собой макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки, меченные ⁹⁹мТс. «МАКРОТЕХ» фирмы «Диамед». После в/в введения ⁹⁹мТс РФП поступает в капиллярное русло легких и сохраняется там 2–3 часа. Сцинтиграфия легких выполнялась на гамма-камере *GKA-401* (*Toshiba*).

Лабораторный скрининг: анализ тромбоцитарного звена гемостаза и коагуляционной активности по показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время, концентрация фибриногена, содержание растворимых комплексов фибрин-мономеров, уровень антитромбина III (АТ III), исследования протеина С, XII а-зависимого фибринолиза, концентрации D-димеров, активности плазминогена, общей фибринолитической активности, содержания С-реактивного белка, вязкости крови и плазмы.

Методы профилактики развития тромбоэмболических осложнений включали раннюю активацию больных, эластическую компрессию нижних конечностей: эластические бинты, противоэмболический компрессионный трикотаж (чулки, гольфы) фирм *Sigvaris* и *Medi*. Прерывистую пневматическую компрессию ног в последовательном режиме делали отечественным аппаратом «Лимфа» производства Медико-инженерного центра «Аквиита» (Москва) 18 больным с умеренным риском и 15 – с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Давление в пневматических манжетах составляло 120 мм рт. ст. (рис.1).



Рис.1. Применение аппарата прерывистой пневматической компрессии

Профилактическую антикоагулянтную терапию назначали за 2 ч до операции при умеренном и высоком риске, она включала нефракционированный гепарин (НФГ) под контролем АЧТВ и низкомолекулярные гепарины (НМГ): фраксипарин, клексан.

Результаты. Данные мониторинга методом УЗ-ангиосканирования см. в табл. 2.

Частота выявленных тромбозов в ОГ у 12 (11,4%) хирургических и у 10 (9,5%) гинекологических больных не различалась. При анализе возможных причин тромботической окклюзии в системе НПВ у 22 (20,9%) больных ОГ уточнено, что антикоагулянтная профилактика у этих больных проводилась в отсрочен-

ном режиме в связи с опасностью возникновения интраоперационного кровотечения. В КГ у 11 (34,4%) больных с тромбозами в системе НПВ и у 3 (27,2%), находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, динамика критического состояния по шкале SAPS II расценивалась как 18–35 баллов. У 4 (36,4%) лиц тромбоз развивался на фоне приема эстрогенов, а 4 (36,4%) больных страдали тяжелыми хроническими заболеваниями.

Таблица 2

Частота развития и локализация тромбоза

Локализация тромбоза	ОГ (n=105)	КГ (n=32)
Варикотромбофлебит	5 (4,8%)	2 (6,2%)
Берцовые вены	8 (7,6%)	3 (9,3%)
Подколенно-бедренный сегмент	2 (1,9%)	1 (3,1%)
Илеофemorальный сегмент	3 (2,8%)	3 (9,4%)
НПВ	4 (3,8%)	2 (6,2%)
Итого:	22 (20,9%)	11 (34,4%)



Рис. 2. Эхограмма НПВ, продольный срез. В просвете гиперэхогенное образование, омываемое кровью (флотирующий тромб).

Больных с подтвержденным на УЗ-ангиосканировании тромбозом в системе НПВ лечили путем эластической компрессии нижних конечностей и НМГ (фраксипарин, клексан) с переходом на оральные антикоагулянты (ОАК). Чаще применялся варфарин. При мониторинге коагуляционного гемостаза доза ОАК регулировалась в зависимости от диапазона значений МНО (2,0–3,0). Из перенесших тромбоз в системе НПВ 22 больных проведенный лечебный комплекс позволил остановить распространение границ тромботической окклюзии у 14 (63,7%) и достичь реканализации тромбоза у 6 (27,3%) больных. В специализированные лечебные учреждения переведены 2 (9%) больных для проведения порционной окклюзии НПВ – установки кава-фильтра в связи с распространением границ тромбоза в проксимальном направлении и появлением признаков флотации, выявленных при ангиосканировании и ретроградной илеокаваграфии, произведенной при установке кава-фильтра.

Мониторинг методом УЗ-ангиосканирования позволил контролировать динамику тромбоза, определить путь и степень компенсации венозного кровотока, сроки появления реканализации. Перфузионная сцинтиграфия легких, проведенная 10 больным с подозрением на ТЭЛА, подтвердила диагноз у 8 (80 %). При ангиографической фазе исследования («болюсном» введении РФП и записи в течение 64 с с интервалом 1 с) отмечена задержка в прохождении радиоиндикатора по сосудам сердца и легких, что косвенно говорит о наличии легочной гипертензии, а при позиционной сцинтиграфии легких распределение РФП в легких чаще было неравномерно и с наличием характерных зон пониженной фиксации РФП «треугольной» формы. При компьютерной обработке полученного изображения снижение капиллярного кровообращения равнялось 30–50%. Результаты, полученные при обследовании больных с клинической картиной ТЭЛА в КГ существенно не отличались от данных ОГ. При динамическом контроле полученные данные перфузионной сцинтиграфии позволяли судить об эффективности проводимого лечения, что проявлялось увеличением перфузии легочной ткани, сцинтиграфическими признаками восстановления капиллярного кровотока.

Выводы. Лечебно-диагностический комплекс «Мониторинг – профилактика – лечение» позволяет уменьшить частоту

развития послеоперационных венозных тромбозов и ТЭЛА. Целесообразность проведения УЗ-ангиосканирования на различных этапах хирургического лечения обеспечивает раннюю диагностику состоявшегося тромбоза, профилактику ТЭЛА и контроль эффективности проводимого лечения на ранних этапах их возникновения в силу высокой чувствительности данного метода.

Исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в сочетании с клиническими данными, обуславливающими степень риска развития тромбоэмболических осложнений позволяет судить о претромботическом состоянии и вести контроль антикоагулянтной терапии. Важным условием успешного лечения больных стало не столько внедрение широкого спектра гемокоагуляционных показателей, сколько проведение исследований в режиме гемостазиологического мониторинга, аналогично другим методам обследования и наблюдения за пациентами. Перфузионное сканирование легких имеет большую диагностическую возможность выявления ТЭЛА, позволяет также осуществлять динамический контроль проводимого лечения. Рациональный комплекс «Мониторинг – профилактика – лечение» предполагает использование протоколов работы, стандартизирующих методы и порядки их применения на различных этапах хирургического лечения больных для профилактики ТЭЛА.

Литература

1. Баешко А.А. и др. // Хирургия. – 1999. – №3. – С.52–58.
2. Баешко А.А. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т.7, №1. – С.105–120
3. Бокарев И.Н. // V Всерос. конф. Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром: Проблемы лечения. – М., 2000. – С. 39–43.
4. Савельев В.С. // Хирургия. – 1999. – № 6. – С.60–63
5. Савельев В.С. // 50 лекций по хирургии. – М., 2003. – С.92.
6. Шишин К.В. Особенности венозной гемодинамики в бассейне нижней полой вены и профилактика тромбоэмболических осложнений при лапароскопической холецистэктомии: Дис...канд. мед. наук. – М., 2001.
7. Beergqvist D. et al. // Prevention of venous thromboembolism. – London: Med-Orion. – 1994. – 462 p.
8. Eklof B. et al. // Surgery of the Veins. Grune and strattion. Orlando (Florida). – 1985. – P.131–145.
9. European Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. – Nicosia. Med-Orion. – 1991. – 20 p.
10. Goldhaber S. Z. et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96 (Suppl. 1–159 abstract).
11. Kelley M.A. et al. // Clin. Chest Med. – 1994. – Vol.15, №3. – P. 547–560.
12. Lord R.V. et al. // Med. J. Aust. – 1996. – Vol. 164. – P.402.

FORMING OF DIAGNOSTIC THERAPEUTIC COMPLEX FOR THE POSTOPERATIVE VENOUS THROMBOEMBOLISM PREVENTION.

A.V. VARDANYAN, N.U. VYRENKOVA, N.A.ZORINA, S.V. LOGINOV, R.B. MUMLAZDE, E.V. ROYTMAN

Summary

This article is devoted to the rational use of diagnostic and therapeutic methods for the postoperative thromboembolic prophylaxis. The thromboembolic and coagulation haemostasis has been analysed. The supersonic monitoring of the inferior cava vein system has been conducted. The pulmonary perfusion scintigraphy has been conducted in case of pulmonary embolism clinical indication. Analysis of prophylactic methods concludes that the use of diagnostic and therapeutic complex, «monitoring-prophylaxis-treatment» decreases the rate of postoperative thromboembolic complications.

Key words: thrombosis, embolism, prophylaxis, surgery



Вардания Аршак Варданович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии Российской медицинской академии последипломного образования. Опубликовано 50 работ.



Мумладзе Роберт Борисович, академик РАЕН, доктор мед. наук, профессор. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой общей, лазерной и эндоскопической хирургии Российской медицинской академии последипломного образования. Опубликовано более 400 работ.



Выренкова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, доцент каф. радиологии Российской медицинской академии последипломного образования. 68 работ, соавтор 3-х монографий.



Зорина Наталья Александровна, врач УЗ-диагностики ГКБ имени С.П. Боткина. Окончила лечебный факультет РГМУ им. Н.И. Пирогова в 1994 году. Напечатано 8 работ.



Логинов Сергей Владимирович, окончил лечебный факультет ММА имени И.М. Сеченова в 2004 г.



Ройтман Евгений Витальевич, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории экспресс-диагностики РНЦ хирургии РАМН. Автор 200 работ.

УДК 616-006.52; 616.367-089.85

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗЕ И ПАПИЛЛОСТЕНОЗЕ

Ю.А. МАКАРОВ*, С.Ю. НИКУЛЕНКОВ*, С.С. СОЛОНСКИЙ**

Холедохолияз (ХЛ) и папиллостеноз (ПС) осложняют течение желчнокаменной болезни (ЖКБ) в 12,4–29,6% случаев и являются причинами непроходимости желчных протоков соответственно у 44–78% и 25,2–33% больных, сочетаясь при этом в каждом четвертом-пятом случае [5, 7]. Лечение больных ЖКБ, осложненной ХЛ и ПС, приобретает особую актуальность в связи с неуклонным ростом числа больных и увеличением среди них числа лиц пожилого и старческого возраста [2, 4, 7]. Рост числа оперативных вмешательств на желчевыводящих путях у пожилых больных на высоте механической желтухи и холангита определяет осложнения и высокие показатели летальности.

Последние годы ознаменовались появлением альтернативных малотравматических хирургических методик. Лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ПСТ, ЭПСТ) признается «золотым стандартом» лечения осложненных форм ЖКБ [3, 11–12]. Серьезные исследования показали недостатки и ограничения, присущие как эндоскопическим, так и открытым методам лечения патологии желчных протоков [1, 6, 8–10]. В связи с этим определение вариантов хирургической тактики при ХЛ и ПС в каждой конкретной клинической ситуации является актуальной задачей.

Проанализированы результаты лечения 327 больных ХЛ и ПС. Старше 60 лет было 222 (67,9%) больных. Сочетание ХЛ и ПС имели 154 (47,1%), ХЛ – 103 (31,5%), изолированный ПС – 70 (21,4%), острый калькулезный холецистит – 111 (33,9%), хронический калькулезный холецистит – у 178 (54,6%), постхолецистэктомический синдром – у 38 (11,5%) лиц. Течение болезни осложнилось механической желтухой у 220 (67,3%) лиц, острым холангитом – у 148 (45,3%). Для сравнения взяты группы больных, в лечении которых использована ПСТ: трансколедоховая (ТХПСТ – 103), ЭПСТ (120) и трансдуоденальная (ТДПСТ – 104).

Диагностика патологии желчных протоков и большого дуоденального сосочка основывалась на стандартном алгоритме обследования с использованием скрининговых методов (ультразвуковое исследование, фиброгастроудоденоскопия), рентгеноконтрастных исследований (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, чрескожная чреспеченочная холангиография, лапароскопическая холецистохолангиография) и интраоперационных методов – холангиографии, фиброхоледохоскопии.

Для ТХПСТ разработали специальный папиллотом, гибкость и малый диаметр которого позволяли вводить его через канал фиброхоледохоскопа и применять при операциях из мини-лапаротомного доступа. Папиллотом вводили в холедох антеградно с закрытым ножом и вели через стенозированный канал большого дуоденального сосочка в 12-перстную кишку. После выдвижения ножа на высоту от 7 до 15 мм (напротив межпиротковой перегородки), папиллотом извлекали обратно в холедох, рассекая устье большого дуоденального сосочка и стенозированный

* Смоленская государственная медицинская академия

** Тула

ный канал терминального отдела холедоха. Диаметр созданного отверстия и отсутствие кровотечения из папиллотомического разреза определяли при повторном проведении холедохоскопа в 12-перстную кишку и его извлечения. ТХПСТ завершали ушиванием холедохотомического отверстия с оставлением декомпрессионного дренажа через культю пузырного протока или верхний угол холедохотомического разреза.

ТХПСТ выполняли из минилапаротомного доступа у 48 (46,6%) больных. Необходимо отметить, что залогом успешной операции на желчном протоке из минидоступа являлось точное знание (по данным УЗИ) варианта ортотопического положения печени (ретро- или экстракостальный), типа ее ворот (открытый, закрытый), глубины гепатодуоденальной связки, характера воспаления в ее зоне и положения желчного пузыря. Противопоказаниями к санации желчных протоков из минидоступа были: глубина гепатодуоденальной связки более 12 см при закрытом типе ворот печени, рубцово-сморщенный желчный пузырь с признаками билилиарного или билиодигестивного свища, плотный массивный околопузырный инфильтрат и абсцесс.

Противопоказанием для ТХПСТ у 1 больного была невозможность провести папиллотом в 12-перстную кишку при ущемленных конкрементах большого дуоденального сосочка. Выполнена ТДПСТ. У 103 больных ТХПСТ была адекватной с успешной литэкстракцией. Осложнений не было. Несмотря на наличие у 10 (9,6%) больных парафатеральных дивертикулов ретродуоденальных перфораций при выполнении ТХПСТ не наблюдали.

Выполнение ЭПСТ и ТДПСТ было основано на использовании стандартных методических и технических приемов. Не удалось выполнить ЭПСТ у 8 больных при парафатеральных дивертикулах и выраженном ПС. Декомпрессии желчных протоков после ЭПСТ достигли у 117 (97,5%) больных, холедохолитиаз полностью устранили у 95 (79,1%).

Операции с использованием ТДПСТ у 101 больного обеспечили восстановление желчеоттока и ликвидировали ХЛ и ПС. ТДПСТ оказалась неэффективной у 2 больных с конкрементами, плотно фиксированными в стенозированном дистальном отделе холедоха. Операции завершили холедоходуоденоанастомозом.

Во время и после вмешательства на большом дуоденальном сосочке и терминальном отделе холедоха были специфические осложнения. В группе с ТХПСТ у 1 больного был острый панкреатит. В группе с ЭПСТ у 1 чел. возникло кровотечение из папиллотомной раны, потребовавшее лечебных мероприятий, у 2 больных – острый панкреатит. Ущемление корзинки Dormia после ЭПСТ потребовало экстренной операции у 2 больных. В группе с ТДПСТ острый панкреатит был у 2 больных. Во всех случаях острый панкреатит был купирован консервативно. Умерли 3 чел. после ЭПСТ с гнойным абсцедирующим холангитом при восстановленной проходимости желчных протоков. В группе с ТХПСТ и ТДПСТ летальных исходов не было.

Проведенное сравнение выявило различия по травматичности и результатам лечения в зависимости от операционного доступа и метода ПСТ. Установлено, что именно ТХПСТ – самый легкий и быстрый вариант восстановления проходимости большого дуоденального сосочка и терминального отдела холедоха в экстренной хирургии острого холецистита. При хроническом холецистите, осложненном ХЛ и ПС, целесообразно одномоментное выполнение из минидоступа холецистэктомии, холедохолитотомии и ТХПСТ. При остром панкреатите и местном перитоните ТХПСТ почти не удлиняла время операции и не увеличивала ее риск. ТХПСТ была безопасна при парафатеральных дивертикулах, выполнима у больных, перенесших резекцию желудка по Б-2, в отличие от ЭПСТ и ТДПСТ. ЭПСТ сохраняла свой приоритет при высокой степени операционного риска у больных с явной механической желтухой, холангитом, тяжелой сопутствующей патологией и при постхолецистэктомическом синдроме. ТДПСТ восстанавливала желчеотток, но имела большую травматичность, и применялась только при невозможности или неэффективности выполнения ТХПСТ и ЭПСТ.

Литература

1. Балалыкин А.С. // Сб. тезисов 3-го Моск. межд. конгр. по эндоскоп. хир.– М.– 1999.– С. 22–24.
2. Брискин Б.С. и др. Современная тактика лечения осложненных форм желчнокаменной болезни у лиц пожилого возраста

// Сб. научн. трудов, посвященный памяти акад. Б.А.Петрова (100-летие).– М., 1998.– С. 25–30.

3. Грязнов В.И., Сивоконь Н.И. // Ан. хир. гепатол.– 2003.– Т. 8, №2.– С. 282.
4. Дадвани С.А. и др. Желчекаменная болезнь.– М.: Видар-М, 2000.– 138 с.
5. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. Холедохолитиаз: Уч. пособ.– СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000.– 286 с.: ил.
6. Малайчук В. И. и др. // Ан. хир.– 2000.– Т. 1, №2.– С. 19.
7. Мовчун А.А. и др. // Хирургия.– 1998.– №1.– С. 8–10.
8. Тарабрин В.И., Сатин А.В. // Ан. хир. гепатол.– 2003.– Т. 8, №2.– С. 353.
9. Шкроб О.С. и др. // Хирургия.– 1998.– №9.– С. 27–28.
10. Carboni M. et al. // World J. Surg.– 2001.– Vol. 25. №10.– P. 1357–1359.
11. Sugawa C. et al. // Surg. Endosc.– 2001.– Vol. 15, №9.– P. 1004–1007.
12. Sugiyama M, Atomi Y. // Gastrointest. Endosc.– 2000.– №2.– P. 187–191.

УДК 616.073.520.23.001

ДИФFUЗНО-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

С.В. МАЛЬ*

В 67–70% случаев острый панкреатит (ОП) протекает с осложнениями, которые обусловлены в основном воздействием на организм ферментов поджелудочной железы (ПЖ), кининов и др. биоактивных веществ – продуктов распада перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7]. Через 1–2 недели от начала заболевания некротический процесс в ПЖ прекращается, наступает период постнекротических дегеративных и гнойных осложнений. В зависимости от характера и объема поражения ПЖ, а также от вирулентности вторичной инфекции, путей ее внедрения, репаративные процессы идут либо по асептическому (неосложненному и осложненному), либо по септическому пути. В 1-м случае в течение 1–2 месяцев очаги некроза инкапсулируются, рассасываются и замещаются соединительной тканью, в результате чего стихает перифокальная воспалительная инфильтрация, развивается интерстициальный или кистозный фиброз и кальциноз ПЖ.

Цель исследования – изучение взаимосвязи и роли диффузно-эндокринной системы в развитии осложнений ОП.

Учение о диффузной эндокринной системе связано с работами австрийского патолога Т. Teurter (1938) и гистохимика А. Pearse (1941), которые и предложили название «APUD-система». К ней, кроме эндокринных клеток ПЖ (островков Лангерганса) и кишечника, относят также клетки аденогипофиза, паращитовидных желез, парафолликулярные клетки щитовидной железы (С-клетки), клетки мозгового вещества надпочечников, экстраадренальные хромофинные клетки и эндокринные клетки дыхательной системы. При развитии ОП идет включение в патогенез диффузной эндокринной системы, определяющей степень развития осложнений при ОП – особенно при панкреонекрозе.

В клинике общей хирургии и центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ в 1992–2000 гг. велись экспериментально-клинические работы по изучению влияния диффузно-эндокринной системы. Исследовали 80 беспородных собак обоего пола. Клинические наблюдения составили 200 больных ОП и его гнойно-некротическими осложнениями.

Материалами исследования явились срезы органов диффузно-эндокринной системы, взятые при оперативных вмешательствах, а также аутопсиях у опытных животных и у больных. Проводились гистологические, гистохимические и клинико-биохимические исследования ткани ПЖ, тонкого и толстого кишечника, аденогипофиза, паращитовидных желез, щитовидной железы, мозгового вещества надпочечников, легких и бронхов. Проводили тест нитросинего тетразолия (НСТ) ткани и крови, определение супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА), пероксидазы, а также наличия апоптоза в клетках

* Курск, клиника общей хирургии, ЦНИЛ КГМУ

вышеуказанных органов. Нарушения клеточного метаболизма при ОП и его осложнениях вытекают из представлений о биохимической структуре клетки, согласно которым нерепарируемые или медленно репарируемые повреждения ДНК клеток являются причиной их плохой выживаемости, роста числа одно- и двухнитевых разрывов ДНК. При анализе эндогенных факторов повреждения ДНК внимания заслуживают активные метаболиты O_2 . Низкомолекулярные внутриклеточные антиоксиданты (спирты, глутатион, ретинол, токоферол, аскорбиновая и др.) наряду с СОД и каталазой являются защитной системой клетки, предотвращающей повреждения генома и других клеток-мишеней. В клетках функционируют системы репарации ДНК, которые постоянно в определенных условиях восстанавливают повреждения в ДНК. Характер структурно-функциональных нарушений клеточного метаболизма при накоплении продуктов ПОЛ, позволяет рассматривать их как ведущую причину повреждения панкреатитов при ОП и его осложнениях, а изучение активности СОД в динамике позволяет оценить степень разрушения и повреждения клеток ПЖ. Рост клеточной активности сопровождается компенсаторно-приспособительными перестройками, важная роль принадлежит циклическим нуклеотидам, изменения уровня которых говорят о нарушении адаптационных механизмов в самой клетке. Поэтому проведены исследования нарушений клеточного метаболизма у больных ОП и его осложнениями.

Для изучения ПОЛ определяли содержание МДА и теста НСТ, перекисного гемолиза эритроцитов; об антиоксидантной активности клетки судили по содержанию СОД, которая катализирует дисмутацию супероксидных радикалов и этим предотвращает патогенное действие активных форм кислорода, увеличивает содержание редуцирующей формы этого соединения в клетках. Исследования показали, что динамика изменений процессов ПОЛ и их выраженность зависели от клинико-морфологической формы заболевания и тяжести интоксикации. У больных основной группы средний уровень МДА в процессе лечения превышал показатели контрольной группы на 42,1%. Аналогично тест НСТ превышал показатели контроля на 47,3% (который является показателем дыхательного взрыва лейкоцитов).

Активация процессов ПОЛ у исследуемой группы больных характеризовалась ростом СОД соответственно на 78%.

Проводимая антиоксидантная терапия помогла снизить интенсивность процессов ПОЛ, о чем говорила постепенная нормализация уровня МДА, показатель которого к 12-м суткам заболевания почти не отличался от нормы. Снижался показатель теста НСТ к 14-м суткам, чего не наблюдалось в контроле. При этом уровень СОД постепенно рос, и к 12–16 суткам исследования на 76% превышал показатели контрольной группы.

При проведении интенсивной терапии на базе антиоксидантов у больных основной группы изучаемые показатели повышались, начиная с 3-х суток, но к 8–10-м суткам уровень СОД вырос на 12,3% по сравнению с контролем. Перекисный гемолиз эритроцитов снизился на 2,5% на 6-е сутки лечения в основной группе. Тест НСТ снизился на 40 % по сравнению с контролем на 8-е сутки лечения. Главный компонент ПОЛ – дыхательный взрыв лейкоцитов – рассматривается как один из ведущих повреждающих факторов ПОЛ на клеточные структуры ПЖ.

При этом уровень активности СОД и теста НСТ крови, исследуемые в динамике развития заболевания, позволяют оценить степень цитолиза клеток ПЖ. Активация процессов ПОЛ (выраженная повышением теста НСТ крови является наиболее объективным показателем дыхательного взрыва нейтрофилов) значительно обуславливает степень патоморфологических изменений в ПЖ и отражает тяжесть патологического процесса и его осложнений. Если параллельно с активацией ПОЛ растет антиоксидантная активность (АОА), то происходит стабилизация клеточных мембран, повышается их устойчивость к процессам перекисидации и действию липаз и фосфолипаз, т.е. создаются условия под воздействием лечения в основной группе с применением антиоксидантов для ограничения патологического процесса в ПЖ. Рост АОА говорит о компенсаторных возможностях организма и его возможностях под действием антиоксидантной терапии (вместо ингибиторов протеаз) снижать интенсивность ПОЛ. Эта закономерность характерна для всех больных (обеих групп) ОП и его осложнениями. При панкреонекрозе наблюдаются низкий уровень АОА и высокая активность процессов ПОЛ, что говорит об ослаблении антиоксидантной системы. Антиоксидантная система клеток и тканей организма (в частности ПЖ)

активно функционирует в комплексе системы репарации ДНК, осуществляющей репарацию любого типа повреждения. На основании этого проведено исследование репаративного синтеза ДНК у больных основной и контрольной групп. Развитие тяжелых форм ОП ведет к достоверному снижению этих показателей. Исследовали лимфоциты периферической крови больных ОП на способность к репарации ДНК. Малая активность ферментов, расщепляющих высокоактивный супероксидный анион кислорода и перекись водорода, ведет к возникновению свободных радикалов, накопление которых в ацинарных клетках вызывает повреждения структуры ДНК (одно- или двухнитевые разрывы), наиболее выраженные при тяжелых формах ОП и его осложнениях.

Изменения в желчном пузыре, протоках и печени под действием ферментов сока ПЖ могут развиваться как с вовлечением в процесс ПЖ, так и без особых изменений с ее стороны. Все зависит от того, на какой отдел этой общей системы будут воздействовать ферменты сока ПЖ. Желчевыводящая система представляет собой замкнутую полость, нарушение герметичности которой в любом месте ведет к изменению гидростатического давления, определяющего направление тока желчи, большое значение в возникновении патологических изменений имеет состояние сфинктеров желчевыводящей системы.

В норме деятельность концевых аппаратов общего желчного протока и желчного пузыря строго координирована. При нарушении физиологических механизмов регуляции фатерова сосочка, при общей ампуле для желчного и панкреатического протока, ПЖ может вовлекаться в патологический процесс, что бывает в 48 % случаев. При стазе в желчевыводящей системы происходит скопление сока в ПЖ, что ведет к его разрушительному действию на окружающие ткани. Частая причина скопления сока ЛЖ в системе желчевыводящих протоков – изменение соотношения давления в панкреатическом и общем желчных протоках, которое может развиваться при повышении/снижении тонуса сфинктерного аппарата пузырного, общего желчного и панкреатического протоков. Длительная гипертензия в желчном пузыре и системе желчевыводящих протоков ведет к нарушению кровообращения в их стенках с некрозом окружающих тканей, который усиливается действием протеолитических ферментов и может закончиться либо перфорацией стенки, либо нарушением проницаемости ее тканей для желчи и развитием желчного перитонита. Если тонус сфинктера Одди снижен, то ферменты ПЖ могут действовать на слизистую оболочку общего желчного протока и фатерова сосочка, вызывая воспаление в ней и головке ПЖ. Нарушение тонуса сфинктера Одди способствует проникновению инфекции из кишечника в систему желчных протоков и желчный пузырь. Недостаточность сфинктерного аппарата фатерова сосочка обусловлена действием на него гормона холецистокинина – панкреатозимина, на что указывает повышение выделения этого гормона.

Подтверждением этого механизма развития ОП у больных является частое обнаружение изменений одновременно в конце отдела холедоха и головки ПЖ на фоне увеличения выделения холецистокинина – панкреатозимина, активации кинин-калликреиновой и трипсин-ингибиторной систем, а также роста содержания серотонина и гистамина в крови. Наличие компонентов в желчном пузыре и системе желчных протоков способствует более частому развитию панкреатита. Большая роль при этом принадлежит снижению иммунологической реактивности, особенности морфологической структуры печени, желчного пузыря и ПЖ. Важным фактором в этиологии ОП является нарушение кровообращения в ПЖ, возникающего вследствие микротромбозов сосудов, сосудистых спазмов и атеросклероза. По нашим наблюдениям, ОП чаще всего развивается у женщин (58,7 %), у лиц с гангренозным воспалением желчного пузыря.

Развитие ОП происходит преимущественно из-за попадания микроорганизмов из воспаленного желчного пузыря через систему желчных протоков в начальный отдел панкреатического протока. Этому способствует повышение давления желчи в пузыре, желчных протоках, возникающее, с одной стороны, как следствие воспаления, с другой – как результат воздействия холецистокинина – панкреатозимина, который делает возможным попадание инфицированной желчи в панкреатический проток. Инфицирование начального отдела панкреатического протока ведет к развитию воспалительной реакции протока и окружающих его тканей, в т.ч. и ПЖ, что проявляется отеком последней.

Установлено, что у опытных животных и больных с гнойно-некротическими осложнениями ОП происходят изменения

проокислительно-антиокислительного статуса и гомеостаза, ведущее место в нем имеет развитие клеточного апоптоза и усиление дыхательного взрыва нейтрофилов, которое при воспалительной реакции наблюдается при гнойно-некротических осложнениях ОП, приводит к угнетению диффузно-эндокринной системы.

В общие механизмы развития гнойно-некротических осложнений ОП включаются изменения диффузно-эндокринной системы (APUD-системы) через влияние клеточных механизмов проокислительно-антиокислительной системы и стимулирующее влияние ацетилхолина, АТФ, инсулина, тималина и кальция, который блокирует калиевые каналы, при ингибирующем влиянии адреналина, гистамина и других пептидных комплексов, с блокированием хлорных и кальциевых каналов. Это говорит о наличии специфических рецепторов на нейтрофилах, функционирующих через кальциевую и аденилатциклазную мессенджерные системы, что имеет важное патогенетическое значение.

При осложнениях ОП из-за внутриклеточных изменений (усиление процессов ПОЛ) идет угнетение диффузно-эндокринной системы: снижение функций островков Лангенгарса, эндокринных клеток кишечника, аденогипофиза, парашитовидных желез, мозгового вещества надпочечников и др.

Знание роли диффузно-эндокринной системы в гистогенетическом механизме возникновения гнойно-некротических осложнений при различных формах ОП необходимо практическому врачу любой специальности.

DIFFUSIVE ENDOCRINE SYSTEM AND ITS ROLE IN DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS

S.V. MAL'

Summary

In the case of acute pancreatitis oppression of diffusive endocrine system occurs, because of lipid intensification of the peroxide oxidation process what results in the development of complications of acute pancreatitis.

Key words: pancreatitis oppression, endocrine system

УДК 616-001; 616.36

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОЙ СУПЕРОКСИДИДИСМУТАЗЫ НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В

С.Г. АНДРЕЕВА**, Н.Н. ЗЫБИНА*, М.В. КОРОБОВА*, М.Ю. ФРОЛОВА*, И.В. ЧУРИЛОВА***

Введение. Создание препаратов широкого спектра действия является одним из путей решения проблемы обеспечения населения эффективными лекарственными препаратами. К ним относятся соединения, действующие на ключевые этапы патологических процессов, что позволяет использовать их при терапии различных заболеваний. Особое внимание привлекают антиоксиданты, способные контролировать и модулировать окислительные процессы в организме [7, 18]. Любой воспалительный процесс в гепатоцитах характеризуется изменением структуры и функции клеток [8]. Степень вовлечения органелл клетки различна – в одних случаях чаще поражаются митохондрии и лизосомы, в других – рибосомы и эндоплазматический ретикулум. Однако общим в патогенезе воспаления гепатоцитов является то, что первичный процесс поражения происходит в биомембранах и связан он с процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 4]. Основным элементом, приводящим к инициации ПОЛ, является рост уровня активных форм кислорода (АФК), в частности за счет активации ксантиноксидазы, поставляющей супероксидный радикал [13]. При этом активность естественных антиоксидантных компонентов гомеостаза организма снижается. Ведущую роль в процессах токсичности АФК играет супероксидный радикал [6, 10]. Он действует на все компоненты клетки (белки,

липиды, нуклеиновые кислоты), на компоненты соединительных тканей (гиалуроновая кислота) и является предшественником более токсичного гидроксильного радикала. Поэтому использование экзогенной супероксиддисмутазы (СОД), являющейся ключевым ферментом антиокислительной системы клеток [11], действие которой основано на детоксикации организма от супероксидных радикалов, может нормализовать процессы ПОЛ на биомембранах гепатоцитов и оказать терапевтическое влияние.

«Рексод» – новый отечественный ферментный лекарственный препарат с антиоксидантным, антицитолитическим и противовоспалительным действием. Основным действующим веществом препарата «Рексод» является рекомбинантная СОД человека, получаемая по генно-инженерной технологии с использованием в качестве продуцента культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, штамм Y2134. Рексод нетоксичен при однократном (остром) пероральном, внутривенном и внутримышечном введении и имеет широкое терапевтическое действие, стимулируя процессы лимфо- и тромбоцитопоза, улучшая детоксикационную функцию печени и обладая адаптогенным эффектом.

Цель – оценка свободно-радикального и антиоксидантного статуса лиц с острым гепатитом В до и после лечения рексодом.

Материалы и методы. Было обследовано 2 группы пациентов с острым гепатитом В. Диагноз был подтвержден наличием HBsAg. Исследования шли в разгар заболевания. У больных имелись желтушность, интоксикация, увеличение размеров печени, выраженный цитолитический синдром. Контрольную группу (КГ) составили 15 больных в возрасте 17–68 лет (8 женщин и 7 мужчин), получавшая базисную терапию – инфузии 5% раствора глюкозы, физраствора, солевых растворов, спазмолитиков, витаминов. В основную группу (ОГ) вошли 15 лиц в возрасте 17–60 лет (12 мужчин и 3 женщины). ОГ кроме базисной терапии прошла курс антиоксидантной терапии препаратом «Рексод» (производство ООО «Рэсбио» и НПП «Трис»). Препарат вводился внутривенно капельно в 100 мл 0,9% NaCl в течение 30 мин. ежедневно в течение 10 дней. Разовая доза препарата равна 32 мг.

Исследование проведено путем двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного метода. Проведена оценка биохимических параметров и показателей процессов свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной системы до и после лечения препаратом экзогенной СОД. Статистическую обработку результатов вели по Т-критерию Вилкоксона.

Проводили биохимические исследования общего билирубина, АлАТ, ЩФ, ГГТП и холинэстеразы, на анализаторе «Kone Specific». Оценивались параметры СРО и антиоксидантной системы: определялись конечные продукты ПОЛ (ТБК-АП – тиобарбитуровая кислота – ТБК-активные продукты); уровень окисленного и восстановленного глутатиона в эритроцитах, активности СОД в эритроцитах, нейтрофилах и мононуклеарах; активности каталазы. Исследования велись в день забора материала. Сыворотку крови получали обычным способом. Эритроцитарную массу использовали для получения гемолизата по методу определения параметров антиоксидантного статуса. Нейтрофилы и мононуклеары выделяли из периферической крови с применением фиколл-вероградиентного градиента [5]. Число клеток в суспензии подсчитывали в камере Горяева. Разводили суспензию таким образом, чтобы в 1 мл было 4 млн. клеток.

Анализ конечных продуктов ПОЛ (ТБК-АП) проводили по тесту с ТБК [15, 2], уровень окисленного и восстановленного глутатиона в эритроцитах [17] – по цветной реакции с хлорпромазином в присутствии ионов палладия, определение активности СОД в эритроцитах – по методике с НСТ – нитротетразолиевым синим [14]; определение активности СОД в нейтрофилах и мононуклеарах – набором «Randox» и рассчитывали единицу активности на 1 миллион клеток; уровень активности каталазы – по методу [12]; определение карбонильных групп – по методу, предложенному Оливером и соавт. (метод основан на взаимодействии карбонильных групп с 2,4-динитрофенилгидразином).

Результаты. Были рассмотрены клинико-лабораторные показатели состояния пациентов с острым гепатитом В до и после лечения. КГ – группа плацебо – пациенты, получавшие только базисную терапию (n=15). ОГ – пациенты, получавшие, кроме базисной, антиоксидантную терапию препаратом «Рексод». Анализ данных показал отсутствие достоверных различий исходных параметров между этими двумя группами, что позволило в дальнейшем оценить влияние препарата «Рексод».

** Городская инфекционная больница № 30

* Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России

*** ГосНИИ ОЧБ, Санкт-Петербург

Таблица 1

Биохимические показатели периферической крови пациентов с острым гепатитом В до лечения, X(SD)

Показатель	Норма	КГ (n=15)	ОГ (n=15)	P
Билирубин общий, мкмоль/л	10,04 (8,56)	200,07* (94,12)	141,50* (108,32)	>0,05
ЩФ, Е/л	97,87 (85,98)	378,13* (97,88)	439,62* (180,97)	>0,05
ГГТП, Е/л	23,78 (13,89)	165,73* (125,56)	142,50* (77,43)	>0,05
АлАТ, Е/л	22,08 (11,84)	1519,13* (663,24)	1383,38* (439,16)	>0,05
Холинэстераза, Е/л	3360,93 (1167,87)	2630,40 (663,24)	2276,90 (772,32)	>0,05

Примечание: p – различия между показателями в группах до лечения, * – различия по сравнению с нормой (p<0,05)

Таблица 2

Показатели процессов СРО и антиоксидантной системы у лиц с острым гепатитом В до лечения, X(SD)

	Нормальные значения	КГ (n=15)	ОГ (n=15)
СОД эритроцитов, Отн.ед./мл	130,4 (11,5)	128,4 (14,2)	123,3 (10,1)
СОД нейтр., Отн.ед./млн. кл.	32,95 (1,95)	27,00* (3,7)	26,95* (4,92)
СОД мон., Отн.ед./млн. кл.	32,39 (1,67)	21,23* (8,10)	22,7* (4,41)
Каталаза эритр. Ед./мл	7,57 (2,78)	5,24 (1,14)	5,39 (0,87)
Глутатион восстановленный эритроцитов мкмоль/л	2,8 (0,23)	1,76* (0,39)	1,65* (0,49)
Глутатион окисленный эритроцитов мкмоль/л	0,27 (0,25)	0,32 (0,29)	0,28 (0,18)
Карбонильные группы белков сыворотки нмоль/мг белка	0,93 (0,12)	1,77* (0,31)	1,97* (0,32)
ТБК-АП нейтрофилов мкмоль/млн. кл.	0,15 (0,05)	0,25 (0,14)	0,54 * (0,11)
ТБК-АП моноцитов мкмоль/млн.кл.	0,08 (0,03)	0,22* (0,13)	0,37* (0,08)

Примечание: p>0,05 – различия между показателями в группах до лечения. * – различия по сравнению с нормой (p<0,05)

Как видно из табл. 1, у пациентов в обеих группах до лечения наблюдалось повышение активности ЩФ, ГГТП и АлАТ. Активность холинэстеразы у обследованных пациентов в среднем по группам укладывалась в диапазон нормальных значений.

Активность эритроцитарной СОД была нормальной (табл. 2). Шло снижение средних значений СОД в нейтрофилах и мононуклеарах. Уровень каталазы у обследованных в среднем находился на нижней границе нормы. Среднее значение уровня восстановленного глутатиона было снижено относительно нормы в два раза в обеих группах. Средние значения окисленного глутатиона соответствовали норме. При анализе процессов ПОЛ значения ТБК-АП в нейтрофилах и мононуклеарах периферической крови значительно превышали норму, но был достоверно значимый рост уровня карбонильных групп в белках сыворотки крови.

Следующим этапом была оценка влияния рекомбинантной СОД на клинико-лабораторные показатели при остром гепатите В. Был проведен сравнительный анализ изменений биохимических показателей и показателей оксидативного стресса и антиоксидантного статуса КГ и ОГ. При сравнении биохимических параметров в обеих группах отмечалась тенденция к их нормализации. Но в ОГ общий билирубин, АлАТ и ГГТП снизились в среднем на 15% больше, чем в КГ (табл. 3).

В обеих группах активность СОД в эритроцитах оставалась на постоянном уровне. СОД в мононуклеарах и нейтрофилах в ходе терапии возросла в обеих группах, причем в ОГ на 30% больше, чем в КГ (табл. 4).

Таблица 3

Биохимические показатели периферической крови пациентов с острым гепатитом В до и после лечения, X(SD)

	Норма	ОГ		КГ	
		до лечения n=15	после лечения n=15	до лечения n=15	после лечения n=15
ЩФ, Е/л	10,04 (8,56)	378,13* (94,12)	236,93* (74,00)	439,62* (108,32)	276,37* (150,04)
ГГТП, Е/л	97,87 (85,98)	165,73* (97,88)	122,67* (53,13)	142,52* (180,97)	91,50 (90,35)
Общий билирубин, мкмоль/л	23,78 (13,89)	200,06* (125,56)	99,60* (115,14)	142,50* (77,43)	58,50* (92,14)
АлАТ, Е/л	22,08 (11,84)	1519,13* (663,24)	536,53* (648,71)	1383,38* (439,16)	314,13* (225,97)
Холинэстераза, Е/л	3360,93 (1167,87)	2630,40 (663,24)	2977,53 (652,09)	2276,90 (772,32)	2618,00 (912,55)

Примечание: p – различия между показателями в группах до лечения, * – различия по сравнению с нормой (p<0,05)

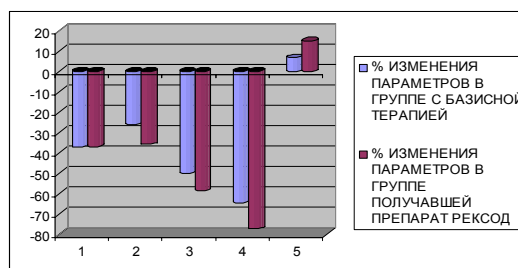


Рис. 1. Изменения параметров табл. 3 в КГ и ОГ. Примечание: «0» уровень – исходные значения показателя; по оси X: 1-ЩФ, 2 – ГГТП, 3 – общий билирубин, 4 – АлАТ, 5 – ХЭСТЭР

Таблица 4

Показатели процессов СРО и антиоксидантной системы у лиц с острым гепатитом В до и после лечения, X(SD)

	Норма	КГ		ОГ	
		до лечения n=15	после лечения n=15	до лечения n=15	после лечения n=15
Карбонильные группы белков сыворотки, нмоль/мг белка	0,93 (0,12)	1,77* (0,31)	1,65* (0,17)	1,97* (0,32)	1,15 (0,27)
СОД эритр., Отн.ед./мл	130,4 (11,5)	128,4 (14,2)	124,5 (7,99)	123,3 (10,1)	123,4 (8,88)
СОД нейтр., Отн.ед./млн. кл.	32,95 (1,95)	27,00* (3,7)	30,16 (3,73)	26,95* (4,92)	38,58 (5,01)
СОД мон., Отн.ед./млн. кл.	32,39 (1,67)	21,23* (8,10)	26,05* (8,17)	22,7* (4,41)	33,53 (5,51)
Каталаза эритр., Ед./мл	7,57 (2,78)	5,24 (1,14)	5,20 (1,48)	5,39 (0,87)	5,44 (1,13)
Глутатион восстановленный эритроцитов, мкмоль/л	2,8 (0,23)	1,76* (0,39)	1,64* (0,53)	1,65* (0,49)	1,81* (0,44)
Глутатион окисленный эритроцитов, мкмоль/л	0,27 (0,25)	0,32 (0,29)	0,28 (0,22)	0,28 (0,18)	0,41* (0,25)
ТБК-АП нейтрофилов, мкмоль/л	0,15 (0,05)	0,25* (0,14)	0,14 (0,06)	0,54 * (0,11)	0,21 (0,09)
ТБК-АП моноцитов, мкмоль/л	0,08 (0,03)	0,22* (0,13)	0,13 (0,06)	0,37* (0,08)	0,16 (0,08)

Примечание: * – различия по сравнению с нормой (p<0,05)

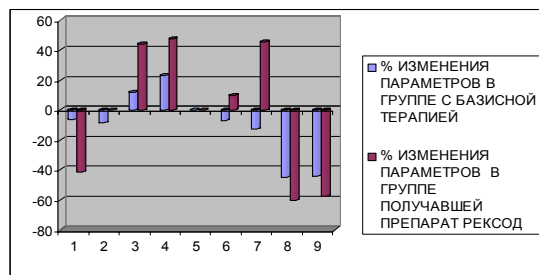


Рис. 2. Изменения параметров табл. 4 в КГ и ОГ. Примечание: 0 – исходные значения показателя; по оси X: 1 – карбонильные группы, 2 – СОД эритроцитов, 3 – СОД нейтрофилов, 4 – СОД мононуклеаров, 5 – каталаза эритроцитов, 6 – глутатион восстановленный, 7 – глутатион окисленный, 8 – ТБК-АП нейтрофилов, 9 – ТБК-АП мононуклеаров

Уровень каталазы в обеих группах и до и после лечения, оставался без изменения на нижней границе нормы и оказался неинформативным в описании динамики оксидативного стресса. По-разному менялось количество восстановленного и окисленного глутатиона. В ОГ уровень окисленного глутатиона повысился, приблизившись к нормальным значениям, а уровень восстановленного глутатиона остался без изменения, в то время как в КГ уровень восстановленного и окисленного глутатиона снижались к моменту повторного исследования. В процессе лечения снижались уровни продуктов ПОЛ (кол-во ТБК-АП в нейтрофилах и мононуклеарах), имел тенденцию к снижению и нормализации у всех пациентов. В ОГ снижение количества ТБК-АП нейтрофилов и мононуклеаров было в среднем на 15% больше, чем в КГ. Рексод позволил снизить уровень карбонильных групп и приблизить его к норме. Применение рекомбинантного препарата «Рексод» в терапии острого вирусного гепатита В усиливало (рис. 1, 2) рост активности ключевого фермента антиоксидантной защиты организма – СОД – в нейтрофилах и мононуклеарах, снижало уровень продуктов ПОЛ (кол-во ТБК-АП в нейтрофилах и мононуклеарах) и уровень продуктов окислительной деструкции белков, что позволило уменьшить эффекты окислительного стресса и повысить устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов.

Литература

1. Владимирова Ю.А. Свободные радикалы в биосистемах // Биология, Соросов. образоват. ж.– 2000.
2. Гаврилов В.Б. и др. // Вопр. мед. химии.– 1987.– Т.33, № 1.– С. 118–122.
3. Дроздова Ю.И. Выделение и изучение свойств супероксиддисмутазы человека из рекомбинантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: Дис. канд. биол. наук.– СПб., 1997.
4. Дубинина Е.Е. // Вопр. мед.химии.– 2001.– Т.47, №6.– С.561–558
5. Зыбина Н.Н., Лавинская Н.Н. // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-лабораторных исследованиях и клинической практике.– СПб.: ВМедА, 1994.– С. 40.
6. Клебанов Г. И. и др. // Вест. РАМН.– 1999.– № 2.– С. 15.
7. Нагоев Б. С., Иванова М. Р. // Тер. архив.– №11.– 2003.
8. Никитин Е.В. и др. // Вісник морської медицини.– 1998.– №1.– С. 15–17.
9. Патент № 2186848 РФ. Способ выделения супероксиддисмутазы. / Соловьева Л.Я., Чурилова И.В., Княжев В.А., Калашин В.Г., Антипова Т.О., Федорова Н.М.– 2002.
10. Скальный А. В., Кудрин А. В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет.– М., 2000.– С. 427.
11. Чурилова И.В. и др. // Бюлл. exper. биол. и мед.ны.– 2002.– Т.134, № 11.– С. 528–531.
12. Aebi H. // Meth. Enzymol.– 1984.– Vol. 2, №9.– P. 673–.
13. Davis J.M. et al. // J Perinatol.– 2000.– № 4.– С.213–216
14. Fried R. // Biochemie.– 1975.– Vol. 57.– P. 657–660.
15. Gutteridge J.M.C. et al. // Anal. Biochem.– 1978.– Vol. 91.– P. 250–257.
16. International conference on «Superoxide dismutases: Recent Advances and Clinical Applications» May 14–15, 1998.– Institut Pasteur – Paris.– 125 p.

17. Lee Kum-Tatt, Tan It-Koon. // Clinica Chimica Acta.– 1974.– Vol. 53.– P. 153–161.

18. Loguerio C., Federico A. // Free Radic Biol Med.– 2003.– Vol. 34 (1).– P.1–10.

ESTIMATION OF AN EFFECT OF EXOGENOUS SUPEROXIDE DISMUTASE ON PROCESSES OF FREE-RADICAL OXIDATION IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B

S.G. ANDREEVA, N.N. ZYBINA, M.V. KOROBKOVA, M.YU.FROLOVA, I.V. CHURILOVA

Summary

Making use of the recombinant preparation Recsod in therapy of acute viral hepatitis B promoted augmentation of activity of superoxide dismutase being the key enzyme of an organism's antioxidant protection, what resulted in reduction of effects of oxidative stress and in increasing of hepatocytes resistance to a free-radical attack.

Key words: exogenous superoxide dismutase

УДК616.37-002-08:615.015

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

А.П. ВЛАСОВ, О.Ю. РУБЦОВ*

Введение. Спаечная болезнь органов брюшной полости относится к ряду актуальных проблем современной медицины [1, 2]. Возрастающее количество операций на органах брюшной полости ведет к увеличению числа больных со спаечной болезнью [2], в т.ч. осложненной ранней или поздней непроходимостью кишечника с летальностью до 13–55% [1–3]. Классический патогенез развития спаек известен [4]. Воспалительная реакция брюшины обуславливает выпотевание экссудата, содержащего факторы свертывания и фибриноген. Это ведет к образованию фибриновых наложений между органами брюшной полости. Если фибринолитическая активность брюшины сохранена, то в течение 24–72 ч. после операции идет лизис фибрина. При спаде фибринолитической активности фибриновые сращения между органами переходят в фиброзные соединительно-тканые спайки.

Цель – изучение причин гиперкоагуляции и торможения фибринолитической активности брюшины при перитоните.

Материалы и методы исследования. Поставлены опыты на взрослых беспородных собаках. В качестве модели спайкообразования выбран перитонит. Через 20–24 ч. делали лапаротомию и санировали брюшную полость. На 1, 3, 5 сутки выполняли релапаротомию, изучали активность адгезиообразования по Р.А. Женчевскому [3], вели забор крови, лимфы из грудного лимфатического протока, биопсию ткани тонкой кишки. Выполняли макро- и микроскопические исследования ткани кишечника. Оценивали анти-, коагуляционный, фибринолитический компоненты гемостаза, состав липидов, состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности фосфолипазы А₂.

Результаты исследований. У всех особей имелся процесс спайкообразования в брюшной полости. Тонкие бессосудистые, прозрачные, легко разрушаемые спайки наблюдались в первые трое суток после санации брюшной полости. Выраженный адгезивный процесс выявлялся на 3–5 сутки послеоперационного наблюдения. В итоге наибольшая степень активности спайкообразования в брюшной полости была в 33,33% наблюдений, умеренно выраженная – в 37,04%, единичные спайки – в 29,63%.

При исследовании свертывающей системы крови и лимфы выявлялись гиперкоагуляция и торможение фибринолиза, сохраняющиеся на всем протяжении раннего послеоперационного периода. Активность спайкообразования достоверно зависела от состояния системы свертывания крови и лимфы. Это подтверждал характер достоверной и сильной корреляционной связи между этими процессами. После операции количество первичных

* ГОУ ВПО «Мордовский университет им. Н.П. Огарева», кафедра факультетской хирургии, 430000 РМ, г. Саранск, ул. Большевикская, 68

и ТБК-активных продуктов ПОЛ было достоверно повышенным, а активность фосфолипазы A_2 достоверно превосходила исход. Высокая активность процессов липоперекисления и фосфолипазы A_2 имели достоверную и сильную корреляционную связь с активностью адгезиообразования в брюшной полости.

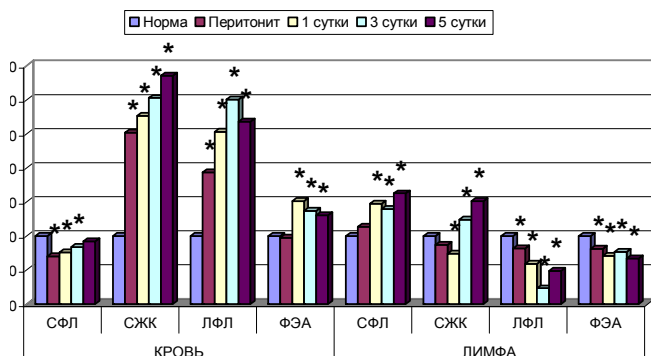


Рис. Уровень лизофосфолипидов (ЛФЛ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и фосфатидилинозита (ФИ) при перитоните. Нормальные значения показателей приняты за 100%. * – данные, изменение которых достоверно по отношению к норме

При послеоперационном наблюдении имелись изменения в составе липидов. Детерминирующими молекулярными проявлениями перераспределения липидов были рост уровня свободных жирных кислот (СЖК), лизоформ фосфолипидов, снижение доли суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и холестерина (рис.). Между активностью спайкообразования в брюшной полости и составом липидов в тканях выявлялась достоверная корреляционная зависимость, оцениваемая как сильная.

Полученные данные позволяют говорить о следующих патогенетических аспектах спайкообразования в брюшной полости при перитоните. В брюшной полости скапливается экссудат, богатый фибриногеном и факторами свертывания. Этот процесс нужно характеризовать как защитную реакцию организма, но он ведет к появлению фибриновых наложений. По мере стихания воспаления фибрин должен рассасываться. Однако этого не происходит. В раннем послеоперационном периоде сохраняется интенсификация процессов ПОЛ и высокая активность фосфолипазы A_2 . Эти процессы являются факторами дестабилизации липидных компонентов мембранных структур и приводят к изменению состава липидов тканей, к развитию липидного дистресс-синдрома, который является одним из ключевых (триггерных) механизмов, обуславливающих активизацию системы свертывания. Указанные патологические нарушения приводят к сохранению гиперкоагуляции и торможению фибринолитической активности. Поэтому в послеоперационном периоде сохраняется трудно корригируемые самим организмом и традиционной терапией перитонита фибринообразование, тормозится рассасывание фибрина, создаются условия для активного адгезиообразования.

Для подтверждения патогенетических механизмов образования спаек в брюшной полости, в терапию перитонита включали препараты с антиоксидантным действием (мексидол, димефосфон и аплегин). Их применение в послеоперационном периоде вело к снижению активности спаечного процесса. На фоне введения мексидола адгезий не было в 55,56%, димефосфона – в 44,44%, аплегина – в 48,15% наблюдений. Включение препаратов с антиоксидантным эффектом в базисную терапию острого перитонита снижало коагуляционный потенциал и повышало фибринолитическую активность системы свертывания крови и лимфы; уменьшало количество молекулярных продуктов ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 , восстанавливало состав липидов.

Выводы. При остром перитоните в брюшной полости развивается спаечный процесс, который обусловлен активацией системы свертывания и угнетением фибринолиза крови и лимфы. Однако расстройства коагуляционно-литической системы при перитоните предшествует развитие липидного дистресс-синдрома, подтверждением чему являются выраженные изменения состава липидов в ткани кишечника, плазме крови и лимфе. Именно липидный дистресс-синдром и ведет к экспрессии внешнего пути свертывания. Использование при остром перитоните препаратов антиоксидантного действия предупреждает спайкообразование. Антиадгезивный эффект препаратов с антиокси-

дантным эффектом реализуется через восстановление состояния системы свертывания крови и лимфы, коагуляционно-литической тканевой системы кишечника. Патогенетическая обоснованность применения препаратов антиоксидантного типа действия определяется их способностью купировать липидный дистресс-синдром.

Литература

1. Кулаков В.И. Послеоперационные спайки. – М.: Медицина, 1998. – 528 с.
2. Мясников А.Д. // Современные подходы науки и практики: Мат-лы межрег. конф. – Воронеж, 2002. – С.154–156.
3. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – 192 с.
4. Ellis H. // Br. J. Surg. – 1963. – Vol.50. – P.10–14.

УДК 616.381-007.274-053.2-07

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ У ДЕТЕЙ

А.В. КАРГАПОВ, Ю.Г. ПОРТЕНКО*

Введение. Диагностика и лечение больных с ранней послеоперационной спаечной кишечной непроходимостью (СКН) – сложнейшая проблема в абдоминальной хирургии. Спаечная болезнь развивается у 20–50% оперированных и с каждым годом их число растет [5, 11]. Самое тяжелое и частое осложнение спаек брюшной полости – острая непроходимость кишечника [7, 10]. Рецидивирование спаечной болезни брюшины достигает 30–69% [1]. Летальность при острой СКН у детей довольно высока – 3–10%, а при ранней СКН – до 17–20% [2]. Диагностика ранней послеоперационной СКН крайне сложна [2, 6]. Развитие спаечного процесса, вероятность возникновения на этом фоне СКН у детей, перенесших оперативные вмешательства или воспалительные заболевания брюшной полости, заставляют искать методы прогнозирования спайкообразования [4, 9]. Тестов, определяющих развитие спаечной болезни брюшины (СББ) нет [3] или они малоинформативны [9]. Способы диагностики СББ (жалобы, данные анамнеза, осмотра, рентгенографии, УЗИ, лабораторные, иммунологические) малоинформативны и трудоемки. Нужна разработка объективных методов ранней диагностики СББ.

Цель работы – создание объективного способа диагностики СББ на базе анализа состояния водного компонента сыворотки крови, отражающего особенности структурной организации эндогенной воды и позволяющего оценить функциональное состояние организма при патологии по эффекту суммарного воздействия компонентов крови на эндогенную воду.

Материалы и методы. Одним из новых подходов исследования водных систем являются способы многократного регистрирования измеряемых коэффициентов пропускания инфракрасного (ИК-) излучения в короткие временные интервалы, что дает возможность охарактеризовать величину их колебания с помощью дисперсии, которая будет отражать суммарный эффект межмолекулярных взаимоотношений [6]. Для этого используется аппаратно-программный комплекс, позволяющий количественно измерять дисперсию в 9 диапазонах и оценивать состояние системы с помощью целостных показателей критериев Махаланобиса и Бартлетта [6]. Аппаратно-программный комплекс «ИКАР», специально разработанный для анализа многокомпонентных смесей, отличается от стандартного спектрофотометра, используемого в ИК-спектроскопии, многократным снятием спектра в девяти широких полосах (100-200 см⁻¹) средней области ИК-спектра. Высокие технические характеристики комплекса получены за счет использования эффективных алгоритмов обработки сигнальной информации и технических решений [6]. Аппаратно-программный комплекс «ИКАР» позволяет регистрировать изменения физико-химических свойств растворов, воды и биожидкостей под влиянием эндогенных и внешних факторов

* ГОУ ВПО Тверская госмедицинская академия Минздрава России

(температуры, электромагнитных полей, акустических факторов, ультразвука и т.п.). ИК-спектроскопия велась с помощью ИК-анализатора «ИКАР» на 9 каналах в течение 1 минуты через 1 с. Исследовали сыворотку крови в объеме 0,02 мл от каждого ребенка. Обследовано 2 группы детей после операции на органах брюшной полости. Одна группа – 30 детей – без спаек в брюшной полости, другая группа – 20 детей – с СББ. Наиболее информативными оказались диапазоны: 1 диапазон – 3500–3200 см⁻¹; 2 диапазон – 3085–2832 см⁻¹; 3 диапазон – 2120–1880 см⁻¹; 4 диапазон – 1710–1610 см⁻¹ и 5 диапазон – 1430–1210 см⁻¹. По каждой из групп проведено по 210 регистраций (в каждом диапазоне) показателей пропускания ИК-излучения (размерность показателей пропускания – усл. ед.). Данные обрабатывались ПЭВМ методом «деревья классификации» [8], позволяющим предсказать принадлежность наблюдений к одному из состояний «спаек нет – спайки есть» от соответствующих значений показателей пропускания.

Результаты. Выработаны решающие правила:

Если 2 диапазон <79,5 и 1 диапазон <77,7 и 3 диапазон <71,6 – то спаечная болезнь.

Или

Если 2 диапазон >79,5 и 4 диапазон <40,5 и 5 диапазон >71,6 – то спаечная болезнь.

Или

Если 2 диапазон > 79,5 и 4 диапазон > 40,5 и 3 диапазон >70,4 – то спаечная болезнь.

Или

Если 2 диапазон > 79,5 и 4 диапазон < 40,5 и 5 диапазон <71,6, – то спаечной болезни нет.

По этим правилам успешная классификация составляет 99,3% (приоритетная справка № 2004109173/14 от 26.03.04.).

Клинические примеры. Больная Н. 12 лет, поступила в клинику с предварительным диагнозом – спаечная болезнь брюшной полости. Предъявляла жалобы на периодические, приступообразные боли в животе, связанные с физической нагрузкой и погрешностями в диете. Из анамнеза известно, что была прооперирована 4 месяца назад по поводу деструктивного аппендицита. При обследовании – пальпация живота безболезненная, послеоперационный рубец розовый, не гипертрофированный, по данным УЗ-сканирования брюшной полости выявлена фиксированная петля кишки к послеоперационному рубцу. По данным анамнеза, клинических, рентгенологических методов исследования и УЗ-сканирования был поставлен предварительный диагноз спаечной болезни брюшной полости. Для проведения ИК-спектроскопии взято 0,02 мл сыворотки крови. Проведено исследование при помощи аппарата «ИКАР». Получены средние коэффициенты пропускания: в 1 диапазоне – 70,1; во 2 диапазоне – 63,0; в 3 диапазоне – 58,6; в 4 диапазоне – 67,7 и в 5 диапазоне – 76,1. Смотрим выработанные нами решающие правила; всегда надо начинать рассматривать со 2-го диапазона. В нашем примере данные средних коэффициентов пропускания соотносятся с первым правилом: Если 2 диапазон < 79,5 и 1 диапазон < 77,7 и 3 диапазон < 71,6 – то спаечная болезнь. У нас во 2 диапазоне средний коэффициент пропускания составил 63,0 и в 1 диапазоне – 70,1 и в 3 диапазоне – 58,6, т. е. диагностирована спаечная болезнь брюшины. Выполнена лапароскопия брюшной полости, с помощью которой диагностированы висцеро-висцеральные и висцеропаритетальные спайки, деформирующие подвздошную кишку, проведен адгезиолизис.

Выводы. На основании значений средних показателей пропускания ИК-излучения пробой сыворотки крови и результата обработки данных методом «деревья классификации» разработано правило отнесения послеоперационного состояния ребенка к отсутствию или наличию спаечной болезни брюшины. Предложенный способ диагностики спаечной болезни у детей с помощью ИК-анализатора «ИКАР» дает быстрые результаты и может проводиться в амбулаторных условиях.

Литература

1. Буянов В.В. и др. // Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Сб. тр. – Л., 1987. – С. 100–142.
2. Дронов А.Ф. // Врач. – 1994. – № 7. – С. 6–10.
3. Земляной А.Г. // Вестн. хир. – 1989. – № 6. – С. 6–12.
4. Иванова М.Н. и др. // Хирургия. – 1996. – № 4. – С. 67–69.
5. Исаков Ю.Ф. и др. Абдоминальная хирургия у детей. – М., 1988. – С. 143–148.

6. Патент Р.Ф. N 2137126 от 10.09.1999 г. / Способ исследования биологических жидкостей и устройство для его осуществления // Каргаполов А.В., Плигин А.М., Зубарева Г.М. и др.

7. Осипов В.И. // Вест. хир. им.Грекова. – 1986. – №6. – С. 85.

8. Потемкин В.Г. MATLAB 6: среда проектирования инженерных приложений. – М.: ДИАЛОГ- МИФИ, 2003. – 448 с.

9. Прутовых Н.Н. и др. // Дет. хир. – 2002. – № 3. – С. 29–33.

10. Ellis H. // World. J. Surg. – 1980. – № 3. – С. 303–306.

11. Menzies D., Ellis H. // Ann. R. Coll Surg. Euge. – 1990. – Vol. 72. – С. 60–63.

УДК 616. 155.1-008.1

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Е.М. ВАСИЛЬЕВА*

Б. Гудвин (1966) выдвинул теорию временной организации клетки, основанную на принципиально важной параллельности протекающих с разными скоростями периодических биохимических процессов в клетке [1]. И у здоровых, и у больных с эпилепсией выявлены положительные корреляционные связи между уровнем незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и содержанием диеновых конъюгатов (ДК) и Шиффовых оснований (ШО). Уровень ДК в крови детей зависел от длительности судорожного припадка, его формы, от наличия очага эпиактивности на ЭЭГ, меньше – от возраста ребенка и длительности заболевания и не зависел от задержки психомоторного развития (ЗПМР). Содержание ШО. зависело от наличия ЗПМР / длительности приступа / наличия эпилептиформных изменений / длительности заболевания / формы приступа [3].

Цель – изучение корреляционных связей у детей с церебральными параличами (ДЦП) и без неврологической патологии.

Материалы и методы. Под наблюдением было 142 ребенка, лечившихся в 18 детской психоневрологической больницы г. Москвы, 75 мальчиков и 67 девочек. Больные были в возрасте от 4-х месяцев до 8 лет. У 108 из обследованных был ДЦП, у 34 – др. врожденные и перинатальные, в т.ч. органические поражения (ОП) ЦНС. Контроль составили 30 детей, поступивших на обследование в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. Эти дети были того же возраста и без каких-либо неврологических нарушений.

У обследованных в плазме крови изучались биохимические параметры: уровень ионов кальция, магния (Mg ex), фосфора, содержание триглицеридов (ТГпл), тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃) и тиреотропного гормона (ТТГ). В эритроцитах исследовалась активность ионотранспортирующих ферментов – АТФазы, интенсивность перекисного окисления липидов {определялись индекс окисленности (ИО), диеновые конъюгаты (ДК), триенкетоны и Шифф. осн.}, липидный (НЭЖК), общие фосфолипиды (ФЛ), холестерин (Хл), эфиры холестерина (ЭХл), триглицериды (ТГ_{эп}), фосфолипидный {сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфатидилсерин (ФС), фосфоглицериды (ФГ), кардиолипин (Кл) и фосфатидная кислота (Фк)} спектры мембран эритроцитов, содержание свободного магния (Mg in) в клетках.

Еще у детей определялась активность репликации вирусов в организме. Активность хронической вирусной инфекции оценивалась на основании морфометрического анализа результатов реакции иммунофлюоресценции с учетом интенсивности специфического свечения клеток, содержащих антигены тестируемых вирусов. Морфометрический показатель активности вирусной инфекции (МПА) оценивался в баллах. Изучалась экскреция с мочой вирусов таких заболеваний, как корь, полиомиелит, грипп А+В+С, Коксаки А, Коксаки В, Энтеров 68-71, краснуха, герпес.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера, методами параметрической и непараметрической статистики. Параметрическая статистическая обработка данных велась с использованием программы Microsoft

* ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, 119991 ГСП 1, Ломоносовский пр. 2/62

Результаты. Как видно из рис. 1, у детей контрольной группы доминирующим (в плане множественных взаимосвязей) показателем был свободный внутриклеточный магний, в меньшей степени – кальций плазмы. Выявлена высокая положительная корреляция между уровнем внутриклеточного магния (Mg_{in}) и содержанием общих фосфолипидов в эритроцитах ($r = +0,91$); ФЭА ($r = +0,61$); ТГ_{зр.} ($r = +0,68$); ИО ($r = +0,69$); и отрицательная с содержанием ДК ($r = -0,55$) и триенкетонов ($r = -0,7$); активностью Са, Mg-АТФазы ($r = -0,74$) и уровнем ФХ в эритроцитах ($r = -0,82$) [здесь и далее приводятся только достоверные корреляционные зависимости, $p \leq 0,05$, чаще $p < 0,01$]. Меньшая, но также достоверная корреляционная зависимость установлена между содержанием Mg_{in} и: Mg_{ex} ($r = -0,43$); фосфора плазмы ($r = +0,48$); содержанием в эритроцитах Кл ($r = -0,49$) и СМ ($r = -0,47$).

Иная картина выявлялась у больных с ДЦП раннего возраста (до 2-х лет 9 мес.) – присутствовали множественные (отсутствующие в норме) корреляционные связи. На рис. 2 пунктиром представлены корреляционные связи от $r = \pm 0,45$ до $r = \pm 0,49$, корреляционные связи $r > \pm 0,5$ выполнены сплошной линией. «Доминирующими» биохимическими показателями у детей этого возраста были: ИО, НЭЖК, ЭХл, ОЛ, ФЛ, ТГ эритроцитов, ФС и в несколько меньшей степени – ФХ, ФЭА, ФГ, ДК, триенкетоны, $Mg_{\text{ин}}$ и уровень ТГ в плазме крови. Основная регуляторная роль у больных отводилась липидам и фосфолипидам клеточных мембран, их перекисному окислению. Активность Са, Mg-АТФ-азы умеренно коррелировала только с ИО эритроцита ($r = +0,47$) и уровнем ФЛ в мембране эритроцита ($r = -0,45$). Не выявлено связи активности Na, K-АТФ-азы с изучаемыми показателями.

Изменения липидного и фосфолипидного составов эритроцитов были тесно взаимосвязаны с интенсивностью ПОЛ, в большей степени – с уровнем первичных (ДК) и вторичных (триенкетоны) продуктов ПОЛ, в меньшей – с конечными – ШО. Содержание свободного внутриклеточного магния зависело от % содержания в мембране эритроцита НЭЖК ($r = +0,48$), ФЭА ($r = +0,48$), ТГ ($r = +0,65$) и количества неорганического фосфора в плазме крови. Уровень липидов и фосфолипидов в клеточных мембранах влияет на их проницаемость и на содержание свободного Mg_{in} , взаимосвязь же неорганического фосфата плазмы с содержанием Mg_{in} ($r = +0,67$) очень интересна. В литературе есть данные, что внутриклеточный АТФ вызывает структурные перестройки мембран эритроцитов, которые проявляются в защите некоторых ФЛ, их бисюла от действия фосфолипаз. Такой эффект могут вызывать и негидролизуемые аналоги АТФ. Избыточный синтез АТФ может усиливать ингибирующее действие убаина [4]. Пирофосфат предотвращает ингибирование ИТФ-опосредуемого выделения кальция, но увеличивает содержание ионизированного Са [7]. В эритроцитах, истощённых по АТФ (что может наблюдаться при гипоксии, характерной для детей с ДЦП, связанной, как было показано [2], с хронической вирусной инфекцией) происходит задержка кальция, повышается способность эритроцитов к агрегации. ЭГТА и другие хелаторы, удаляя избыточные ионы кальция, снижают агрегационную способность эритроцитов [6]. Не выявлено значимых различий в содержании неорганического фосфата в плазме крови у больных и здоровых детей, все показатели колебались в пределах возрастной нормы, но у больных детей возрастала роль этого элемента в тканевом гомеостазе. При ДЦП выявлены корреляционные связи между Фн плазмы и уровнем ОЛ ($r = +0,48$), ФЭА ($r = +0,48$) и ТГ ($r = +0,46$) в эритроците. Интересна взаимосвязь уровней кальция и триглицеридов ($r = -0,54$) в плазме крови у больных раннего возраста.

Известно, что ДЦП является не прогрессирующим заболеванием, но данные корреляционного анализа противоречат этому.

У больных с ДПП при инфицировании вирусами гепсита была взаимосвязь между морфометрическим показателем активности вирусной инфекции и содержанием ФС и Хл в эритроците ($r = +0,97$ и $r = -0,5$ соответственно), а также с уровнем субстратов ПОЛ – ИО ($r = -0,73$). Инфицирование этим вирусом связано и с ростом уровня тиреоидных гормонов в плазме крови ($T_3 \text{ } r = +0,6$ и $T_4 \text{ } r = +0,53$). Морфометрический показатель активности краснухи обратно пропорционален % содержания ФХ в эритроците.

Вирус	ДЦП					ОП ЦНС				
	ФГ	Кл	ТГ эр	ЭХл	Шифф. основан.	СМ	ФЭА	Хл	НЭЖК	ФХ
Коксаки А	н/д	0,69	н/д	0,88	н/д	-0,5	0,45	н/д	н/д	н/д
Коксаки В	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-0,7	н/д	н/д	н/д	н/д
Полиомиелит	н/д	н/д	-0,6	н/д	н/д	н/д	0,45	0,57	0,46	н/д
Корь	-0,51	н/д	н/д	н/д	н/д	0,46	н/д	н/д	-0,56	-0,5
Энтеро 68-71	н/д	0,5	-0,5	0,52	н/д	н/д	0,58	н/д	0,52	-0,5
Грипп А+В+С	-0,49	н/д	н/д	н/д	0,6	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Краснуха	н/д	0,51	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Герпес	-0,72	0,68	н/д	н/д	0,85	н/д	н/д	н/д	н/д	0,57
Полио+грипп	-0,55	0,55	н/д	н/д	0,61	н/д	н/д	0,51	н/д	н/д
Корь+грипп	-0,52	0,51	н/д	н/д	0,48	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
КоксакиА+энтеро	н/д	0,76	-0,5	0,49	н/д	н/д	0,58	н/д	0,51	н/д
Коксаки В+энтеро	н/д	0,61	-0,5	н/д	н/д	н/д	0,5	н/д	0,6	н/д
МПА суммарной вирусной инфекции.	н/д	0,81	-0,5	н/д	н/д	н/д	0,57	0,51	н/д	н/д

Уровень общих ФЛ в эритроците у больных с ОП ЦНС отрицательно коррелировал с МПА вирусов: кори ($r=-0,57$), гриппа ($r=-0,53$), полиомиелита ($r=-0,6$), но положительно – при суммарном воздействии вирусов Коксаки В и полиомиелита ($r=+0,49$). МПА коревой инфекции коррелировал с уровнем Фк в эритроците этих детей ($r=+0,54$). Установлена корреляционная зависимость между биохимическими показателями и массивностью вирусной инфицированности. Показательно состояние липидного и фосфолипидного спектра эритроцитов, как места взаимодействия вируса с клеткой. Лечение ДЦП надо начинать как можно раньше, включая в базовую терапию мембраностабилизирующие препараты и природные антиоксиданты – соевое масло, полисол и пр., в т.ч. в качестве ловушек свободных радикалов [3, 5].

Литература

1. Гудвин Б. Временная организация клетки. – М.: Мир, 1966. – 257 с.
2. Лозовская Л.С. и др. Взаимосвязь между активностью вирусной инфекции и биохимическими нарушениями в крови у детей с поражением нервной системы и детским церебральным параличом // Информ. письмо № 5 Комитета Здравоохранения правительства Москвы. – М., 1999. – 9 с.
3. Никушкин Е.Б. Перекисное окисление липидов при эпилепсии. Антиоксиданты в противосудорожной терапии: Автореф. дис... д.м.н. – М, 1991. – 43 с.
4. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембран. – Минск: Наука и техника, 1981. – 216 с.
5. Шарипов Р.Х. Организационные и клинические проблемы детской неврологии и психиатрии. – Т. 2. – М., 1994. – С. 63–65.
6. Plishker G.A. et al. / В кн. Мембраны и болезнь / Под. ред. Л.Болис, Д.Ф. Хоффман, А. Лифа. – 1980. – С.35–45.
7. Zhang B.-X. et al. // J.Biol.Chem. – 1993. – Vol.268, №15. – P.10997–11001.

CORRELATIVE RELATIONS OF BIOCHEMICAL CHANGES IN THE CASE OF CHILDREN'S CEREBRAL PALSY; INTERRATIONS WITH CHRONIC VIRUS INFECTION

E.M. VASILIEVA

Summary

The author revealed, that many biochemical indices stood in close relation to virus-infection activity in a sick child. That is extremely significant with respect to the lipid and phospholipid spectrum of erythrocytes as the main site of the virus-cell interaction.

Key words: cerebral palsy, virus-infection

УДК 616.233; 616.22-002

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУПЕРЛИМФА В ТЕРАПИИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

И.Н. ЕРМАКОВА*, Ю.И. МЕЗЕРНИЦКИЙ*, Л.И. ПОНОМАРЕВА**

Введение. По итогам проведенной в Тверской области Всероссийской диспансеризации детей 2002 года выявлено, что 61,3% детей имеют отклонения в состоянии здоровья. Болезни органов дыхания составили в их структуре 19,5%, заняв по значимости 1-е место среди детей в возрасте 0–6 лет и 4-е место у детей 7–18 лет (12,7%). Лечение сочетанной патологии ЛОР-органов и бронхиальной астмы (БА) особенно сложно.

Воспаление околоносовых пазух – одна из частых причин обострения БА [1]. За последние 10 лет имеется тенденция к затяжному течению синуситов, быстрому распространению инфекции на нижние дыхательные пути и развитию осложнений (отита, бронхита). Верхние дыхательные пути связаны со всей дыхательной системой посредством сенсорной и моторной иннервации слизистой оболочки (СО) носа и проводящими путями [3]. При нарушении носового дыхания возникает понижение респираторной пластичности, изменение функции аппарата внешнего дыхания и ухудшение вентиляции легких [5]. Воспалительные изменения СО носа и бронхов имеют общие черты за счет сходной воспалительной инфильтрации, представленной эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами и клетками моноцитарного ряда [4]. Воспаление околоносовых пазух сопровождается нарушениями всех звеньев местного иммунитета СО верхних дыхательных путей. Изменяется состояние иммунокомпетентных клеток: цитокинов, уровня иммуноглобулинов (Ig), поверхностных антигенов, а также активности клеток, включенных в защитные реакции [2]. IgA активно нейтрализует патогены и потому имеет значение в защите СО респираторного тракта.

Иммунотерапия воспаления околоносовых пазух состоит в применении цитокинов – медиаторов, обеспечивающих взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и др. клетками организма на разных этапах иммунного ответа [6]. Преимуществом иммунотропных препаратов при ЛОР-патологии является возможность их местного применения вследствие активно функционирующей системы местного иммунитета СО.

Цель работы – оценка у детей, больных БА, клинико-иммунологической эффективности местной иммунотерапии воспалительного процесса в околоносовых пазухах препаратом «Суперлимф», представляющий собой естественный комплекс иммунопептидов, имеющий стимулирующее действие на активность фагоцитов (разрешен к применению у детей старше 9 лет).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 70 детей в возрасте от 5 до 18 лет с atopической формой БА, среднего тяжелого течения и воспалением околоносовых пазух смешанного генеза, преимущественно затяжного или латентного течения. Терапия больных включала лечение как БА, с учетом ступенчатого подхода (GINA, 2002 г.), так и воспаления околоносовых пазух [8]. Из них 30 пациентам в возрасте 9–18 лет, составивших основную группу, применили монотерапию суперлимфом. Препарат вводился в околоносовые пазухи посредством пункций или катетеризацией синус-катетером. Курс лечения состоял из 5 процедур в течение 8–10 дней. В группу сравнения вошли 40 пациентов в возрасте 5–18 лет, получавших традиционную терапию (пункции околоносовых пазух с введением антисептиков). Контрольную группу составили 17 практически здоровых детей в возрасте 5–18 лет с благоприятным аллергологическим и наследственным анамнезом, не страдавшие острыми респираторными заболеваниями в течение предшествовавших 6 мес. и детально обследованных в ходе диспансеризации. Весь период исследования пациенты или их родители вели дневник самонаблюдения, где отмечали симптомы БА и синуситов, потребность в ингаляциях бета2-адреномиметиков и показателей динамической пикфлоуметрии. Для оценки влияния суперлимфа на иммунную систему, всем обследуемым проводилось количественное определение секреторного Ig A в слюне с помощью моноклональных антител [7]. Достоверность различий изучали с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента. Статистический анализ проводился на компьютере «Pentium2 400Mгц», с помощью пакета программ (MS-Office 2000, Statistica for Windos 98).

Результаты исследования функции внешнего дыхания показали, что величина ОФВ1 у пациентов существенно не отличалась от нормальной (была на уровне 80% от должноствующей и выше). Концентрация секреторного IgA в слюне составила 180,5±86,4мг/л до лечения и 276,2±90,1мг/л после лечения суперлимфом (p< 0,05), тогда как в группе сравнения эти различия были не достоверны. Концентрация секреторного IgA в слюне у практически здоровых детей составила 205,5±90,3мг/л. Клинический эффект проявлялся улучшением и восстановлением носового дыхания, уменьшением и исчезновением ринореи, отека СО носовых раковин, улучшением функции мукоцилиарного транспорта. В ходе лечения суперлимфом отмечена быстрая положительная динамика клинической картины синусита. Уже на 3-й день лечения было уменьшение заложенности носа и объем носового секрета. К 7-му дню терапии у 28 детей (у 96%) носовое дыхание полностью восстановилось, исчезла ринорея и отек СО носовых раковин. Параллельно наблюдалось снижение частоты приступов затрудненного дыхания (в среднем с 1,54±0,24 до 0,57±0,22 в сутки; p< 0,05), уменьшение потребности в бронхолитиках в три раза и улучшение бронхиальной проходимости (до 95% должноствующей ОФВ1 и более). Достоверный прирост утреннего показателя пиковой скорости выдоха в процессе лечения суперлимфом отмечался уже на 5 день. Сроки выздоровления в сравнении с традиционной терапией уменьшались на 3–5 дней.

Вывод. Местное применение суперлимфа перспективно при лечении воспаления околоносовых пазух у детей с БА.

Литература

1. Арефьева Н.А. и др. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии. – Уфа, 1997. – 120 с.
2. Быкова В.П. // Рос. оториноларингол. – 1990. – №1. – С.5–9.
3. Клемент Р.О., Зильбер Н.А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации. – СПб., 1993. – 24 с.

** ГОУ ВПО Тверская госакадемия Минздрава России

* НИИ педиатрии и детской хирургии, г. Москва

4. Ревякина В.А. // Педиатрия Consilium Medicum (приложение). – 2002. – № 1. – С. 14–17.

5. Alexandrov A.N. et al. Bronchial reactivity in patients with vasomotor and allergic rhinitis // 15 World Congr. Of asthma. – Interasma-96. – Paris, 1996. – Р. 75–76.

6. Плужников М.С. и др. // Рос. оториноларингол. – 2003. – №2 (5). – С. 188–195.

7. Галкина О.В. и др. // Мед. иммунол. – 2000. – Т.2. – № 2. – С.155

8. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практ. программа. – М., 2004. – С. 46.

УДК 618.2/3-055.26

ЗНАЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА

Л.Д. БЕЛОЦЕРКОВЦЕВА*, В.Н. ЗИНИН*, Л.В. КОВАЛЕНКО*

В связи с недостаточной изученностью изменений центральной гемодинамики при неосложненной беременности и ее нарушений при гестозе проблема ранней диагностики гестоза остается актуальной. Наиболее доступным методом выявления доклинических признаков гестоза является метод суточного мониторирования и оценки вариабельности артериального давления [5]. Не меньший интерес представляют работы по изучению центральной и периферической гемодинамики с помощью доплерометрических исследований с последующей оценкой системной материнской гемодинамики [7]. Неоднородность типов материнской гемодинамики при гестозах доказывает, что только знание полного гемодинамического профиля, причем в разные сроки гестации, позволит прогнозировать течение и исход беременности и обеспечить дифференцированную и патогенетически обоснованную терапию. Современные методы оценки гемодинамики и регуляции кровообращения дают возможность оценить прогностическое значение спектрального анализа в ранней диагностике гестоза на доклинической стадии.

Цель работы – определение значения спектрального анализа регуляции систолического АД в прогнозе развития гестоза.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной задачи методом неинвазивной импедансометрии (НИМ) было обследовано 28 беременных в сроке гестации 18–20 недель. Контрольное исследование проводилось в сроке 30–32 недели. При первичном обследовании гемодинамики, спектрального анализа регуляции 5 показателей кровообращения, а также лабораторном скрининге, у всех 28 пациенток клинические, гемодинамические и лабораторные проявления гестоза отсутствовали. В качестве прогностического критерия был взят показатель систолического АД (АДсис.), а точнее – спектральный анализ его волновой активности. Обоснованием служил достоверно доказанный факт повышения медленно-волновой активности (гуморально-метаболический спектр) по АД у беременных с гестозом в сравнении с физиологически протекающей беременностью [2]. У 13 из 28 обследованных имело место преобладание регуляции АДсис. в сочетании с повышенной активностью медленных волн (гуморально-метаболический спектр с диапазоном частот 0–0,075 Гц. Суммарная доля UVLF- и VLF-диапазонов составляла более 50% от общей мощности всего спектра регуляции АД. Вышеуказанные 13 беременных и составили т.н. «группу риска» (ГР) по развитию гестоза. Остальные 15 из 28 обследованных составили группу сравнения (КГ) [4].

Исследование состояния гемодинамики у беременных вели с помощью НИМ-технологии аппаратом «Кентавр-II PC» на базе компьютера «Pentium-3». Анализировались основные параметры кровообращения: АД систолическое (мм рт. ст.) определялось реографическим методом, что позволяло в дальнейшем использовать данный гемодинамический показатель в спектральном анализе; ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин); УО –

ударный объем (мл); ФВ – фракция выброса левого желудочка (%); МОК – минутный объем кровообращения (л/мин). Кроме того, для определения типа материнской гемодинамики рассчитывались средние значения сердечного индекса – СИ (л/мин·м²) и общего периферического сосудистого сопротивления – ОПСС (дин·сек·см⁻⁵). Регистрация параметров производилась в режиме «от удара к удару» (beat of beat) с выборкой за 500 ударов.

По исследуемым параметрам автоматически вели расчет колебательной активности и спектральный анализ методом быстрого преобразования Фурье. Изучали математическое ожидание – М (среднеарифметическая величина в ряду из 500 ударов); среднеквадратичное отклонение – м; общую мощность (вариабельность) всего спектра медленных колебаний гемодинамики – Power. За частоту всего спектра приняли его середину – Fm (frequency median, Гц). Изучали распределение затрат энергии на колебания, которое отражало активность регуляторов медленных колебаний гемодинамики: META (UVLF) – 0–0,025 Гц – метаболическая регуляция; ГУМОР (VLF) – 0,025–0,075 Гц – регуляция ренин-ангиотензиновой системы РААС и вазопрессина (гуморальная регуляция); БАРО (LF) – 0,075–0,15 Гц – барорегуляция или баланс симпатической и парасимпатической систем – 10-секундный ритм; ОБЪЕМ (HF) – 0,15–0,5 Гц – объемная, дыхательная, парасимпатическая регуляция или 3-, 5-секундный ритм.

Обсуждение. Первый этап исследования проводился в сроке гестации 18–20 недель. У всех 28 обследованных женщин исходно отсутствовали какие-либо жалобы и клинико-лабораторные проявления гестоза. Средние значения семи показателей центральной и периферической гемодинамики подтверждают физиологическое течение беременности. В табл. 1 представлены результаты исходного состояния системы кровообращения в КГ и в ГР в сроке беременности 18–20 недель.

Таблица 1

Средние значения гемодинамических показателей, М±м

Гемодинамические показатели	КГ, n=15	ГР, n=13
АД сист., мм рт.ст.	113,2±1,765	117,2±2,128
ЧСС, уд/мин	75,13±2,068	77,92±2,474
УО (SV), мл	77,53±1,942	71,23±2,155*
ФВ (FW), %	65,67±0,574	64,31±0,943
МОК (CO), л/мин	5,673±0,147	5,246±0,118*
СИ (CI), л/мин·м ²	3,92±0,164	3,63±0,13
ОПСС, дин·сек·см ⁻⁵	1026±36,46	1134±41,27

Примечание: * – p<0,05

Из табл. 1 видно, что исходные показатели центральной и периферической гемодинамики в обеих группах почти не отличаются друг от друга и соответствуют норме. Имеется незначительное достоверное снижение УО и МОК в ГР, по сравнению с КГ, что не имеет диагностического значения. В КГ УО соответствует 77,53±1,94 мл, а в ГР – 71,23±2,15мл и МОК – 5,67±0,14 и 5,24±0,11 л/мин соответственно. В табл. 2 представлена исходная характеристика групп по типам материнской гемодинамики.

Таблица 2

Типы материнской гемодинамики в сроке 18–20 недель

	КГ n=15	ГР, n=13
Гиперкинетический тип	3 (20%)	1 (7,7%)
Эукинетический тип	12 (80%)	12 (92,3%)
Гипокинетический тип	–	–

Гипокинетический тип кровообращения отсутствует в обеих группах. Основная доля приходится на эукинетический тип. В КГ эукинетический тип гемодинамики составляет 80% и гиперкинетический – 20%, а в ГР – 92,3% и 7,7% соответственно. Обобщая исходные данные, отметим, что по гемодинамическому статусу пациентки КГ и ГР друг от друга практически не отличаются. Если учесть отсутствие у всех 28 женщин клинических и лабораторных проявлений гестоза, то исходное состояние их на момент обследования расценивается как физиологически протекающая беременность. В табл. 3 представлены исходные результаты спектрального анализа регуляции кровообращения пяти гемодинамических показателей в сроке гестации 18–20 недель.

* 646000, Тюменская область, г.Сургут, ул. Губкина, 1, МУЗ Клинический перинатальный центр)

* 628412 Тюменская область, г.Сургут, ул. Энергетиков, 14, Сургутский госуниверситет; каф. акушерства и гинекологии, лаборатория клинической и экспериментальной перинатологии

Таблица 3

Спектральный анализ регуляции кровообращения

Гемодинамические показатели	КГ, n=15	ГР, n=13
1. Мощность колебаний всего спектра (амплитуда): POWER		
АД (сист.)	7,025±0,93	10,13±1,342
ЧСС	13,65±1,304	14,09±1,886
УО	116,5±7,205	127,6±6,7
ФВ	6,848±0,693	5,957±0,758
МОК	10,06±0,872	8,375±0,96
2. Середина спектра по частоте (частота): Fm		
АД (сист.)	0,197±0,0329	0,045±0,0062*
ЧСС	0,068±0,014	0,032±0,008
УО	0,247±0,091	0,086±0,023*
ФВ	0,181±0,03	0,266±0,022
МОК	0,035±0,002	0,041±0,002
3. Мощность диапазона 0–0,025 Гц (UULF): метаболическая регуляция (МЕТА)		
АД (сист.)	0,85±0,1899	3,315±0,4354*
ЧСС	2,383±0,598	3,495±0,6158
УО	15,81±2,188	22,98±3,596
ФВ	0,972±0,232	1,002±0,222
МОК	1,701±0,285	1,565±0,3068
4. Мощность диапазона 0,025–0,075 Гц (VLF): гуморальная регуляция (ГУМОР)		
АД (сист.)	1,278±0,2043	3,237±0,4644*
ЧСС	4,204±0,5782	3,871±0,6263
УО	17,76±2,426	35,09±3,095*
ФВ	1,317±0,307	1,353±0,253
МОК	2,933±0,4172	2,975±0,3709
5. Мощность диапазона 0,075–0,15 Гц (LF): барорегуляция (БАРО)		
АД (сист.)	2,794±0,4365	2,108±0,302
ЧСС	4,737±0,4627	5,061±1,01
УО	44,18±3,229	35,97±3,815
ФВ	2,52±0,325	1,821±0,321
МОК	3,475±0,4056	2,859±0,445
6. Мощность диапазона 0,15–0,5 Гц (HF): объемная регуляция (ОБЪЕМ)		
АД (сист.)	2,102±0,29	1,474±0,5739
ЧСС	2,325±0,303	1,663±0,27
УО	38,8±3,117	33,54±2,919
ФВ	2,039±0,306	1,781±0,396
МОК	1,953±0,3845	0,975±0,19*

Т.к. в качестве критерия прогноза была взята регуляторная активность АДсист, отмечается абсолютная достоверность по этому показателю в гуморально-метаболическом спектре, то есть в ГР имеет место преобладание энергии медленных волн 1-го и 2-го порядка. Мощность диапазона UULF-спектра (0–0,025 Гц) в КГ составляет 0,85±0,189 и в ГР – 3,315±0,435, а в VLF-спектре (0,025–0,075 Гц) – 1,278±0,204 и 3,237±0,464 соответственно. Из табл. 3 видно, что помимо АДсист, рост энергии в медленно-волновом и спад в высокочастотном спектре в ГР выявлено еще по двум гемодинамическим показателям: УО и МОК. Мощность VLF-диапазона по УО в КГ соответствует 17,76±2,424, а в ГР – 35,09±3,095. Обратная ситуация отмечается по МОК, по величине которого отмечено достоверное снижение мощности в высокочастотном спектре объемной парасимпатической HF-регуляции.

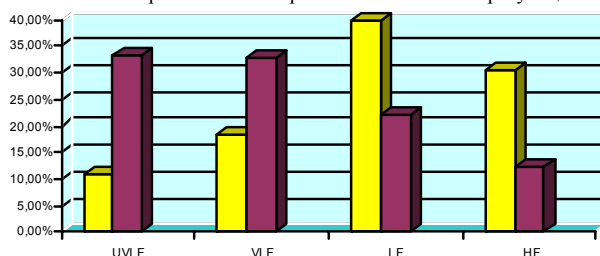


Рис.1. Спектральный анализ регуляции АД в сроке гестации 18–20 недель

В КГ мощность HF-спектра составляет 1,953±0,384, а в ГР – 0,975±0,19. Сопоставляя исходные результаты спектрального анализа регуляции кровообращения в сроке гестации 18–20 нед. видно, что на фоне отсутствия клинических и лабораторных проявлений гестоза у обследованных имеет место преобладание влияния медленных волн 1-го и 2-го порядка (гуморально-

метаболический спектр) в ГР не только по АДсист, но и по УО и МОК. На диаграммах представлена доля энергии каждого диапазона от общей мощности всего спектра по АДсист., УО и МОК, выраженная в процентном отношении (рис. 1–3).

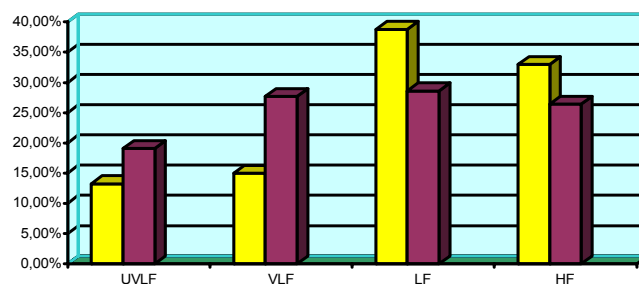


Рис.2. Спектральный анализ регуляции УО в сроке гестации 18–20 недель

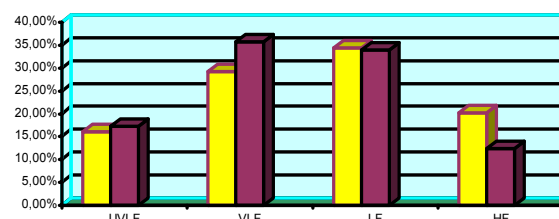


Рис.3. Спектральный анализ регуляции МОК (гестации 18 – 20 недель)

■ – КГ ■ – ГР

Определяли клинические, лабораторные, гемодинамические показатели, спектральный анализ регуляции кровообращения в сроке гестации 30–32 нед. По классификации Савельевой Г.М. оценивали клинко-лабораторные проявления гестоза. В табл. 4 – зависимость от степени выраженности/отсутствия гестоза.

Таблица 4

Клиническая характеристика беременных

Клиническая характеристика	Основная группа		«Группа риска»	
	n	%	n	%
Физиологическая беременность	12	80	3	23
Гестоз легкой степени тяжести	3	20	6	46
Гестоз средней степени тяжести	-	-	4	31
ВСЕГО:	15	100	13	100

Обращает на себя внимание высокий процент гестоза в ГР, по сравнению с КГ, которая в большей степени представлена физиологически протекающей беременностью. В КГ женщин с неосложненной беременностью было 12 из 15, что составило 80%, и только у 3-х обследованных этой группы отмечались клинические проявления гестоза легкой степени. В ГР только у 3 из 13 женщин (23%) отсутствовали клинко-лабораторные проявления гестоза. Остальные беременные ГР распределились так: гестоз легкой степени – у 6 (46%) и средней степени – у 4 (31%). Данные контрольного исследования представлены в табл. 5.

Таблица 5

Гемодинамические показатели в сроке 30–32 недели, М±м

	КГ (n=15)	ГР (n=13)
АД сист., мм рт ст	117,9±1,81	130,3±3,474*
ЧСС, уд\мин	85,67±2,821	89,08±2,523
УО (SV), мл	65,07±1,127	66,54±5,157
ФВ (FW), %	63,2±0,763	62,38±0,781
МОК (CO), л\мин	5,147±0,127	4,454±0,166*
СИ (CI), л\мин · м ²	3,033±0,13	2,669±0,144
ОПСС, дин\сек\см ⁻⁵	1229±36,12	1587±78,75*

Анализ данных показывает достоверное увеличение в ГР АДсист. и ОПСС. В КГ АДсист. составило 117,9±1,81 мм рт ст и ОПСС – 1229±36,12 дин\сек\см⁻⁵, а в ГР 130,3±3,474 и 1587±78,75 соответственно. Одновременно отмечено достоверное снижение

МОК: $5,147 \pm 0,127$ л/мин в КГ и $4,454 \pm 0,166$ л/мин в ГР. При контрольном сравнении групп по типам материнской гемодинамики (табл. 6) отмечаются отсутствие гиперкинетического типа кровообращения в обеих группах. КГ представлена эукинетическим типом – 93,3% (14 из 15 пациенток), и лишь у одной женщины выявлен гипокинетический тип гемодинамики, что составляет 6,7%. В ГР также превалирует эукинетический тип, но у 8 из 13 пациенток (61,5%) и гипокинетический – у 5 женщин.

Таблица 6

Типы материнской гемодинамики в сроке 30–32 недели

	КГ (n=15)	ГР (n=13)
Гиперкинетический тип	-	-
Эукинетический тип	14 (93,3%)	8 (61,5%)
Гипокинетический тип	1 (6,7%)	5 (38,5%)

Характерные изменения получены при контрольном сравнении спектрального анализа регуляции кровообращения в сроке гестации 30–32 недели (табл. 7).

Таблица 7

Спектральный анализ регуляции кровообращения

Гемодинамические показатели	КГ (n=15)	ГР (n=13)
1. Мощность колебаний всего спектра (амплитуда): POWER		
АД (сист.)	$59,65 \pm 24,35$	$105,8 \pm 19,68$
ЧСС	$15,04 \pm 4,072$	$21,97 \pm 3,593$
УО	$110,8 \pm 8,453$	$127 \pm 7,826$
ФВ	$15,07 \pm 5,655$	$10,27 \pm 1,743$
МОК	$2,429 \pm 0,764$	$2,886 \pm 0,48$
2. Середина спектра по частоте (частота): Fm		
АД (сист.)	$0,219 \pm 0,014$	$0,028 \pm 0,005$
ЧСС	$0,043 \pm 0,017$	$0,036 \pm 0,006$
УО	$0,263 \pm 0,038$	$0,062 \pm 0,018$
ФВ	$0,282 \pm 0,027$	$0,204 \pm 0,03$
МОК	$0,033 \pm 0,015$	$0,028 \pm 0,03$
3. Мощность диапазона 0–0,025 Гц (UVLF): метаболическая регуляция		
АД (сист.)	$6,523 \pm 2,791$	$41,12 \pm 9,414^*$
ЧСС	$3,601 \pm 1,74$	$6,361 \pm 0,792$
УО	$11,25 \pm 2,005$	$29,63 \pm 4,569^*$
ФВ	$1,727 \pm 0,6008$	$2,893 \pm 0,4975$
МОК	$0,306 \pm 0,124$	$0,972 \pm 0,166^*$
4. Мощность диапазона 0,025–0,075 Гц (VLF): гуморальная регуляция		
АД (сист.)	$17,25 \pm 7,659$	$47,78 \pm 9,621^*$
ЧСС	$4,819 \pm 1,155$	$9,494 \pm 2,939$
УО	$27,5 \pm 8,204$	$48,95 \pm 8,995$
ФВ	$3,925 \pm 1,562$	$4,486 \pm 1,317$
МОК	$0,548 \pm 0,189$	$1,165 \pm 0,222^*$
5. Мощность диапазона 0,075–0,15 Гц (LF): барорегуляция		
АД (сист.)	$23,32 \pm 9,842$	$14,89 \pm 6,7$
ЧСС	$4,549 \pm 1,297$	$4,602 \pm 1,067$
УО	$39,86 \pm 6,503$	$30,31 \pm 9,136$
ФВ	$5,963 \pm 2,246$	$1,772 \pm 0,364$
МОК	$1,009 \pm 0,349$	$0,5231 \pm 0,1318$
6. Мощность диапазона 0,15–0,5 Гц (HF): объемная регуляция		
АД (сист.)	$12,56 \pm 4,576$	$1,988 \pm 0,899^*$
ЧСС	$2,057 \pm 0,499$	$1,517 \pm 0,736$
УО	$32,22 \pm 6,584$	$14,88 \pm 2,773^*$
ФВ	$3,453 \pm 1,64$	$1,138 \pm 0,241$
МОК	$0,564 \pm 0,173$	$0,226 \pm 0,097$

В ГР на фоне сохранения повышенной активности медленных волн 1-го и 2-го порядка (гуморально-метаболический спектр) выявлено увеличение общей мощности в данном частотном диапазоне. Достоверные результаты получены по трем гемодинамическим показателям: АД (сист.), УО и МОК. Для АД (сист.) в ГР характерно увеличение мощности в медленно-волновом гуморально-метаболическом спектре и уменьшение активности в высокочастотном спектре объемной регуляции. В основной группе мощность диапазона UVLF- и VLF-спектров для АД составляет $6,523 \pm 2,791$ и $17,25 \pm 7,659$, а в ГР – $41,12 \pm 9,414$ и $47,78 \pm 9,621$ соответственно. В высокочастотном HF-диапазоне объемной регуляции отмечена противоположная картина. В КГ мощность парасимпатического спектра для АД составляет $12,56 \pm 4,576$, а в ГР – $1,988 \pm 0,899$. При контрольном исследовании в ГР увеличилась и общая доля медленных волн от величины

мощности всего спектра. Если при первичном исследовании на долю медленных волн 1-го и 2-го порядка приходилось 66% мощности всего спектра, то при контрольном исследовании на долю гуморально-метаболической регуляции приходится уже 86%. Та же картина наблюдается при изучении спектрального анализа показателей: УО и МОК. Для УО характерно увеличение мощности в UVLF-диапазоне ($11,25 \pm 2,005$ в КГ и $29,63 \pm 4,569$ в ГР) и уменьшение активности в HF-спектре объемной регуляции ($32,22 \pm 6,584$ в КГ и $14,88 \pm 2,773$ в ГР). При спектральном анализе МОК выявлено увеличение активности только в медленно-волновом диапазоне. В КГ мощность диапазона в UVLF-спектре по МОК равна $0,306 \pm 0,124$ и в VLF-спектре – $0,548 \pm 0,189$, а в ГР – $0,972 \pm 0,166$ и $1,165 \pm 0,222$ соответственно. На диаграммах представлена доля энергии каждого диапазона от общей мощности всего спектра по АД (сист.), УО и МОК, выраженная в процентном отношении (рис. 4–6).

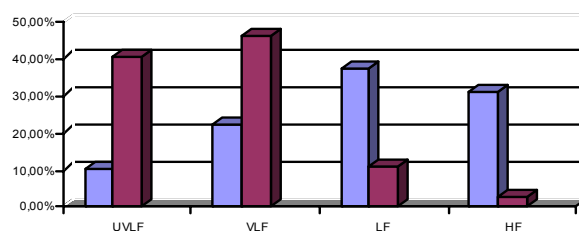


Рис. 4. Спектральный анализ регуляции АД в сроке гестации 30–32 недели

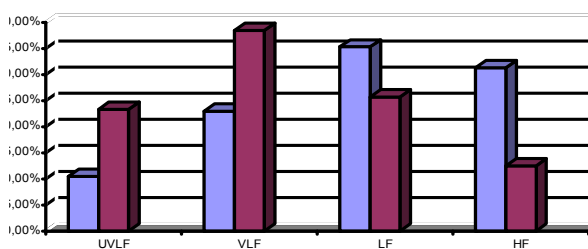


Рис. 5. Спектральный анализ регуляции УО в сроке гестации 30–32 недели

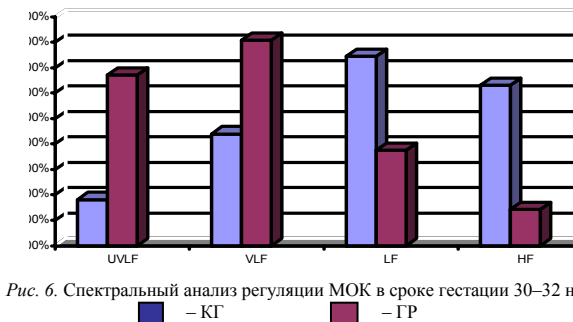


Рис. 6. Спектральный анализ регуляции МОК в сроке гестации 30–32 нед.

■ – КГ ■ – ГР

Выводы. Контроль показателей центральной и периферической гемодинамики методом тетраполярной биоимпедансометрии, спектральный анализ регуляции кровообращения помогает проводить динамическое наблюдение за течением беременности, позволяет прогнозировать ее исход. Доминирование медленно-волновой активности в гуморально-метаболическом спектре по АД, УО и МОК является неблагоприятным прогностическим признаком, и даже при отсутствии клинической картины гестоза на ранних сроках значителен риск его развития в дальнейшем.

Литература

1. Астахов А.А. и др. // Инженеринг в медицине. Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы: Сб. науч. тр. II научно-практ. конф. и I Всерос. симп. – Миасс, 2000. – С. 257–269.
2. Байшев Ф.К. Новые подходы к мониторингу гемодинамики критических состояний на примере гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2000. – С. 22.
3. Горбунов В.М. // Кардиология. – 1997. – №1. – С. 66–69.
4. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. // Акуш. и гин. – 1998. – №5. – С. 13–18.

SIGNIFICANCE OF SPECTRAL ANALYSIS OF BLOOD CIRCULATION REGULATION FOR PROGNOSIS OF HYSTOSIS AS A POSSIBLE COMPLICATION OF PREGNANCY

L.D. BELOTSEKOVITSEVA, V.N. ZININ, L.V. KOVALENKO

Summary

The authors have carried out the monitoring of five hemodynamic indexes and their spectral analysis among 28 pregnant women with the gestation term of 18–20 weeks and 30–32 week. As a result of the test investigation there've been elicited a higher percentage of hystosis complicated pregnancy in the «risk group» patients (13 from 28) with the prevalence of humoral-metabolic blood pressure regulation.

Key words: hystosis, humoral metabolic regulation

УДК 612.1:615.273:612.014.4

ВЛИЯНИЕ КУРСА ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ И ПРЕПАРАТА α -ТОКОФЕРОЛА НА ЭНЕРГОАКУПУНКТУРНЫЙ СТАТУС ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.

Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, Т.Ф. ДЫМНИЧ, А.Х. МЕЛЬНИКОВ *

Введение. Значительная распространенность пограничных отклонений в состоянии здоровья студентов, как проявление формирования дизадапционного синдрома, а также возможность трансформации в хроническую патологию обуславливает поиск методов скрининговой диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что литературные данные относительно информативности энергоинформационных методов диагностики весьма противоречивы [1], исследование висцерокутано-сенсорных и висцеромоторных рефлексов [2–3] позволило использовать данные методы в неврологической диагностике и при заболеваниях внутренних органов, широко используется в исследованиях высшей нервной деятельности, физиологии труда и спорта [5]. По мнению А.Т. Неборского (1986), электрическое сопротивление кожи отражает стабильную составляющую, характеризующую состояние кожно-висцеральной дуги с точки зрения клинического здоровья или патологии на продолжительный период времени (неделя и более) [1]. Проведение анализа показателей вегетативной реактивности и интегральной характеристики профиля электрокожной проводимости (ЭКП) при различных функциональных состояниях (ФС) обезьян и человека позволило сделать вывод о том, что величина ЭКП определяется не только интенсивностью кровотока в коже, но может служить отражением синхронизации или десинхронизации биоритмов организма. Устранение дизадаптивного влияния сопровождалось восстановлением показателей до исходного уровня [6]. Учитывая, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) способствует мобилизации саногенетических механизмов и оптимизации деятельности ФС, направленных на сохранение жизнеспособности организма, универсальность его лечебного действия становится объяснимой [7]. Воздействие НИЛИ ИК-спектра с длиной волны 0,89 мкм до предъявления предельно допустимой физической нагрузки опытным животным вело к снижению уровня лактата, росту уровня малонового диальдегида в плазме по сравнению с контролем. Перераспределение гормональных фракций T_3 и T_4 в сторону T_4 явилось своеобразной адаптивной мерой, способствующей поддержанию физической активности [8].

Цель – проведение анализа влияния курса лазеропунктуры (ЛП) и витамина Е на энергоакупунктурный статус и переносимость физической нагрузки лицами молодого возраста.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами было проведено исследование показателей центральной гемодинамики и профиля ЭКП в системе акупунктурных зон по Nakatani 23 практически здоровых лиц в возрасте 17–22 лет с различным уровнем физической подготовленности до и после стандартной нагрузки. В качестве нагрузочной пробы использовался 3- минутный степ-тест (30 восхождений/мин.) с высотой ступеньки для юношей 50 см, для девушек – 43 см. Перед проведением степ-теста и после его завершения велось измерение АД,

ЧСС, ЧД и регистрация ЭКП с применением комплекса «АРМ валеолога-рефлексотерапевта» (НИИП «У-СИН», Москва, 2001). Физическую работоспособность обследуемых оценивали по индексу Гарвардского степ-теста (ИГСТ) (L. Broucha, 1942).

После контрольного тестирования студенты в течение десяти дней получали витамин Е (суточная доза 200 МЕ), а также 10 сеансов ЛП, после чего был повторно проведен степ-тест с определением исследуемых показателей до и после нагрузки. ЛП проводили с использованием полупроводникового лазера «Узор-2К» (производство КМТЛЦ, г. Калуга). Воздействовали на корпоральные точки акупунктуры (ТА) ИК-излучением с длиной волны 0,89 мкм (режим импульсный; частота излучения 80 Гц) в течение 20 с. Подбор точек акупунктуры осуществлялся по нескольким принципам, согласно рекомендациям древних и современных иглотерапевтов [9–10] и с учетом результатов, полученных при проведении электропунктурной диагностики по Nakatani. Всем обследуемым проводилась ЛП точки LU9 тайюань. Данная ТА выбрана по принадлежности к точкам восьми специфических систем, поскольку она отвечает за ФС артерий и вен. Во многих руководствах и монографиях указывается: так как в данной точке концентрируется жизненная энергия цзи и жидкости свое сосудистой системы, использование даже одной этой точки позволяет влиять и на свою систему, и на весь организм в целом. Тем студентам, у которых уровень ЭКП репрезентативных точек каналов сердца и перикарда был ниже нормы, воздействовали на тонизирующие ТА НТ9 шао-чун и РС9 чжун-чун. При выявлении высоких значений ЭКП каналов сердца и перикарда использовали седативные ТА НТ7 шэнь-мэнь и РС7 да-лин. Всем проводили ЛП точек первоэлемента каналов сердца и перикарда НТ8 шао-фу и РС8 лао-гун, а также СТ36 цзу-сань-ли, так как помимо общеукрепляющего воздействия, стимуляция данной ТА оказывает выраженный регулирующий АД эффект [9–10]. После профкурса проводилось повторное тестирование тех же показателей. Статобработка проведена с оценкой достоверности различий по методу Стьюдента (Excel 7.0). Различия между двумя средними величинами считались достоверными при $P \leq 0,05$.

Влияние курса ЛП и α -токоферола на ЭКП по Nakatani, АД, ЧСС, ЧД у студентов в покое и при физической нагрузке. При исследовании исходного профиля ЭКП по Nakatani у студентов 1-й группы выявлено: у 2 человек (8,7 %) – незначительное увеличение ЭКП меридиана легких, у 5 (21,74 %) – уровень ЭКП канала сердца превышал границы физиологического коридора. Значения ЭКП меридиана печени повышены значительно у 3 (13,04%) обследуемых, у 2 (8,7%) – выявлено умеренное повышение. У 4 лиц (17,39%) величина ЭКП LI5 была существенно ниже нормы. Значения ЭКП каналов почек и мочевого пузыря у 5 человек (21,74%) превышали границы нормы. Несмотря на отсутствие жалоб, всем студентам с отклонениями теста по Nakatani от нормы рекомендовано обследование у терапевта.

Под влиянием α -токоферола и ЛП у обследуемых изменилось состояние ЭКП репрезентативных точек по Nakatani в покое (табл.): отмечена нормализация ЭКП LU9 ($86,17 \pm 4,32$ и $68,90 \pm 3,99$, $P \leq 0,01$), ТА НТ7 – ($105,94 \pm 6,53$ и $83,61 \pm 6,77$, $P \leq 0,05$). Произошло снижение среднегрупповых показателей ЭКП KI 3 и BL 65, но эти изменения статистически не достоверны.

При проведении стандартной нагрузки по профкурса выявлено умеренное падение ЭКП в каналах легких ($86,17 \pm 4,32$ и $74,67 \pm 2,59$, $P \leq 0,05$) и сердца ($105,94 \pm 6,53$ и $85,39 \pm 6,10$, $P \leq 0,05$) и значительное снижение ЭКП в точке РС7 ($80,22 \pm 6,31$ и $30,39 \pm 4,94$, $P \leq 0,05$). После курса ЛП и витамина Е на фоне выполнения степ-теста снижение ЭКП репрезентативных точек меридианов легких, перикарда и сердца не достигли статистически достоверного уровня, наблюдалось умеренное уменьшение ЭКП точки SP3 ($79,44 \pm 6,40$ и $58,67 \pm 5,24$, $P \leq 0,05$). При анализе динамики показателя Δ ЭКП после проведенного курса отмечено менее значительное падение ЭКП для каналов легких ($-11,50 \pm 2,18$ и $3,51 \pm 1,94$, $P \leq 0,05$), перикарда ($-49,83 \pm 8,94$ и $-11,39 \pm 5,45$, $P \leq 0,05$) и сердца ($-20,56 \pm 2,95$ и $-9,50 \pm 2,19$, $P \leq 0,01$). Выявлена противоположная направленность показателей Δ ЭКП репрезентативных точек тонкого кишечника, селезенки и мочевого пузыря до и после ЛП и α -токоферола. До курса Δ ЭКП SI4 составляла $12,29 \pm 5,94$, после курса – $-1,00 \pm 2,15$ ($P \leq 0,05$); Δ ЭКП SP3 – $6,07 \pm 2,81$ и $-20,78 \pm 4,67$, ($P \leq 0,001$); Δ ЭКП BL65 – $5,36 \pm 2,73$ и $-13,67 \pm 5,20$, ($P \leq 0,05$).

* г. Тула, Клинико-диагностический центр

Влияние курса α -токоферола и ЛП на динамику показателей ЭКП по Nakatani у студентов 2-й группы

	До проведения курса ЛП и α -токоферола				После проведения курса ЛП и α -токоферола			
	До степ-теста	После степ-теста	Δ	%	До степ-теста	После степ-теста	Δ	%
Легкие LU9	86,17 $\pm$ 4,3	74,67$\pm$2,59*	-11,50 $\pm$ 2,18	88,96 $\pm$ 5,45	68,9$\pm$3,99^{##}	65,39 $\pm$ 4,38	-3,51$\pm$1,94[#]	96,50 $\pm$ 5,55
Перикард C7	80,22 $\pm$ 6,31	30,39$\pm$4,94***	-49,83 $\pm$ 8,94	40,87 $\pm$ 9,21	69,72 $\pm$ 6,29	58,33 $\pm$ 4,23	-11,39$\pm$5,45^{##}	84,38$\pm$7,84^{##}
Сердце HT7	105,94 $\pm$ 6,53	85,39$\pm$6,10*	-20,56 $\pm$ 2,95	80,25 $\pm$ 2,88	83,61$\pm$6,77[#]	74,11 $\pm$ 6,60	-9,50$\pm$2,19^{##}	92,64$\pm$5,04[#]
Тонкий кишечник SI4	63,36 $\pm$ 4,79	75,64 $\pm$ 2,96	12,29 $\pm$ 5,94	134,81 $\pm$ 15,41	58,28 $\pm$ 4,01	57,28 $\pm$ 4,74	-1,00$\pm$2,15[#]	98,85$\pm$5,27[#]
3-х частей туловища te4	59,21 $\pm$ 4,43	66,50 $\pm$ 6,52	5,67 $\pm$ 3,08	115,54 $\pm$ 10,43	65,28 $\pm$ 3,75	67,22 $\pm$ 3,62	1,94 $\pm$ 2,30	103,84 $\pm$ 3,93
Толстый кишечник LI5	51,71 $\pm$ 6,07	59,00 $\pm$ 5,42	7,29 $\pm$ 4,40	118,97 $\pm$ 11,72	55,39 $\pm$ 5,44	53,56 $\pm$ 4,47	-1,83 $\pm$ 3,65	99,32 $\pm$ 5,69
Селезенка SP3	85,29 $\pm$ 6,38	91,36 $\pm$ 4,62	6,07 $\pm$ 2,81	124,62 $\pm$ 9,67	79,44 $\pm$ 6,40	58,67$\pm$5,24*	-0,78$\pm$4,67^{###}	75,01$\pm$5,19^{###}
Печень LR3	100,64 $\pm$ 7,07	103,57 $\pm$ 8,78	2,93 $\pm$ 2,99	112,35 $\pm$ 11,31	96,11 $\pm$ 9,19	89,17 $\pm$ 7,51	-6,94 $\pm$ 4,49	95,92 $\pm$ 8,96
Почки KI3	92,71 $\pm$ 8,16	88,79 $\pm$ 6,86	-3,93 $\pm$ 2,02	106,53 $\pm$ 11,34	79,94 $\pm$ 7,14	71,67 $\pm$ 6,43	-8,28 $\pm$ 3,72	90,37 $\pm$ 7,63
Мочевой пузырь BL65	101,50 $\pm$ 9,32	106,86 $\pm$ 8,11	5,36 $\pm$ 2,73	109,57 $\pm$ 7,65	87,44 $\pm$ 6,54	73,78 $\pm$ 6,08	-13,67$\pm$5,2^{##}	85,87$\pm$4,83[#]
Желчный пузырь GB40	84,86 $\pm$ 7,76	92,93 $\pm$ 6,37	6,07 $\pm$ 3,94	116,10 $\pm$ 12,44	78,33 $\pm$ 6,76	77,67 $\pm$ 8,92	-0,67 $\pm$ 2,05	98,83 $\pm$ 9,03
Желудок ST42	85,50 $\pm$ 12,45	82,36 $\pm$ 7,83	-3,04 $\pm$ 1,20	94,64 $\pm$ 7,51	72,67 $\pm$ 7,81	72,33 $\pm$ 7,99	-0,33 $\pm$ 1,97	99,47 $\pm$ 3,99

Примечание: *, **, *** – достоверность различий значения показателя к моменту завершения теста, $P \leq 0,05$, $P \leq 0,01$, $P \leq 0,001$.
#, ##, ### – достоверность различий показателя до и после курса ЛП и витаминотерапии, $P \leq 0,05$, $P \leq 0,01$, $P \leq 0,001$

Анализ динамики ЭКП по Nakatani при выполнении степ-теста после получения витамина Е показывает, что проведение десятидневного курса α -токоферола и ЛП вело к стабилизации на фоне выполнения стандартной нагрузки не только ЭКП репрезентативных точек меридианов перикарда и сердца (аналогичный результат получен после 10-дневного приема витамина Е [11], но и ЭКП LU9 канала легких. Выявленное достоверное снижение ЭКП каналов селезенки, тонкого кишечника и мочевого пузыря к моменту завершения степ-теста, вероятно, обусловлено воздействием ЛП на систему меридианов в целом. Линии акупунктурных каналов, как известно, не имеют собственного анатомического представительства и располагаются вдоль хода крупных сосудистых и нервных пучков, ребер жесткости костей и мышечных влагалищ, то есть вдоль мест наибольшего физического напряжения, являющихся источником наиболее интенсивных колебаний [10, 12]. Данные линии и узлы напряжения способны излучать колебания различного характера и спектра: электромагнитного, теплового, акустического [13]. Свободная циркуляция энергии (ци) по каналам является необходимым условием поддержания стабильного функционирования энерго-акупунктурной системы организма [14–15]. По мнению Н.Ф.Гамалеи [15], биологическое действие света на живой организм опосредованно специальной фоторегулирующей системой. Взаимодействие фотоакцептора, включающего пигмент из группы порфиринов, с квантом красного света вызывает активацию окислительных систем, конформационные изменения белков, РНК и ДНК, что ведет к изменениям метаболизма и синтетической активности клеток. Под воздействием ЛП и витамина Е улучшилась циркуляция ци по каналам цзин и их ответвлениям ло. Более стабильный уровень ЭКП в репрезентативной точке LU9 на фоне повторного тестирования, вероятно, обусловлен активацией каналов селезенки и мочевого пузыря в канал легких, что и привело к падению ЭКП в точках SP3 и BL65. Подтверждение данному положению можно найти, анализируя внутренний ход каналов, но сведения о продольных и поперечных ло сосудах меридианов приводятся только в нескольких источниках [9–10]). Меридианы легких и селезенки относят к тайиньской системе. Связь двух каналов осуществляется посредством соединения ло между LU1 и SP21. Канал легких находится в почасовой оппозиционности с каналом мочевого пузыря – через соединительно-переходную точку BL58.

Более стабильный, чем в контроле, уровень энергетике меридиана легких при выполнении степ-теста объясняется сбросом энергии из канала мочевого пузыря и селезенки в канал легких. При исходном тестировании отмечалось незначительный рост ЭКП меридиана тонкого кишечника и достоверное падение ЭКП канала сердца, тогда как, повторное проведение степ-теста выявило снижение ЭКП в точке SI4 и стабильное состояние ЭКП меридиана сердца на фоне стандартной нагрузки. Так как эти каналы находятся в поверхностно-внутренней связи бяо-ли,

переход энергии возможен посредством ТА SI5. Каналы тонкого кишечника и мочевого пузыря объединены в тайянскую систему. Энергия Ян растёт по мере прохождения меридиана тонкого кишечника до внутреннего угла глаза (BL1), где достигает максимума. По мере прохождения энергии по каналу мочевого пузыря до мизинца ноги она уменьшается и превращается в Инь энергию – происходит поляризация энергии [10]. Можно предположить, что предварительное проведение курса ЛП и витамина Е привело к восстановлению функций.

Наиболее актуальным в процессах адаптации организма является не только поддержание гомеостаза в относительно стабильных условиях существования, но и, в большей степени, в поддержании функции (энантиостаза). Более высокий уровень адаптированности человека ведет к увеличению его нейропсихической и физической работоспособности, повышению устойчивости к ряду заболеваний [16].

Выводы. Уменьшение ЧСС в покое, АД диастолического и стабилизация электроакупунктурного статуса больных при стандартной физической нагрузке – являются показателем совершенствования адаптивных механизмов сердечно-сосудистой системы и организма в целом под воздействием ЛП и витамина Е.

Литература

1. Неборский А.Т., Неборский С.А. // Рефлексотерапия.– 2002.– №3.– С. 37–42.
2. Горев В.П. Электродермография в эксперименте и клинике.– Киев.: Здоровье.– 1967.– С. 93.
3. Дуринян Р.А. Методологический и физиологический анализ проблемы точек, меридианов и энергии в рефлексотерапии.– Изд-во Саратовского ун-та.– 1981.– С. 3–11.
5. Табеева Д.М. // Тез. докл. 1-й обл. научно-практ. конф. «Современные проблемы рефлекторной диагностики и рефлексотерапии».– Ростов-на-Дону.– 1984.– С. 11–13.
6. Неборский А.Т., Белканин Г.С. // «Космическая биология и авиакосмическая медицина».– 1986.– С. 112–125.
7. Самойлова К.А. и др. // Матер. IV Междунар. конгр. «Проблемы лазерной медицины».– М.: Видное, 1997.– С. 343.
8. Брук Т.М., Молотков О.В. // Патол. физиология и эксперим. терапия.– 1997.– №1.– С. 33–34
9. Клименко Л.М. Древние и современные китайские рецепты чжэньцзю терапии.– М., 1996.
10. Нгуен Ван Нги. Традиционная китайская медицина: Патогенез заболеваний. Диагностика. Терапия.– Изд-во ТЕХАРТ.– 1997.– С. 584.

Таблица 1

Заболевания ЩЖ, для лечения которых использовалась ЧСТЭ

	Первич. узловой коллоид. зоб	Рецид. узловой коллоид. зоб	Аденомы и функц. автономии	Рецидив ДТЗ	Итого
Женщины	513	144	66	15	738(94,3%)
Мужчины	38	3	4	-	45 (5,7%)
Всего	551 (70,4%)	147 (18,8%)	70 (8,9%)	15 (1,9%)	783 (100%)

11. Веницева Ю.Л. и др. // Реабилитационно-восстановительные технологии в физкультуре, спорте, восстановительной медицине и биологии / Под ред. Н.А. Фудина, А.А. Хадарцева, В.М. Еськова. – Тула. – 2004. – С. 60–72.
12. Василенко А.М. // Рефлексотерапия. – 2002. – С. 28–37.
13. Бобров И.А. и др. // Рефлексотерапия, 2003. – №1. – С. 14.
14. Трактат желтого императора о внутреннем / Пер. Б. Виногородского. – М.: ЧИТРА. – 2002. – С. 228.
15. Карчер С. И-цзин для начинающих. – М.: Изд.- торг. дом «Гранд», 2000.
16. Морозов В.Н. и др. Программы адаптации в эксперименте и клинике – Тула. – 2003. – С. 284.

AN EFFECT OF THE COURSE OF LASEROPUNCTURE AND α -TOCOPHEROL ON AN ENERGOACUPUNCTURAL STATUS OF HEALTHY YOUNG PERSONS

YU.L. VENYOTSEVA, T.F. DYMNIKH, A.KH. MEL'NIKOV

Summary

The authors analyze changes of electro conductivity of the skin in acupuncture points and parameters of the cardiovascular system under physical loading. The results demonstrated the positive influence of laseropuncture and vitamine E for the status of students.

Key words: acupuncture points, laseropuncture

УДК 616.441-006 55-037-08

ЭТАНОЛОВАЯ ДЕСТРУКЦИЯ АДЕНОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АВТОНОМИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. БАРСУКОВ*

Для лечения аденом и автономно функционирующих коллоидных узлов щитовидной железы (ЩЖ) традиционно используются два способа – операция и радиойодтерапия [3, 5]. В последние полтора десятилетия для подавления функциональной активности и прекращения роста доброкачественных гиперфункционирующих образований в ряде отечественных и зарубежных клиник с успехом используется чрескожная склерозирующая терапия этанолом (ЧСТЭ) [1–3, 6–7, 10]. Под контролем УЗИ или после предварительной ультразвуковой разметки в «горячий» узел инстиллируется 96° этиловый спирт. Сеансы склерозирующей терапии повторяются до полного подавления функциональной активности образований. Чаще именно аденомы и функциональные автономии ЩЖ – подвергаются лечению методом ЧСТЭ [7–10, 12–13]. Рекомендуемые суммарные дозы этанола (0,8–4,0 мл на каждый мл узловой ткани) и техника процедуры весьма различны. Одни авторы повторяют сеансы ЧСТЭ через 2–4 дня [9, 12], другие считают рациональным проводить их с интервалом в 3–4 недели [2, 7]. При наличии ряда образований различной локализации возможна ЧСТЭ одновременно 2–3 из них [2, 3]. Есть мнение, что эффективность ЧСТЭ выше при претоксических аденомах, особенно при ≤ 2 см [9]. Вероятность исцеления выше в группе с объемом узла < 15 –20 мл, чем с объемом ≥ 30 мл [12]. Описаны случаи эффективного лечения методом ЧСТЭ и при очень крупных токсических узлах (до 108 мл) [7, 13]. При ЧСТЭ больших по объему аденом выше риск рецидива тиреотоксикоза в сравнении с радиойодотерапией, но при этом значительней редукция опухоли [14]. Важно применять метод ЧСТЭ при аденомах ЩЖ лишь для лечения лиц с высоким хирургическим риском, пожилых или в особых ситуациях (беременность) для устранения тиреотоксикоза [10–11]. Разброс мнений затрудняет оценку возможностей ЧСТЭ аденом и функциональных автономий ЩЖ и выбор наиболее рационального способа лечения.

Мы располагаем опытом ЧСТЭ доброкачественных узловых образований ЩЖ у 783 пациентов в возрасте 14–84 лет. Среди заболеваний, по поводу которых проводилась ЧСТЭ терапия, преобладал первичный узловой коллоидный зоб (табл. 1).

ЧСТЭ проводится либо непосредственно под контролем УЗИ, что важно при лечении малых образований ($\leq 1,5$ см), либо с предварительной УЗ-разметкой в амбулаторных условиях. Техника процедуры зависит от морфологических особенностей тиреоидных узлов. При объеме кист 0,3–112,0 мл делаем пункцию иглой $\varnothing 0,7$ –0,8 мм, удаляем содержимое кистозной полости. Через ту же иглу, кончик которой находится в просвете кисты, вводим 96% этанол в количестве, равном половине объема удаленного коллоида, но не более 2–3 мл. Через 1–2 минуты спирт аспирируем из кистозной полости. Процедуру с интервалом в 1–2 недели повторяем, если на контрольной ультразвукограмме есть признаки сохранения анэхогенной зоны. ЧСТЭ солидных образований (коллоидных узлов и аденом, объемом 0,5–162,8 мл) проводим с интервалом в 3–4 недели. При объемах узлов > 25 –30 мл возможны еженедельные инстилляции в различные зоны образования. Суммарная доза введенного за один сеанс 96% спирта не превышала 3,5–4 мл. Ряд западных ученых рекомендуют еженедельные инъекции этанола [7–9, 12–13]. Более значительный временной интервал между сеансами ЧСТЭ необходим для того, чтобы произошло замещение некроза фиброзной тканью. Тогда повторное введение спирта в тот же очаг невозможно из-за большей его плотности в сравнении с интактной тканью узла [2].

Сравнивали результаты лечения лиц с функциональными автономиями, пре- и токсическими аденомами при ЧСТЭ в 2-х режимах: у 17 пациентов инстилляции спирта производились через 6–8 дней до нормализации эндокринного статуса и появления «холодной» зоны на месте гиперфункционирующего участка ЩЖ; у 24-х пациентов таких же результатов достигали введением этанола с интервалом между процедурами 3–4 недели. В исследование включены пациенты с солидными образованиями и сроком наблюдения не менее 1 года после окончания терапии. По возрасту, сроку заболевания и размеру гиперфункционирующих узловых образований ЩЖ явных различий между группами не было. Сеансы ЧСТЭ хорошо переносились, болевой синдром не требовал приема анальгетиков. Эффективность лечения оценивали по степени редукции образования, объему использованного этанола, числу сеансов ЧСТЭ (табл. 2). Результат ЧСТЭ не зависел от режима ЧСТЭ. Но объем инстиллированного этанола (в 1,6 раза) и число сеансов (в 1,7 раза) заметно меньше при 3–4 недельном интервале между терапевтическими процедурами.

Таблица 2

Результаты ЧСТЭ при лечении аденом и функциональных автономий ЩЖ при различных режимах инстилляции этилового спирта

Интервал между сеансами ЧСТЭ	Исходный объем образования	Число сеансов ЧСТЭ	Суммарный объем этанола	Объем образования через 1 год после ЧСТЭ
1 группа n = 17	11,3 $\pm$ 3,2	7,8 $\pm$ 1,6*	14,5 $\pm$ 2,5 (128,3%)*	4,6 (40,7%)
2 группа n = 24	11,7 $\pm$ 2,6	4,7 $\pm$ 0,9*	9,6 $\pm$ 2,1 (82,1%)*	4,4 (37,6%)

* – различия статистически достоверны: $p < 0,01$

Морфологические исследования позволяют объяснить указанные различия тем, что замещение тиреоидного некроза в очаге инстилляции этанола фиброзной тканью происходит лишь к исходу 3-й недели с момента введения спирта. Рубцовая ткань, уплотняясь, не позволяет этанолу «затекать» в уже склерозированные зоны. Еженедельные же инстилляции этанола неизбежно

* Кафедра общей хирургии Смоленской госмедакадемии

сопровождаются повторной инфильтрацией спиртом ранее склерозированных участков. Т.к. 3–4-недельные интервалы между сеансами ЧСТЭ позволяют добиться исцеления меньшим числом процедур, этот метод предпочтительнее при большом объеме тиреоидного образования. В то же время, еженедельные инстилляций этанола позволяют окончить курс ЧСТЭ в 2–3 раза быстрее. Выбор варианта терапии всегда оговаривается с пациентами. Судить о полноте излечения можно, лишь проводя повторные сканирования ЩЖ. Если контрольная сканограмма указывает на наличие функциональной активности узлового образования, показаны дополнительные инстилляций этанола. Степень редукции аденом и функционально автономных коллоидных узлов не зависит от режима инстилляций этанола (табл. 2). Отличия выявляются, если сравнивать результаты ЧСТЭ между различными по сонографическим характеристикам узлами. В группе с гипозоногенными, однородными по эхоструктуре очаговыми образованиями ($n=16$) объем их уменьшился через 1 год после завершения ЧСТЭ в среднем до 31,2% по отношению к исходному. В группе с гиперэхогенными, неоднородными образованиями ($n=20$) изменение объема существенно меньше – до 53,5%. Т.к. ЧСТЭ продолжается иногда до 6–8 месяцев – у пациентов не всегда есть возможность проводить её непрерывно. ЧСТЭ может быть прервана на любом этапе и продолжена при благоприятных условиях. Для корректной инстилляций этилового спирта рациональна графическая фиксация зон склерозирования, планомерная, по заранее составленной схеме инфильтрация узлового образования. Это важно при еженедельных сеансах ЧСТЭ. При этом выгоднее сначала склерозировать периферические зоны образования, перемещаясь к центру. Первая инстиляция проводится особенно осторожно в задние отделы узлового образования.

Проведенные исследования по расчёту объема этанола, нужного для склерозирования аденом и функциональных автономий, показали, что он должен быть $\leq 80\%$ от исходного объема образования. Меньшие объемы спирта не могут обеспечить тотальную гибель эпителиальных элементов узла. Рецидивы заболевания наблюдались у 5 пациентов, которым в расчёте на 1 мл нодулярной ткани было инстиллировано менее 0,8 мл этанола. Примером высокой эффективности ЧСТЭ при гиперфункционирующих образованиях ЩЖ может служить больная Ф. 67 лет. Функциональная активность аденомы правой доли ЩЖ была блокирована при суммарной дозе инстиллированного этанола 81,9% по отношению к первоначальному объёму образования.

Эффективная ЧСТЭ претоксической аденомы больших размеров. Больная Ф. 67 лет обратилась 03.01.2002 года с жалобами на образование значительных размеров на передней поверхности шеи. Впервые рост размеров ЩЖ отмечен 3–4 года назад. Наблюдалась у эндокринолога. В связи с экстрасистолией осмотрена кардиологом: рекомендовано уточнение функции ЩЖ. ТТГ – 0,56 Мед/л. В проекции перешейка ЩЖ имеется образование до 3,0×4,0 см, плотно-эластической консистенции, умеренно-подвижное, безболезненное. УЗИ: объем правой доли – 16,2 мл; левой – 3,8 мл. Структура левой доли однородна. Справа с переходом на перешеек – гипозоногенный неоднородный узел 38×20×34 мм (объем 12,7 мл), явно выражен Halo-ободок (рис. 1). Цитологический пунктат: неизмененные эритроциты, комплексы мономорфных эпителиальных клеток, бесструктурные массы.

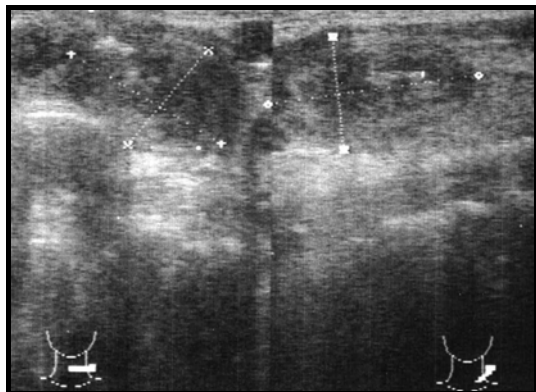


Рис. 1. Ультрасонограмма б-ной Ф. до начала ЧСТЭ

При сканировании ЩЖ выявлено, что накопление радиофармпрепаратов (РФП) идет лишь в проекции узлового образования (рис. 2). Диагноз: претоксическая аденома правой доли ЩЖ.

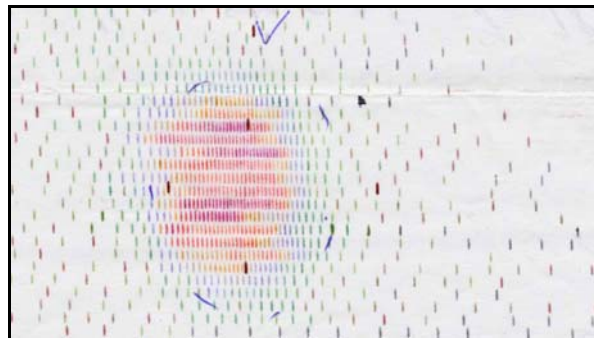


Рис. 2. Сканограмма ЩЖ б-ной Ф. до начала ЧСТЭ

В связи с благоприятным цитологическим анализом, решено провести курс ЧСТЭ. С интервалом 10–16 дней проделано 5 инъекций 96% этанола в новообразование. Суммарный объем введенного спирта – 8,0 мл. На контрольной сканограмме от 4.04.02: восстановились обычные контуры ЩЖ, но сохраняется более интенсивное накопление РФП в проекции новообразования. Для подавления его функциональной активности произведены еще два сеанса ЧСТЭ с введением 2,4 мл этанола. Образование уменьшилось в размерах, уплотнилось. УЗИ: объем узла через 5 мес. – 5,6 мл; через 12 мес. – 3,2 мл. На контрольной сканограмме от 7.06.02 г. зона аденомы стала «холодной» (рис. 3), а здоровая тиреоидная ткань интенсивно накапливает РФП.

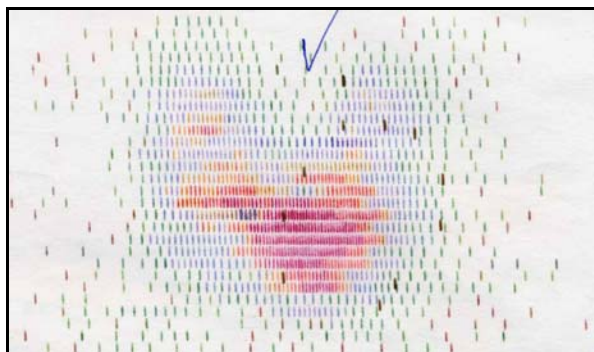


Рис. 3. Сканограмма ЩЖ б-ной Ф. через 1,5 месяца после окончания ЧСТЭ (за 7 сеансов ЧСТЭ введено 10,4 мл 96% этанола)

Анализируемый случай указывает на то, что для контроля радикальности лечения обязательны повторные сканограммы, так как УЗИ не даёт возможности оценить полноту гибели эпителиальных элементов аденомы. Склерозирующая терапия гиперфункционирующих образований ЩЖ при тотальном замещении их фиброзной тканью является радикальным методом лечения и по функциональному результату близка к оперативному вмешательству. Поэтому через 1,5–2 месяца после курса ЧСТЭ обязательно контрольное определение ТТГ в сыворотке крови для уточнения функции ЩЖ и коррекции выявленных нарушений.

В качестве клинического примера можно привести больную М., получившую курс ЧСТЭ по поводу автономного коллоидного узла правой доли ЩЖ. Больная М. 53 лет обратилась 05.02.1997 г. с жалобами на наличие плотного образования в проекции правой доли ЩЖ. Анамнез: впервые увеличение размеров ЩЖ отмечено 1 год назад. Около 2-х месяцев назад обратила внимание на учащенное сердцебиение при подъеме по лестнице. Наблюдалась у эндокринолога. ТТГ – 0,17 Мед/л. При сканировании выявлено, что накопление РФП происходит лишь в проекции узлового образования правой доли ЩЖ (рис. 4).

В проекции правой доли ЩЖ имеется узел до 3,0×2,5 см, плотно-эластической консистенции, умеренно-подвижный, безболезненный. УЗИ: объем правой доли – 21,0 мл; левой доли – 14,3 мл. Структура левой доли однородна. Справа в центре доли

– изоэхогенный неоднородный узел 30,1×25,1×18,4 мм (объем 6,9 мл), отчетливо выражен Halo-ободок. Цитологический анализ пунктата: неизмененные эритроциты, эпителиальные клетки ЩЖ в состоянии умеренной пролиферации, бесструктурные массы.

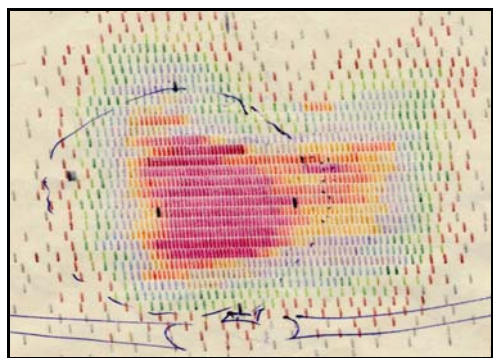


Рис. 4. Сканограмма пациентки М. до лечения

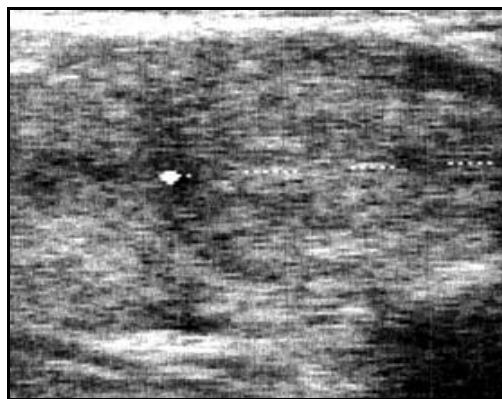


Рис. 5. Ультрасонограмма пациентки М. до лечения

В связи с отказом от оперативного вмешательства, благоприятным цитологическим анализом, решено провести курс ЧСТЭ. С интервалом 14–28 дней произведено 5 инъекций 96% этанола в новообразование. Всего введено спирта – 6,5 мл. Образование практически не уменьшилось в размерах, но стало плотным. УЗИ от 7.05.97 года: объемы долей прежние, образование в правой доле гипозоногенно 32,7×22,7×18,0 мм (объем 6,7 мл). На контрольной сканограмме: зона узлового образования не накапливает РФП. Восстановилась функциональная активность левой доли (рис. 6). ТТГ от 6.06.97 года – 2,21 Мед/л.

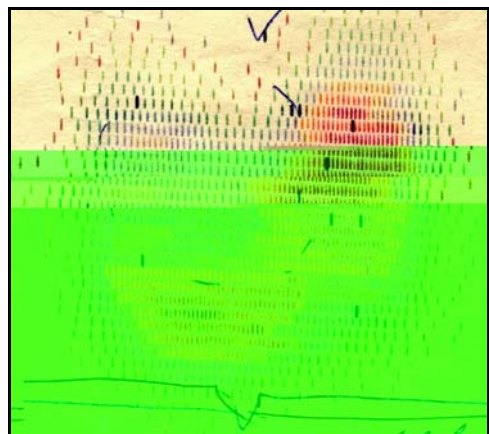


Рис. 6. Сканограмма пациентки М. после курса ЧСТЭ

Из-за роста объема левой доли ЩЖ назначен L-тироксин по 50–75 мкг/сутки. Но больная принимала его лишь около 3-х месяцев. УЗИ от 18.12.98 года: объем правой доли – 18,8 мл с

гипозоногенным участком 27,2×20,7×17,2 мм без четких контуров; объем левой доли – 21,5 мл, ее структура однородна. Пальпаторно обе доли плотные. Рекомендован постоянный прием L-тироксина по 50–75 мкг/сутки. Эндокринолог по месту жительства дозу тироксина снизил до 25 мкг/сутки.

УЗИ от 29.11.99 года: объем правой доли – 20,8 мл с гипозоногенным участком 27,0×20,1×17,3 мм без четких контуров; объем левой доли – 19,4 мл. Структура левой доли однородна. В пробе с тиролиберином получено указание на скрытый гипотиреоз: ТТГ до введения тиролиберина – 1,84; после введения – 23,61 Мед/л. Больная стала принимать L-тироксин по 75 мкг/сутки. УЗИ от 22.03.02 года: объем правой доли – 15,3 мл с гипозоногенным участком 12,0×10,1×11,1 мм без четких контуров; объем левой доли – 15,9 мл. Структура левой доли однородна. Этот клинический пример указывает на важность обязательного контроля тиреоидного статуса после ЧСТЭ «горячих» узлов для диагностики и коррекции гипотиреоза. При смешанном зобе, как правило, требуется длительный (нередко постоянный) приём тиреоидных препаратов для профилактики рецидива зоба.

ЧСТЭ является эффективным щадящим методом лечения гиперфункционирующих тиреоидных образований. ЧСТЭ аденом и функциональных автономий эффективно при еженедельном и разовом применении в 3–4 недели. Но при 1-м варианте для гибели эпителиальных клеток образования требуется в 1,6 раза больший объем этанола и в 1,7 раза больше сеансов ЧСТЭ.

Степень редукции автономных узлов и аденом, так же как и при склерозировании «холодных» коллоидных узлов, определяется жесткостью соединительно-тканного каркаса образования. Чем дольше существует узловое образование, чем выше его эхогенность, тем меньше редуцирующий эффект ЧСТЭ. Для радикальной ЧСТЭ пре- и токсических аденом минимальная доза этанола составляет 0,8–1,0 мл на каждый 1 мл объема образования при 3–4-недельных интервалах между сеансами.

Литература

1. Александров Ю.К. Неоперативное лечение узлового зоба. – Ярославль, 1998. – 80 с.
2. Барсуков А. Н и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат-лы IX (XI) Рос. симп. по хир. эндокринол. – Челябинск, 2000. – С. 46–50.
3. Бубнов А.Н. и др. Заболевания щитовидной железы. – Часть I. – СПб., 2002. – 96 с.
4. Ветшев П.С. и др. // Хирургия. – 2002, № 7. – С. 61–64.
5. Романчишен А.Ф. Щитовидная железа. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. – СПб.: Питер, 2004. – С. 81–268.
6. Селивёрстов О.В. Разработка и совершенствование методов лечения послеоперационного рецидивного зоба: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2003. – 44 с.
7. Cortellazzi D. et al. // Thyroid. – 1995. – Vol. 5. – P. 473–475.
8. Livraghi T. et al. // Radiology. – 1990. – № 3. – P. 827–829.
9. Livraghi T. et al. // Radiology. – 1994. – № 2. – P. 529–533.
10. Martino E. et al. // Thyroid Intern. – 2000. – № 5. – P. 1–16.
11. Mincheva L. et al. // Folia Med. (Plovdiv). – 1997. – Vol. 39. – P. 49–54.
12. Monzani F. et al. // Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1998. – Vol. 106, Suppl. 4S. – P. 54–58.
13. Tarantino L. et al. // Radiol. – 2000. – Vol. 214. – P. 143–148.
14. Zingrillo M. et al. // Thyroid. – 2000. – № 11. – P. 985–989.

ETHANOL DESTRUCTION OF ADENOMAS AND FUNCTIONAL AUTONOMIES OF THE THYROID GLAND

A.N. BARSUKOV

Summary

In the article the author analyzes the results of treatment with ethanol, using the method of transcutaneous sclerosing therapy. Among 41 examinees (aged 32–78) 8 patients had adenoma and 33 ones had functional autonomies of the thyroid gland. The results demonstrated, that the sclerosing therapy was an effective sparing method of treatment of hyperfunctioning thyroceles.

Key words: adenoma, thyroid gland

УДК 615.917

СИСТЕМА «ПОЛ – АНТИОКСИДАНТ ЭРИТРОЦИТОВ И ТКАНИ ПЕЧЕНИ» В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЕГО КОРРЕКЦИИ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Т.П. ГЕНИНГ, Л.А. БЕЛОЗЕРОВА*

Введение. Проблема токсических гепатитов в последнее время стала особенно актуальной в связи с нарушением экологической обстановки, ростом токсикоманий и как результат профпатологии. Поражение печени тетрахлорметаном (ТХМ) является распространенной моделью токсического гепатита. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что существенную роль в патогенезе острых и хронических отравлений организма ТХМ играют тканевая гипоксия и сопряженная с ней активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. Для предотвращения патологического влияния продуктов ПОЛ в организме существует система антиоксидантной защиты, включающая ферментативные и неферментативные компоненты. Одним из основных антиоксидантов, защищающих гидрофильные структуры клеток от радикального повреждения, является аскорбиновая кислота (АК). Многочисленными исследованиями доказана ее гепатопротекторная роль при различных интоксикациях, в т.ч. и при поражении печени ТХМ [2]. При высоких дозах АК может оказывать прооксидантный эффект [3], усугубляя повреждение печени, вызванное гепатотоксикантом. Направленный транспорт витамина в печень позволит повысить его терапевтическую эффективность при одновременном снижении концентрации препарата [4]. Т.к. кровь первой вступает во взаимодействие со всеми эндо- и экзогенными химическими соединениями перед их биотрансформацией в печени, мембрана эритроцита является той ареной, где происходит стыковка их собственного внутриклеточного метаболизма и обменных процессов, происходящих в окружающей их среде [5]. Закономерности изменений мембран эритроцитов не отличаются от механизмов повреждения гепатоцитов, т.к. метаболизм в этих клетках имеет общие черты [6]. Этим определяется во многом однотипная реакция этих клеток на экстремальные воздействия, что позволяет использовать эритроциты как тест-объект для оценки тяжести патологических процессов в печени.

Цель исследования – изучение функционального состояния печени и эритроцитов, а также корреляционной связи между их показателями в условиях хронического токсического гепатита и при его коррекции АК.

Материал и методы. Исследование проводилось на самцах беспородных белых крыс, массой 180–200 г. Модель хронического токсического гепатита воспроизводили внутрибрюшинным введением 40% масляного раствора CCl_4 в дозе 0,2 мл/100г веса в течение 2 месяцев. Через 24 часа после последней затравки животные 2 группы были забиты с последующим забором крови. Крысам, составившим 3–5 группы, проводили коррекцию трехкратным внутривенным введением растворов АК в дозах 25, 50 и 100 мг/кг соответственно. Животные 6–8 групп получали внутривенно эритроцитарные носители (ЭН) с количеством АК, соответствующим 25, 50 и 100 мг/кг раствора аскорбата в среде включения [4]. Процент включения АК в эритроциты крысы составляет от 10 до 20% [4]. Через 24 часа после последней инъекции витамина крысы забивались. Из печени готовили гомогенат. В эритроцитах и гомогенате определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [7], активность каталазы [8] и глутатионредуктазы (ГР) [9]. Результаты обрабатывались с использованием коэффициента Стьюдента [10]. Для выявления связи между показателями эритроцитов и гепатоцитов был проведен корреляционный анализ [10].

Результаты. Интенсивность ПОЛ при хроническом токсическом гепатите и в условиях его коррекции АК изучали по

содержанию МДА и активности ферментов антиоксидантной защиты (ГР) и каталазы в гомогенате печени (рис. 1–3).

При хронической интоксикации животных CCl_4 имеется достоверное повышение уровня МДА в гомогенате (табл. 1), что может говорить о развитии гипоксии ткани [11]. Коррекция токсического гепатита парентеральным введением АК в дозе 25 мг/кг и направленным транспортом 50 мг/кг привела к нормализации интенсивности ПОЛ в ткани печени. В группах, получавших 50 мг/кг АК традиционным способом и направленным транспортом, а также 100 мг/кг АК внутривенно, уровень МДА достоверно снижается, но не достигает показателей интактных животных. Использование ЭН со 100мг/кг АК вызвало достоверное повышение исследуемого продукта ПОЛ относительно группы животных с гепатитом.

Таблица 1

Активность каталазы, ГР и уровень МДА в эритроцитах и в печени на фоне коррекции хронического токсического гепатита АК (n=8)

Группы животных	Эритроциты			Гомогенат печени		
	МДА, мкмоль/л	каталаза, ммоль/л·с	ГР, мкмоль/л·с	МДА, мкмоль/г ткани	каталаза, ммоль/с·г ткани	ГР, мкмоль/с·г ткани
Интактные	336,58 ±14,34	58,39 ±0,66	42,95 ±0,34	431,19 ±105,92	19,04 ±1,90	68,64 ±5,97
Гепатит	557,39 ±9,18*	55,52 ±0,59*	53,99 ±0,25*	1232,74 ±93,04*	13,05 ±1,64*	117,50 ±4,30*
Гепатит + в/в 25 мг/кг АК	335,44 ±5,48'	58,24 ±1,05'	24,09 ±0,93'	483,07 ±78,51'	26,62 ±3,35'	63,74 ±8,42'
Гепатит + в/в 50 мг/кг АК	413,03 ±4,8'	55,38 ±0,51'	18,59 ±0,43'	575,58 ±53,61'	31,58 ±1,44'	80,74 ±2,93'
Гепатит + в/в 100 мг/кг АК	510,50 ±1,67'	51,39 ±1,02'	15,02 ±0,97'	588,65 ±39,28'	36,71 ±1,96'	89,03 ±5,58'
Гепатит + ЭН 25 мг/кг АК	319,1 ±17,89'	40,34 ±4,73'	43,18 ±2,19'	413,41 ±47,60'	23,48 ±2,07'	67,50 ±5,48'
Гепатит + ЭН 50 мг/кг АК	513,27 ±8,35'	28,14 ±8,08'	23,23 ±1,44'	436,53 ±73,54'	28,27 ±1,62'	61,56 ±9,08'
Гепатит + ЭН 100 мг/кг АК	529,55 ±41,54	51,13 ±5,18'	14,77 ±1,63'	1590,29 ±271,11'	33,82 ±2,83'	82,83 ±4,61'

Примечание: * – достоверность различий с группой интактных животных составляет <0,05; ' – достоверность различий с группой « CCl_4 – гепатит» составляет <0,05.

Активность каталазы исследуют как показатель антирадикальной защиты и резистентности организма. Хроническая интоксикация CCl_4 сопровождается достоверным снижением активности каталазы в гомогенате. Коррекция экспериментального токсического гепатита традиционным способом и направленным транспортом АК привела к достоверному увеличению уровня каталазы в ткани печени по сравнению с показателем у животных с интоксикацией. При этом наиболее существенное повышение активности фермента наблюдалось в группах, получавших АК традиционным способом.

Таблица 2

Корреляционная связь между показателями системы «ПОЛ – антиоксидантная система эритроцитов и гепатоцитов» (n=56)

Эритроцитарные показатели	Показатели гомогената печени		
	МДА, мкмоль/г ткани	Каталаза, ммоль/с·г ткани	ГР, мкмоль/с·г ткани
МДА, мкмоль/л	0,607*	0,104	0,581*
Каталаза, ммоль/л·с	0,301*	-0,119	0,459*
ГР, мкмоль/л·с	0,060	-0,874*	0,420*

Примечание: * – корреляционная связь достоверна (P<0,05)

ГР – фермент, являющийся частью глутатионовой системы клеток, обеспечивающий восстановление окисленного глутатиона. По данным табл. 1, при хроническом поражении животных CCl_4 в гомогенате достоверно возрастает активность ГР. Коррекция токсического гепатита АК привела к достоверному снижению ГР-активности печени. При этом нормализация уровня фермента в гомогенате имела в группах, получавших парентерально 25 мг/кг АК и 50 мг/кг в ЭН.

* Ульяновский госуниверситет, ИМЭиФК, Россия, г. Ульяновск, 432017, ул. К.-Либкнехта, д.1, тел.: (8422)327071

В остальных группах после коррекции активность ГР осталась повышенной. Для оценки свободно-радикальных процессов в эритроцитах определяли содержание МДА и активность ферментов-антиоксидантов – каталазы и ГР.

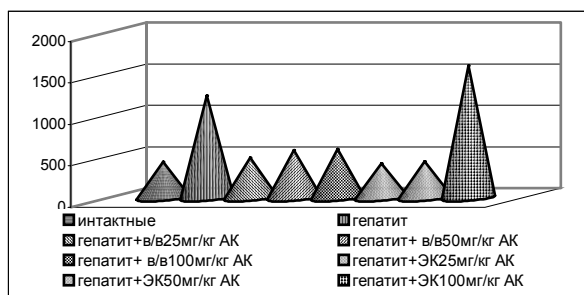


Рис. 1. Уровень МДА в гомогенате печени

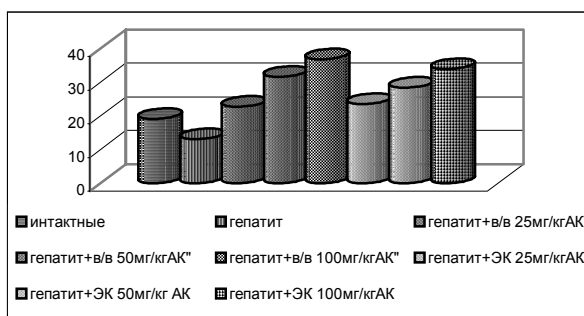


Рис. 2. Активность каталазы в гомогенате печени

Хроническая интоксикация CCl_4 усиливает ПОЛ эритроцитов, о чем свидетельствует достоверное увеличение в них содержания МДА (рис. 4). По данным [11], накопление МДА в эритроцитах характерно для тканевой гипоксии. Коррекция токсического гепатита парентеральным введением АК привела к достоверному снижению уровня вторичного продукта ПОЛ в эритроцитах. Нормализация в них уровня МДА наблюдается при введении АК в дозе 25 мг/кг. В прочих группах после коррекции концентрации исследуемого продукта ПОЛ до показателей интактных животных не происходит.

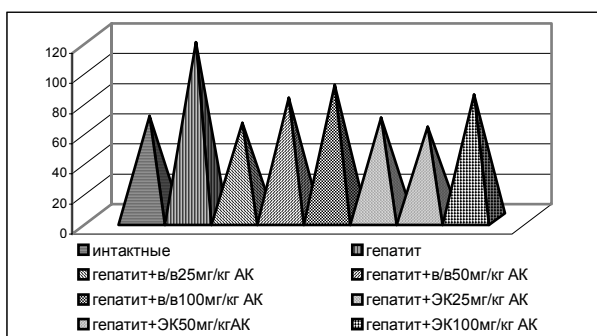


Рис. 3. Активность ГР в гомогенате печени

При хроническом поражении CCl_4 выявлен достоверный рост активности эритроцитарной ГР; уровень эритроцитарной каталазы (табл. 1, рис. 5–6) мало, но достоверно снижался. Спад активности этого фермента в эритроцитах характерен для хронической гипоксии [12]. Коррекция токсического гепатита в/в введением 25 мг/кг АК привела к нормализации активности эритроцитарного фермента. У особей, получавших парентерально более высокие дозы АК и ЭН с 25 мг/кг АК, выявлено достоверное снижение уровня каталазы. Парентеральное введение АК на фоне токсического гепатита привело к достоверному спаду уровня фермента, наименее выраженному в группе, получавшей направленный транспорт 25 мг/кг АК.

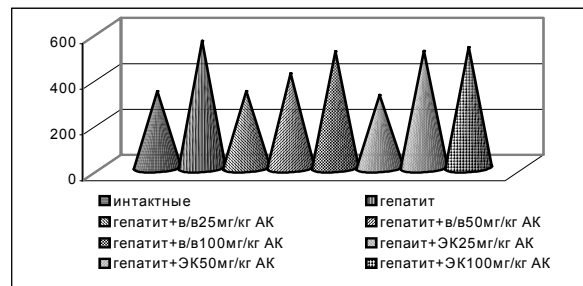


Рис. 4. Уровень МДА в эритроцитах

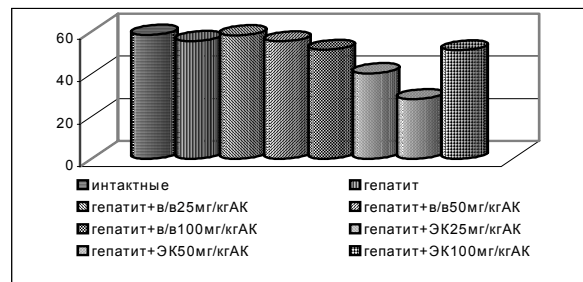


Рис. 5. Активность эритроцитарной каталазы

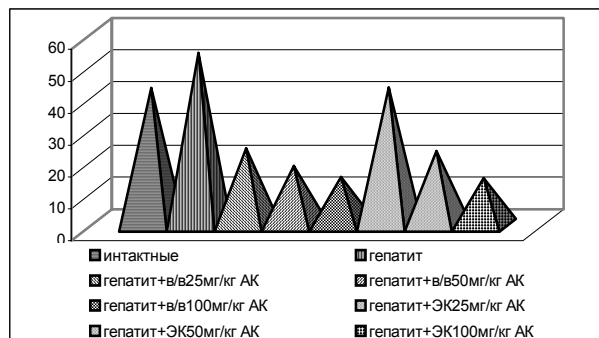


Рис. 6. Активность эритроцитарной ГР

Одним из ведущих механизмов, ответственных за токсическое поражение печени, является активация ПОЛ мембран гепатоцитов, коррелирующая с изменениями в мембране эритроцитов [5]. Для выявления связи (r) между показателями системы «ПОЛ – антиоксидантная защита печени и эритроцитов» проведен корреляционный анализ (табл. 2), показавший, что есть достоверная положительная корреляционная зависимость между содержанием МДА в эритроцитах и его уровнем в ткани печени и активностью ГР в гепатоцитах. Обнаружена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между активностью каталазы эритроцитов и содержанием МДА и ГР в гомогенате печени и связь между активностью ГР эритроцитов и гепатоцитов, обратная зависимость между уровнем этого фермента антиоксидантной защиты эритроцитов и активностью каталазы в ткани печени.

Заключение. Наши исследования показали, что хронический токсический гепатит сопровождается изменением в системе «ПОЛ – антиоксидант эритроцитов и гепатоцитов», о чем свидетельствует достоверный рост в них уровня МДА, активности ГР и спад активности каталазы. Обнаруженное усиление ПОЛ мембран гепатоцитов и эритроцитов может говорить о развитии гипоксии [11]. Вероятной причиной угнетения активности каталазы может быть ее торможение избытком перекиси водорода или разрушение активными формами кислорода [13]. Обнаруженное повышение уровня ГР, по-видимому, является адаптационным механизмом, позволяющим клеткам противостоять действию продуктов избыточной липопероксидации [13]. Но повышенная активность фермента не обеспечивает полного предотвращения ПОЛ при интоксикации CCl_4 , что подтверждает высокая концентрация МДА в эритроцитах и гепатоцитах.

Изменение функционального состояния эритроцитов и печени при парентеральном введении АК зависит от дозы и способа введения. При этом самой эффективной была коррекция токсического гепатита с использованием АК в дозе 25 мг/кг.

При парентеральном введении этой дозы витамина в эритроцитах шла нормализация уровня МДА, а также каталазы – при традиционном способе введения и ГР – при направленном транспорте АК. Применение 25 мг/кг АК вызвало нормализацию уровня МДА и активности ГР в ткани печени при обоих способах введения.

Корреляционный анализ выявил достоверную связь между показателями системы «ПОЛ – антиоксидант эритроцитов и гепатоцитов», что предполагает синхронные изменения в этих клетках при токсическом гепатите и его коррекции АК.

Выводы. При хроническом токсическом гепатите имеется достоверное повышение содержания МДА, активности ГР и снижение уровня каталазы в эритроцитах и ткани печени. Состояние системы «ПОЛ – антиоксидант клеток» после проводимой коррекции носило дозозависимый характер. Преимущество одного способа введения АК перед другим не выявлено.

Достоверная корреляционная связь между показателями эритроцитов и ткани печени может свидетельствовать о возможности использования эритроцитов в качестве тест-объектов при изучении функционального состояния печени.

Литература

1. Скакун Н.П. и др. Поражение печени четыреххлористым углеродом. – М., 1989. – 107 с.
2. Лещик Я.Д. // Вопросы питания. – 1968. – №1. – С. 34–37.
3. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – Киев, 1989. – 168 с.
4. Генинг Т.П. Эритроциты млекопитающих в направленном транспорте биологически активных веществ. – Ульяновск, 1996. – 306с.
5. Блюгер А.Ф. и др. // Успехи гепатологии. – Рига, 1984. – вып. 11. – С. 53–66.
6. Голиков С.Н., Саноцкий И.В. Общие механизмы токсического действия. – М., 1986. – 258 с.
7. Андреева Л.И., Кожеев А.А. // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
8. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. – СПб, 1999. – Т. 2. – с. 27.
9. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. – М., 1969. – С. 607–610.
10. Гуминский А.А. и др. Руководство к лабораторным занятиям по общей и возрастной физиологии. – М., 1990. – С. 7–10.
11. Ляпков Б.Г., Ткачук Е.Н. // Вopr. мед. химии. – 1995. – № 2. – С. 2–8.
12. Дубинина Е.Е. и др. // Вopr. мед. химии. – 1995. – № 1. – С. 56–59.
13. Шувалова Е.П. и др. // Тер. архив. – 1991. – № 11. – С. 47.

LIPIDPEROXIDATION AND ANTIOXIDATION SYSTEM OF ERYTHROCYTES AND LIVER TISSUE IN CHRONICAL TOXICAL HEPATITIS AND ITS CORRECTION BY ASCORBIC ACID

T.P. GENING, L.A. BELOZYOROVA

Summary

The level of MDA, glutathionereductase, catalase in liver and erythrocytes and correlation between them in chronical toxical hepatitis and in its correction by ascorbic acid were investigated. It was revealed, that chronical intoxication by CCl_4 resulted in increasing of MDA level, glutathionereductase activity and decreasing of catalase activity. The result of correction was dosedependent and was defined by the method of ascorbic acid injection. It was shown, that there was a significant correlating connection between parameters of erythrocytes and liver tissue.

Key words: chronical toxical hepatitis, ascorbic acid

УДК 616.62-003.7

АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ФАКТОРОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКИХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ

В.В. ЛАРИН*

Для электролазерной терапии (ЭЛТ) применяли аппарат АРМ «Ярило-синхро», сочетающий 3-волновое лазерное излучение, внутриволновые и накожные способы электростимуляции в различных режимах.

С целью определения эффективности ЭЛТ учитывали до лечения и после клинко-лабораторные параметры: локализацию и степень выраженности болевого симптома; дизурический синдром (число актов мочеиспускания за сутки, средний объем одного мочеиспускания за сутки, интенсивность боли в уретре при мочеиспускании); снижение копулятивной функции (снижение либидо, снижение эрекции, тусклость оргазма, нарушение эякуляции); нарушение репродуктивной функции (концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята по спермограмме); лейкоцитоз в секрете простаты; лейкоцитоз в отделяемом уретры; объем простаты; объем остаточной мочи; суммарная оценка заболеваний простаты в баллах (I-PSS).

ЭЛТ проводилось эндоуретрально. Сравнивались результаты ЭЛТ в зависимости от локализации индифферентного электрода у лиц с различной проекцией болевого симптома [1]. Из 274 (100 %) пациентов болевой симптом в определенной мере присутствовал у 268 (97,8 %) больных. У 192 (71,6 %) пациентов расположение индифферентного электрода соответствовало локализации болевого симптома (над лоном, в промежности, в области крестца). У 76 (28,4 %) больных нейтральный электрод располагался в области, не соответствующей проекции боли. Далее приводятся варианты моделей клинических ситуаций при хроническом простатите, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и сочетанных патологиях, примеры которых представлены ниже [2, 3].

Клиническая ситуация № 1.

Пациент Г., 31 года, поступил в клинику в плановом порядке с жалобами на выраженные тупые боли над лоном, умеренные боли в промежности, снижение эрекции. Вышеперечисленные жалобы отмечает в течении 2 недель после переохлаждения. Лечился амбулаторно, без эффекта. Болен хр. простатитом в течении 2 лет. Лечился амбулаторно у уролога (антибактериальная терапия, физиолечение, массаж простаты). I-PSS S=6; L=2.

Объективный статус до лечения. Количество актов мочеиспускания в среднем 8 за сутки. Средний объем одного мочеиспускания за сутки: 210 мл. Спермограмма: концентрация сперматозоидов в эякуляте 74 млн/мл. Секрет простаты: лейкоцитов 40 в п/зр. Отделяемое уретры: лейкоцитов 12 в п/зр. Per rectum: признаки хр. простатита, пальпация железы болезненна. УЗИ, ТРУЗИ: хр. простатит, объем простаты 23 см³; остаточной мочи нет.

Клинический диагноз: хр. простатит, обострение.

Пациенту проводилась антибактериальная терапия, иммунотерапия, массаж простаты, физиолечение.

Электролазеротерапия: установка пластинчатого электрода над лоном, красный лазер на область простаты № 10.

После лечения пациент постоянно отмечает незначительные болевые ощущения над лоном, боли в области промежности исчезли, эрекция улучшилась. I-PSS S=4; L=0. **Объективный статус.** Количество актов мочеиспускания за сутки 7. Средний объем одного мочеиспускания за сутки 300 мл. **Спермограмма:** концентрация сперматозоидов в эякуляте 78 млн/мл. Секрет простаты: L 20 в п/зр. Отделяемое уретры: L 15 в п/зр. Per rectum: признаки хр. простатита, пальпация железы практически безболезненна. ТРУЗИ: хр. простатит, объем простаты 22 см³.

Клиническая ситуация № 2.

Пациент В., 34 лет, поступил в клинику в плановом порядке с жалобами на выраженные тупые боли над лоном, умеренные боли в промежности, учащенное мочеиспускание, значительные нарушения копулятивной функции: резкое снижение либидо, эрекции, выраженная тусклость оргазма, нарушение эякуляции. Вышеперечисленные жалобы отмечает в течении месяца, возникли без видимой причины. Лечился амбулаторно, без эффекта.

* 394026, Воронеж, Московский пр-т, 14, Воронежский государственный технический университет

Болен хр. простатитом в течении 3 лет. Лечился амбулаторно у уролога (антибактериальная терапия, физиолечение, массаж простаты). I-PSS S=14; L=5.

Объективный статус до лечения. Количество актов мочеиспускания в среднем 12 за сутки. Средний объем одного мочеиспускания за сутки: 110 мл. Спермограмма: концентрация сперматозоидов в эякуляте 82 млн/мл. **Секрет простаты:** лейкоцитов 40 в п/зр. **Отделяемое уретры:** лейкоцитов 8 в п/зр. **Per rectum:** признаки хр. простатита, пальпация железы резко болезненна. **УЗИ, ТРУЗИ:** хр. простатит, объем простаты 21 см³; остаточной мочи нет.

сона. Вычисление критерия Уилкоксона велось с применением программы STATISTICA 6.0. В группу 25 человек включены больные хроническим простатитом. Результаты см. в табл.

Исследование показателей больных хроническим простатитом без сочетанных патологий показало, что применение ЭЛТ не дает значимых результатов по показателям: тусклость оргазма, нарушение эякуляции, т.к. для коррекции копулятивной и репродуктивной функций недостаточно применения ЭЛТ, а необходимо комплексное лечение, включающее в том числе и психологическую коррекцию.

Литература

1. Проценко А.А. и др. Сравнительная характеристика методов электролазерной терапии / В сб. научно-практ. работ «Специализированная медицинская помощь». – Вып. VII. – Воронеж, 2002.
2. Ларин В.В. Выбор оптимальной тактики лечения больных мочекаменной болезнью // Системный анализ и управление в биологических и медицинских системах. – 2003. – Т. 1, № 3.
3. Назаренко Е.А. и др. Функционирование урологического отделения в структуре многопрофильного стационара в условиях перехода к инновационным методам лечения мочекаменной болезни (МКБ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Специализированная медицинская помощь: Сб. науч.-практ. работ ГКБ «Электроника». – вып. II. – Воронеж, 1999.

ANALYSIS OF SIGNIFICANCE OF FACTORS OF ELECTROLASER THERAPY INFLUENCE, TAKING ACCOUNT OF CLINICAL INDIVIDUAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS

V.V. LARIN

Summary

The author offers a procedure a structure of situational control of electrolaser therapy of chronic prostatitis and benign hyperplasia of the prostate, what makes it possible to perform a comparative analysis of data obtained in the course of clinical examination of a patient before and after treatment with making use of non-parametric criteria.

Key words: electrolaser therapy, prostatitis

УДК 616. 5 – 002. 525. 2: 615.5

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

И.Я. АЛЕКСАНДРОВА*, И.Г. ОСИНА**, Л.С. РЕВЧУК*, В.А. РОССИЕВ*

Повышение титра антител к ДНК, изменения со стороны клеточного звена иммунитета и гуморальных иммунных реакций являются важными диагностическими признаками активности аутоиммунного и иммунопатологического процессов при системной красной волчанке (СКВ). В основе патологического процесса лежат дисфункция Т- и В-лимфоцитов и нарушение процессов их взаимодействия. Ведущее значение имеет соотношение Т-хелперов (CD4⁺) и Т-супрессоров (CD8⁺), так как от этого зависит интенсивность иммунного ответа. Снижение функции Т-супрессоров (CD8⁺) ведет к преобладанию стимулирующего влияния Т-хелперов (CD4⁺), в том числе и на те В-лимфоциты, которые продуцируют «нормальные» аутоантитела, что способно вызвать повреждение собственных тканей организма [1–5].

В последние годы все шире внедряются новые методы ле-

Оценка значимости отличий показателей до и после лечения по критерию Уилкоксона

Название показателя	Значение до лечения (x ₁)	Значение после лечения (x ₂)	Отличие показателя	Z	Гипотеза	p
Боль над лоном	1,60 ± 0,320	0,16 ± 0,032	1,44 ± 0,288	3,516	x ₁ >x ₂	0,000438
Боль в промежности	1,60 ± 0,320	0,28 ± 0,056	1,32 ± 0,264	3,516	x ₁ >x ₂	0,000438
Боль в области прямой кишки и копчика	1,32 ± 0,264	0,24 ± 0,048	1,08 ± 0,216	3,059	x ₁ >x ₂	0,002218
Количество актов мочеиспускания за сутки	9,32 ± 1,864	6,96 ± 1,932	2,36 ± 0,472	3,695	x ₁ >x ₂	0,000219
Средний объем одного мочеиспускания за сутки	179,20 ± 35,800	234,40 ± 46,800	55,20 ± 11,040	2,636	x ₁ <x ₂	0,008368
Боль в уретре при мочеиспускании	1,16 ± 0,232	0,20 ± 0,040	0,96 ± 0,192	3,179	x ₁ >x ₂	0,001474
Снижение либидо	0,68 ± 0,136	0,40 ± 0,080	0,28 ± 0,056	2,022	x ₁ >x ₂	0,043115
Снижение эрекции	1,32 ± 0,264	0,52 ± 0,104	0,60 ± 0,160	3,059	x ₁ >x ₂	0,002218
Тусклость оргазма	0,48 ± 0,096	0,28 ± 0,056	0,20 ± 0,040	1,825	x ₁ >x ₂	0,067890
Нарушение эякуляции	0,32 ± 0,064	0,20 ± 0,040	0,12 ± 0,024	1,603	x ₁ >x ₂	0,108810
Концентрация сперматозоидов в эякуляте	63,04 ± 12,600	65,84 ± 13,100	2,80 ± 0,560	2,488	x ₁ <x ₂	0,012815
Секрет простаты	92,40 ± 18,480	30,72 ± 6,140	61,68 ± 12,300	4,372	x ₁ >x ₂	0,000012
Отделяемое уретры	5,88 ± 1,176	7,40 ± 1,480	1,52 ± 0,304	2,387	x ₁ <x ₂	0,016961
Объем простаты, ТРУЗИ	23,44 ± 4,680	21,64 ± 4,320	1,80 ± 0,360	3,117	x ₁ >x ₂	0,001825
Объем остаточной мочи, УЗИ	4,00 ± 0,800	1,40 ± 0,280	2,60 ± 0,520	2,022	x ₁ >x ₂	0,043115
Суммарный балл	8,80 ± 1,760	5,56 ± 1,112	3,24 ± 0,648	4,242	x ₁ >x ₂	0,000022
Индекс оценки качества жизни	3,04 ± 0,608	1,16 ± 0,232	1,88 ± 0,376	4,285	x ₁ >x ₂	0,000018

Клинический диагноз: хр. простатит, обострение, эректильная дисфункция. Пациенту проводилась антибактериальная терапия, иммуностимуляция, массаж простаты, физиолечение.

ЭЛТ: локализация пластинчатого электрода в области крестца, красный лазер на область простаты № 10.

После лечения у пациента сохранилось чувство тяжести над лоном; отмечает незначительные болевые ощущения над лоном; несколько улучшилась копулятивная функция по всем параметрам. I-PSS S=7; L=3. **Объективный статус.** Количество актов мочеиспускания за сутки 8. Средний объем одного мочеиспускания за сутки 320 мл. Спермограмма: концентрация сперматозоидов в эякуляте 83 млн/мл. **Секрет простаты:** L 18 в п/зр. **Отделяемое уретры:** L 6 в п/зр. **Per rectum:** признаки хр. простатита, пальпация железы незначительно болезненна. **ТРУЗИ:** хр. простатит, объем простаты 20 см³.

Представлена сравнительная оценка результатов применения ЭЛТ до и после лечения с использованием критерия Уилкок-

* Областная клиническая больница им. М.И. Калинина, Самара

** Самарский военно-медицинский институт

чения, среди которых наиболее сложный – высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ВИСТ с АТ СКК). В ее проведении используют стволовые кроветворные клетки (СКК) с целью «репрограммирования» иммунной системы. Вводят большие дозы цитостатиков или проводят общее облучение, что вызывает гипоплазию или аплазию нормального гемопоэза и клеток иммунной системы с последующим введением собственных СКК, вызывающих восстановление кроветворения и клеток иммунной системы [6]. Работами ряда авторов установлено, что ВИСТ с АТ СКК эффективна в отношении клинико-лабораторных проявлений СКВ и в ряде случаев на ее фоне идет нормализация некоторых иммунологических показателей [7]. Это дает основание предположить, что клиническая эффективность ВИСТ с АТ СКК связана с ее воздействием на важные звенья патогенеза болезни, но целенаправленного изучения иммунологических эффектов ВИСТ с АТ СКК при СКВ не проводилось.

Цель – изучение в динамике клинических и иммунологических показателей у больных с СКВ после ВИСТ с АТ СКК.

Под наблюдением находилось 7 пациентов с СКВ, которым выполнена ВИСТ с АТ СКК по протоколу Европейской группы трансплантации костного мозга (ЕВМТ): BEAM + антилимфоцитарный глобулин. Среди них было 5 женщин и 2 мужчин, средний возраст которых составил $24,4 \pm 2,5$ лет, длительность заболевания $6,9 \pm 1,9$ лет. У 6 больных показанием для проведения ВИСТ с АТ СКК (согласно рекомендациям ЕВМТ и Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями) был активный лупус-нефрит, из них у 2 пациентов в сочетании с цереброваскулитом, развившихся на фоне высокой иммунологической активности болезни, у 1 больной – высокая активность патологического процесса в сочетании с гемолитической анемией. Другие наиболее распространенные клинические проявления СКВ – кардит и эритема лица по типу «бабочки» – у 6, периферический васкулит – у 3, артрит – у 2, синдром Рейно – у 1 пациента. Превалировал подострый характер течения заболевания (у 4 пациентов), острый и хронический были соответственно у 2 и 1 больного. Все больные до ВИСТ с АТ СКК получали традиционную терапию: глюкокортикостероиды (ГКС) внутрь, интенсивную терапию в сочетании с экстракорпоральными методами лечения (плазмаферез) – в 4 случаях пульс-терапия ГКС, в 2 случаях – пульс-терапия ГКС + циклофосфан. Пациенты принимали также аминохинолиновые производные, дезагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты. Для оценки эффективности лечения СКВ определяли активность заболевания – индекс European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) – по балльной системе. Индекс ECLAM у больных СКВ до ВИСТ с АТ СКК колебался от 5 до 7 баллов.

В комплекс иммунологических исследований входило определение антител к двухцепочечной неденатурированной ДНК иммуноферментным анализом (ИФА) тест системой «ВектоДНК-IgG – стрип», Россия. Методы исследования клеточных параметров иммунитета включали определение субпопуляций лимфоцитов по уровню экспрессии мембранных антигенов лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺, HLA-DR, CD34⁺ с использованием моноклональных антител серии НКО («БиоМедСпектр», Москва) и лазерного проточного цитофлуориметра BECTON DICKINSON (Coulter, США). Уровни сывороточных иммуноглобулинов A-, G-, M- классов определяли методом твердофазного ИФА, с использованием наборов антигенов к соответствующим иммуноглобулинам «IgA (IgG, IgM) – ИФА – БЕСТ – стрип», Россия. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли спектрофотометрически в реакции преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) («Индикатор», Москва). Исследование фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов периферической крови до и после ВИСТ с АТ СКК вели методом А.Н. Маянского с применением латекса, определяя процент клеток, фагоцитирующих частицы.

В ходе проведения ВИСТ с АТ СКК у 4 больных достигнута полная ремиссия со снижением индекса ECLAM на 3–6 баллов, у 2 – частичная ремиссия со снижением ECLAM на 2–3 балла. У 1 пациента произошла стабилизация процесса с последующим прогрессированием, индекс активности ECLAM снизился на 2 балла, но через 1 год после ВИСТ с АТ СКК наступил летальный исход от повторного ишемического инсульта. Анализ результатов показал, что ВИСТ с АТ СКК эффективна в отношении большинства клинических проявлений СКВ. Это касается в первую очередь суставного синдрома, поражения кожи, синдрома Рейно. У 5 больных имелась положительная динамика почечного синдрома (снижение протеинурии, нормализация мочевого осад-

ка, увеличение клубочковой фильтрации), а также стабилизация цифр артериального давления и исчезновение отеков.

Положительный титр антител к ДНК до ВИСТ с АТ СКК определялся у 5 пациентов, в соотношении от 1:100 до 1:400. Титр антител к ДНК после проведения ВИСТ с АТ СКК стал отрицательным в среднем через 3–5 месяцев, однако у 2 пациентов на фоне беременности он увеличился снова соответственно 1:400 и 1:12800 с последующим снижением после родов.

В динамике иммунологических показателей у больных с СКВ после проведения ВИСТ с АТ СКК в клеточном звене отмечалась тенденция к повышению относительного числа Т-хелперов (CD4⁺). Количество Т-супрессоров (CD8⁺) осталось на прежнем уровне, но выше нормы, иммунорегуляторный индекс (отношение CD4⁺ к CD8⁺) снизился, что типично для неактивной фазы заболевания, но эти результаты были недостоверны. Со стороны гуморального звена иммунной системы снизилось содержание В-лимфоцитов (CD22⁺) и уровень Ig G, Ig A. Повысился уровень Ig M, но перечисленные изменения были недостоверны. Характер иммунологических изменений у больных отобразил динамику макрофагального звена в достоверном повышении фагоцитарного числа с $35,83 \pm 4,34$ до $64,0 \pm 8,49$ ($p < 0,001$) и фагоцитарного показателя с $5,0 \pm 0,82$ до $8,0 \pm 0,71$ ($p < 0,05$).

Наиболее устойчивые клинические изменения отмечались у лиц, больных менее 7 лет. При СКВ, плохо контролирующейся ГКС и цитотоксическими препаратами, на фоне лечения ВИСТ с АТ СКК отмечается спад кожных проявлений, артрита, васкулита, рост гемоглобина, стабилизация мочевого синдрома. Спад общей активности болезни подтверждался снижением среднего значения индекса ECLAM с $5,57 \pm 0,29$ до $2 \pm 0,31$ баллов ($p < 0,05$). Характерные признаки поликлональной активности В-лимфоцитов, которые связаны с активностью аутоиммунного процесса, нормализовались при лечении, восстановились показатели макрофагального звена. Отмечено снижение титров антител к ДНК у 5 больных по сравнению с исходным уровнем.

При СКВ ВИСТ с АТ СКК вызывает положительную динамику клинических проявлений и иммунологических нарушений, характерных для СКВ, что позволяет отменить ГКС. Имеющиеся данные не дают рассматривать ВИСТ с АТ СКК как универсальное средство лечения СКВ. До сих пор не завершены контролируемые испытания эффективности ВИСТ с АТ СКК по сравнению с традиционной терапией, неизвестно влияние на отдаленный прогноз болезни. Истинное место ВИСТ с АТ СКК в лечении СКВ требует изучения в рандомизированных исследованиях.

Литература

1. Насонова В.А. Клиническая ревматология. – М.: Медицина, 1989. – 592 с.
2. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.
3. Насонов Е.Л. // Рус. мед. ж. – 2001. – № 23. – С. 1031–1032.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 604 с.
5. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. – Москва: Медицина, 1990. – Т. 2. – 560 с.
6. Вермель А.Е. // Клини. медицина. – № 1. – 2004. – С. 5–11.
7. Brunner M. et al. // Bone Marrow Transpl. – 2001. – Vol. 27. – P. 117.

УДК 616.311.616.516] – 008.9 – 092

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Е.Г. ЕПИМАНОВА, А.Р. АНТОНОВ, П.А. ЖЕЛЕЗНЫЙ*

Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР), относится к группе хронических кератозов и отличается упорным, длительным течением. Несмотря на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики этого заболевания, эти вопросы актуальны в области терапевтической

* 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Новосибирская Госакадемия, тел/факс 382–2–222286

стоматологии, т.к. КПЛ СОПР – полиэтиологическое заболевание с множественными патогенетическими механизмами развития, частоотягощенным общесоматическим статусом больных.

В общей структуре заболеваний слизистой полости рта, КПЛ СОПР составляет 35%, среди дерматологических заболеваний – до 1,5% [1]. Данные о частоте поражения СОПР весьма разноречивы, меняются в пределах 17–77% случаев [1, 3, 6]. По результатам эпидемиологических исследований КПЛ, встречается у 1–2% населения, чаще у женщин 40–65 лет [3, 6, 5].

Есть основание полагать, что СОПР, являясь сложной многофункциональной системой, даже до периода появления патологических элементов может в большей степени, чем кариес и болезни пародонта, служить показателем общего здоровья организма [2, 4]. В последние годы внимание патофизиологов обращено на значимость роли окислительного стресса в патогенезе многих заболеваний. Свободно-радикальное окисление липидов является неотъемлемой частью многих жизненно важных процессов. Продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются предшественники простагландинов. При нормальных условиях в организме сохраняется равновесие между скоростью ПОЛ и активностью антиоксидантной системы, что является одним из основных показателей гомеостаза. При нарушении равновесия между этими системами идет рост уровня оксидантов, вызывающих повреждение биомолекул в клетках. Микроэлементы являются катализаторами биохимических процессов, обмена веществ, задействованы в адаптации организма в норме и патологии. К возникновению КПЛ ведет травма СОПР, связанная с дентальной патологией, разнородностью металлов зубных протезов, что изменяют микроэлементный состав слюны – наряду с обычным составом макро- и микроэлементов (натрий, кальций, калий, магний, железо, медь, сера, фосфор, серебро, кремний, марганец) в слюне найдены следы хрома, свинца, селена, что возбуждает гальванические токи и ингибирует ряд ферментов.

Цель работы – определение содержания кальция, магния, железа, цинка, марганца, меди у пациентов с КПЛ СОПР.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 60 чел. (42 женщины, 18 мужчин) в возрасте 30–70 лет с разными формами КПЛ СОПР. Обследовано 28 лиц с типичной формой, 13 – с эрозивно-язвенной, 15 – с экссудативно-гиперемической, 2 – с гиперкератотической, 2 – с буллезной. Все больные ранее получали лечение в поликлиниках по месту жительства. Группа контроля – 20 относительно здоровых человека от 30 до 70 лет.

В 1-е посещение проводили забор ротовой жидкости, оценку гигиенического состояния полости рта с помощью индекса Грина – Вермиллиона (ОНI-S) (1964); состояние зубов по интенсивности кариеса определяли с помощью коэффициента КПУ (кариес, пломба, удаленный), состояние тканей пародонта – с учетом отдельных нозологий. Во 2-е посещение делали санацию полости рта, устранения местные раздражающие факторы: шлифование острых краев зубов, снятие зубных отложений, замена металлических пломб на композитные, по показаниям назначалось протезирование. Применялась традиционно используемая на кафедре терапевтической стоматологии Новосибирской госмедакадемии схема: общее лечение, совместно с врачом-интернистом – седативная, гипосенсибилизирующая, витаминотерапия, препараты хинолинового ряда; местное – обезболивающие, противовоспалительные, кератопластические средства.

Определение содержания микроэлементов в ротовой жидкости велось методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии (AAS). Результаты определялись на атомно-абсорбционном спектrophотометре «Unicam-939» (Англия). Динамику концентрации эссенциальных микроэлементов оценивали в сроки – до лечения, после лечения, через 3 мес., через 6 мес.

Результаты исследований показали, что у больных с КПЛ СОПР содержание в ротовой жидкости кальция до лечения было в 1,5 раза ($p<0,05$) ниже, чем в контрольной группе. Через 10 дней после завершения курса лечения концентрация кальция изменилась мало (отличия от исходных данных не носили статистически достоверного характера). При этом содержание этого микроэлемента в ротовой жидкости у пациентов с КПЛ СОПР было достоверно ниже ($p<0,05$), чем у относительно здоровых лиц контрольной группы. Через 3 месяца и 6 месяцев, концентрация кальция в ротовой жидкости у пациентов с КПЛ СОПР превышала данные контроля соответственно в 1,9 и 2,3 раза ($p<0,05$).

Исследование концентрации меди в ротовой жидкости, проведенное в группе контроля и у пациентов с КПЛ СОПР при их первичном обследовании, не выявило достоверных отличий. В контрольной группе величина этого показателя была достоверно ниже, чем в основной. Через 10 дней после завершения лечения данные лиц с КПЛ СОПР не показали существенных изменений

содержания меди в ротовой жидкости. Через 3 мес. у лиц с КПЛ СОПР выявлен рост уровня меди в 2 раза ($p<0,05$) по отношению к контролю. Через 6 мес. этот параметр у лиц с КПЛ СОПР был в 1,4 раза ($p<0,05$) ниже, чем в контроле.

Исследование концентрации магния в ротовой жидкости, проведенное в группе лиц с КПЛ СОПР до начала лечения, показало, что содержание магния в 1,3 раза ($p<0,05$) ниже в основной группе, чем в контроле. У пациентов с КПЛ СОПР уже через 10 дней после завершения терапии произошел рост уровня магния в 1,6 раза ($p<0,05$), при сравнении с показателями контроля и исходными данными. Через 3 и 6 мес. концентрация магния в ротовой жидкости у больных основной группы оставалась достоверно ($p<0,05$) повышенной по сравнению с условной нормой и исходными данными, соответственно в 1,8 и 1,3 раза.

У лиц с КПЛ СОПР уровень цинка в ротовой жидкости перед началом терапии был в 1,3 раза ($p<0,05$) ниже, чем в контроле. Через 10 дней после лечения, уровень цинка был в 1,3 раза ($p<0,05$) ниже у пациентов с КПЛ СОПР по сравнению с контролем. Через 3 и 6 месяцев этот параметр у лиц с КПЛ СОПР был ниже, чем в контроле соответственно в 1,2 и 1,3 раза ($p<0,05$).

У больных с КПЛ СОПР концентрация в ротовой жидкости марганца до лечения была в 2,2 раза ($p<0,05$) ниже, чем в контрольной группе. Биохимическое исследование ротовой жидкости лиц с КПЛ СОПР через 10 дней после лечения: концентрация марганца достоверно не отличалась от исходной. Это достоверно ниже, чем в группе контроля ($p<0,05$). Через 3 мес. зафиксировано снижение показателя в 1,2 раза ($p<0,05$) по сравнению с условно нормальными значениями. Через 6 мес. отличия от контроля не носили статистически достоверного характера.

При исследовании содержания железа в ротовой жидкости было выявлено, что у лиц с КПЛ СОПР этот показатель в 1,4 раза ($p<0,05$) ниже, чем в контроле. Через 10 дней после курса терапии, величина этого показателя достоверно не отличалась от условной нормы. Изменение уровня железа в ротовой жидкости у пациентов основной группы через 3 и 6 месяцев не были статистически достоверными по отношению к исходным данным.

Анализ уровня эссенциальных микроэлементов в ротовой жидкости лиц с КПЛ СОПР в динамике выявил, что после лечения концентрация ряда микроэлементов приближается к норме.

Литература

1. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. // Рус. мед. ж. – 1998. – № 6. – С. 348–350.
2. Рабинович И.М. и др. // Труды V съезда стоматологической ассоциации России. – М., 1999. – С. 202–204.
3. Хинова И.В. Стоматология. – София, 1999.
4. Ценов Л.М., Левченкова Н.С. Слизистая оболочка рта как индикатор состояния организма: обзор. – Смоленск, 1994.
5. Bhaskar S.N. Synopsis of oral pathology. – London, 2001. – P. 806.
6. Brown R.S. et al. // J. Oral Pathol Med. – 2000. – № 2. – P. 69.

УДК 616.527.4:612.017

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОИММУННОЙ ДЕСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ

Т.Б. РЕШЕТНИКОВА*

Истинная акантолитическая пузырчатка (ИАП) – редкий (заболеваемость составляет 0,5–3,2 случаев на 100 тыс. чел. в год, удельный вес пемфигуса среди дерматозов не выше 1–1,5%), это один из самых тяжелых дерматозов. ИАП – аутоиммунное заболевание, при котором аутоантитела вызывают акантолиз и формирование пузырей [1–3]. Идентифицированы антигены двух форм пузырчатки – десмоглеины 1 и 3, которые являются белками адгезии между кератиноцитами [4].

Цель работы – изучение показателей аутоиммунной деструкции у больных ИАП на фоне терапии кортикостероидами.

База исследования – 40 больных ИАП, которые лечились в дерматологическом отделении МКВД № 1 г. Новосибирска и получали глюкокортикостероидные гормоны в общепринятых

* Новосибирская госмедакадемия, 630091, Красный проспект, 52

дозировках. Из них у 21 заболевание развилось впервые, и у 19 была стадия обострения. Контроль – 40 здоровых доноров.

Определение аутоантител класса IgG к антигенам десмоглемина 1 и 3 (Dsg-1 и Dsg-3) велось с помощью метода ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Аутоантитела к антигенам нативной и денатурированной ДНК (ААТ к н-ДНК, ААТ к д-ДНК) изучали тест-системой «ДНК-ТЕСТ» (ПМЦ «Сибмедприбор»).

При поступлении у лиц с впервые выявленной ИАП имелся рост уровня ААТ к н-ДНК и к д-ДНК на 94% и 56%, и аутоантител к Dsg1 и Dsg3, в 19,8 раз и 60 раз соответственно (табл.1).

Таблица 1

Показатели аутоиммунной деструкции у лиц с ИАП при поступлении

ААТ	Группы исследования		
	Доноры (n=40)	Впервые развившаяся ИАП (n=21)	Рецидив ИАП (n=19)
к н-ДНК	0,96 ± 0,06	1,53 ± 0,21 ¹	2,76 ± 0,22 ^{1,2}
к д-ДНК	0,54 ± 0,08	1,51 ± 0,32 ¹	1,82 ± 0,23 ¹
к Dsg-1	1,2 ± 0,08	23,8 ± 1,79 ¹	39,4 ± 2,12 ^{1,2}
к Dsg-3	0,7 ± 0,06	42,0 ± 3,54 ¹	58,2 ± 4,17 ^{1,2}

Примечание: 1 – значения, (P<0,05) в сравнении с донорами, 2 – значения, (P<0,05) в сравнении с больными с впервые выявленной ИАП

При рецидиве заболевания выявлены более высокие значения всех показателей аутоиммунной деструкции по сравнению с контролем: ААТ к н-ДНК – в 2,1 раза, ААТ к д-ДНК – 2,2 раза, ААТ к Dsg1 – в 32,8 раза и к Dsg3 – в 83,1 раза. При этом содержание ААТ к антигенам н-ДНК, Dsg1 и Dsg3 в сыворотке крови было выше на 80%, 66% и 39%, по сравнению с лицами, у которых ИАП выявлена впервые (P<0,05).

Таблица 2

Динамика показателей аутоиммунной активности сыворотки крови у больных ИАП на фоне ТТ

	Группы исследования					
	Впервые выявленная ИАП			Рецидив ИАП		
	При поступл.	На пике горм. терап.	При выписке	При поступл.	На пике горм. терап.	При выписке
ААТ к н-ДНК, усл.ед	1,53 ± 0,21 ¹	2,13 ± 0,18 ^{1,3}	1,26 ± 0,17 ¹	2,76 ± 0,22 ^{1,2}	2,97 ± 0,24 ^{1,2}	2,24 ± 0,19 ^{1,2,3,4}
ААТ к д-ДНК, усл.ед	1,51 ± 0,32 ¹	1,28 ± 0,17 ¹	1,06 ± 0,09 ^{1,3,4}	1,82 ± 0,23 ¹	1,76 ± 0,21 ^{1,2}	1,94 ± 0,20 ^{1,2}
ААТ к Dsg-1, Ед	33,8 ± 1,79 ¹	29,1 ± 3,13 ¹	24,7 ± 2,11 ^{1,3,4}	39,4 ± 2,12 ^{1,2}	38,9 ± 4,11	41,1 ± 4,52 ^{1,2}
ААТ к Dsg-3, Ед	42,0 ± 3,54 ¹	38,2 ± 4,10 ¹	34,4 ± 2,96 ^{1,3}	58,2 ± 4,17 ^{1,2}	54,5 ± 5,88	58,7 ± 6,16 ^{1,2}

1 – значения, достоверно отличающиеся от таковых у доноров, 2 – значения, достоверно отличающиеся от больных с впервые выявленной ИАП; 3 – значения, достоверно отличающиеся от исходных, 4 – значения, достоверно отличающиеся от таковых на пике гормональной терапии.

У больных с впервые выявленной ИАП имеется присутствие выраженного аутоиммунного компонента патологического процесса. Повышение антител к антигенам десмоглеинов 1 и 3 говорит о том, что в основе этого дерматоза лежит органоспецифический аутоиммунный механизм, т.е. идет образование антител к собственным белкам кожи. Приобретение аутоантителенных свойств у десмоглеинов может происходить либо по гаптенному механизму, либо по механизму «перекрестно реагирующих антигенов» [5]. Учитывая давность заболевания, становится понятным более высокий уровень ААТ к данным гликопротеинам у больных ИАП с рецидивом заболевания. Это может свидетельствовать о большей выраженности акантолиза у этой группы больных. Проявлением аутоиммунного процесса является рост содержания ААТ к антигенам н-ДНК, к д-ДНК у больных обеих групп, что может говорить о присоединении органоспецифического аутоиммунного механизма уже в дебюте заболевания. По

мере прогрессирования ИАП этот компонент усиливается, что подтверждают высокие значения ААТ к антигенам н-ДНК у лиц с рецидивом заболевания. Применение глюкокортикоидов, оказывая иммуносупрессирующий эффект, обеспечивает клиническое улучшение у больных ИАП. Активность аутоиммунного компонента данного дерматоза не снижается, а растет (табл.2).

У больных с впервые выявленной ИАП на пике гормональной терапии были выявлены высокие, по сравнению с контролем, уровни антител к антигенам н-ДНК, д-ДНК, ААТ к антигенам Dsg1 и Dsg3 в сыворотке крови в 2,2; 2,4; 24 и 42 раза соответственно (для всех изменений P<0,05). При этом содержание ААТ к н-ДНК в крови у больных в этот период достоверно на 39% выше такового, определенного при поступлении в стационар. Это связано с тем что, глюкокортикоиды обладают явным катаболическим влиянием на иммунную систему, соединительную и костную ткани. В пользу этого говорят показатели аутоиммунной деструкции у лиц этой группы, определенные на пике гормональной терапии: высокие по сравнению с контролем уровни ААТ к антигенам н-ДНК, д-ДНК, Dsg-1, Dsg-3. Содержание антител к антигенам н-ДНК было выше, чем при поступлении в стационар. Это отражает замедление развития аутоиммунного компонента акантолиза и распад акантолитических клеток [6]. Выявлен рост уровня ААТ к антигенам н-ДНК, д-ДНК, к антигенам Dsg-1 и Dsg-3 на 34%, 96%, в 20,6 и 49,1 раза соответственно (P<0,05). При этом содержание ААТ к антигенам д-ДНК было на 30%, к антигенам Dsg1 – на 27% и к антигенам Dsg3 – 18% ниже показателей этих же больных при поступлении (для всех значений P<0,05).

У больных с рецидивом заболевания на пике гормональной терапии были обнаружены более высокие значения антител к антигенам н-ДНК и д-ДНК, а также уровня ААТ к Dsg-1, Dsg-3, превышающие контрольные значения на 44%, в 2,1; 32 и 61 раза соответственно. При этом количество антител к антигенам н-ДНК и д-ДНК, аутоантител к Dsg-1, Dsg-3 было выше на 39%, 38%, 34% и 43% в сравнении с таковыми у больных с впервые выявленной ИАП (P<0,05). В качестве антигенов у больных с рецидивом ИАП на пике гормональной терапии могут служить н-ДНК, д-ДНК, Dsg-1, Dsg-3, содержание которых превышает не только контрольные значения, но и показатели, определенные у больных с впервые выявленной ИАП на пике гормональной терапии. Повышение уровня аутоантител к перечисленным антигенам скорее всего, связано с давностью заболевания и длительностью гормональной терапии, которая повышает степень деструкции как акантолитических, так и нормальных кератоцитов [7]. При выписке из стационара у больных этой группы были отмечены более высокие значения антител к антигенам н-ДНК и д-ДНК, ААТ к антигенам Dsg-1, Dsg-3 в 2,3; 3,6; 34,3 и 83,9 раза превышающие таковые у доноров, а также на 78%, 83%, 66% и 71% значения, определенные у больных с впервые выявленной ИАП. При этом только содержание ААТ к н-ДНК было достоверно (на 19% и 25%) ниже, чем у этих же больных при поступлении в стационар и на пике гормональной терапии. При выписке из стационара у больных ИАП обеих групп выявлено снижение по сравнению со значениями при поступлении содержания антител к антигенам д-ДНК, Dsg-1 и Dsg-3 в сыворотке крови, причем выраженного больше у больных с впервые выявленным ИАП. У лиц с рецидивом заболевания к концу лечения имелось более высокое содержание в сыворотке крови антител к антигенам н-ДНК, д-ДНК, Dsg-1, Dsg-3 по сравнению с контрольными значениями и показателями больных с впервые выявленной ИАП, что расценивается, как адаптация иммунной системы к длительной гормонотерапии.

Выводы. Проведение традиционной терапии кортикостероидными гормонами больным с ИАП приводит к снижению активности аутоиммунных и деструктивных процессов в коже и слизистых оболочках, связыванию аутоантител кератоцитов, но они превышают нормальные показатели.

Литература

1. Korman N.J. // Dermatol. Clin. – 1990. – Vol. 8. – P. 689–700.
2. Nishikawa T. // Arch. Dermatol. – 1999. – № 2. – P.143–148.
3. Amagai M. // Brit. J. of Dermatol. – 2000. – № 2. – P.237–239.
4. Bystryjn J.C. et al. // Arch. Dermatol. – 2002. – №9. – P.1252.
5. Herli M., Veldman C. // Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol. – 2001. – Vol. 14, № 6. – P.408–418.
6. Schmidt E. et al. // Hautarzt. – 2000. – № 5. – P.309–318.
7. Ohata Y. et al. // J. Dermatol. Sci. – 2001. – №1. – P.64–71.

УДК 612.17:796(612/1/2)

ДИНАМИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ В ГОДИЧНОМ ЦИКЛЕ ПОДГОТОВКИ

Ю.А. ПОЛАТАЙКО

В своей основе спортивная тренировка представляет собой процесс использования специально подобранных тренировочных воздействий двигательной направленности для достижения необходимого состояния организма спортсмена. Такое положение является актуальным для циклических видов спорта с проявлением выносливости, в которых объемы и интенсивность тренировочных и соревновательных нагрузок достигли своего максимально допустимого предела [4]. Их бессистемное использование без учета последствий может негативно отражаться на процессе адаптации организма спортсменов в годичном цикле подготовки, что в итоге не дает им в полной степени реализовывать свои возможности в условиях соревнований. Понимание физиологических механизмов адаптации квалифицированных спортсменов к выполняемым нагрузкам на основе исследования физиологической реактивности ведущей для проявления выносливости системы дыхания, основывается на понимании нейрогуморальных механизмов изменений реактивности в годичном цикле подготовки. Актуальность такого подхода открывает возможности для количественного определения характера воздействий нагрузки на организм и на достигнутый тренировочный эффект [3].

Гиперкапническая стимуляция системы дыхания, опосредованная хеморецепторами является основным механизмом, устанавливающим соответствие легочной вентиляции интенсивности метаболических процессов в организме. Чувствительность человека к гиперкапническим и гипоксическим сдвигам дыхательного гомеостазиса отображает общую физиологическую реактивность организма, скорость и уровень соответствующей реакции функциональных систем на действие раздражителей различного характера. Степень реактивности функциональных систем, независимо от типа раздражителя, тесно связана с величиной вентиляторного ответа на гиперкапнический стимул и, в меньшей мере, – с вентиляторным ответом на действие гипоксического стимула [2, 3]. Одним из основных регуляторов дыхательной системы выступает CO_2 – H^+ -стимул и потому влияние многих факторов, стимулирующих дыхание у человека, может быть описано изменением соответствующей реакции кардиореспираторной системы на CO_2 – H^+ -стимул [1, 5].

Цель – изучить реакции кардиореспираторной системы на гиперкапнические и гипоксические сдвиги дыхательного гомеостаза у спортсменов в процессе годичной подготовки.

Обследование спортсменов (56 пловцов и 49 легкоатлетов) с высоким уровнем спортивной квалификации (КМС–МС) в пределах годичного макроцикла подготовки проводилось в 4 этапа: 1-й этап – переходный период (сентябрь–октябрь); 2-й этап – начало подготовительного периода (декабрь–январь); 3-й этап – конец подготовительного периода (март–апрель); 4-й этап – начало соревновательного периода (май–июнь). От рационального построения тренировок при подготовке зависит результат выступления спортсмена на соревнованиях сезона.

Результаты обследований пловцов и легкоатлетов высокой квалификации подтверждают, что происходящие в процессе подготовки изменения реактивных свойств ведущих для проявления специальной работоспособности систем связаны с изменением чувствительности реакций к адекватным для системы дыхания нейрогуморальным раздражителям. Это дает основу для определения количественных критериев оптимизации процесса адаптации при исследовании взаимосвязи изменений чувствительности реакций системы к сдвигам дыхательного гомеостаза с проявлением функциональных возможностей организма в процессе напряженной мышечной деятельности. Мерой адаптации в этом случае является диапазон количественных изменений показателей и их границы, пределы которых отражают качественные изменения функциональных приспособлений организма.

Выявлен ряд достоверных изменений (в течение годичной подготовки) чувствительности и устойчивости реакций системы дыхания спортсменов на гипоксический и гиперкапнический стимулы, что является итогом длительного накопительного эффекта тренировочных нагрузок разной направленности.

Анализ реакции кардиореспираторной системы в условиях действия прогрессирующей гиперкапнической (CO_2 – H^+) и гипоксической стимуляции позволил выявить индивидуальные различия среди спортсменов. В начале соревновательного периода, когда спортсмены демонстрировали наиболее высокий уровень подготовленности, происходит снижение вариативности

большинства показателей реактивности системы дыхания. Высшая тренированность спортсменов характеризуется снижением общей производительности дыхательных реакций на гиперкапнический и гипоксический стимулы, о чем свидетельствуют величины показателей и характер изменений их зависимости между собой. Наиболее выраженная реакция кардиореспираторной системы на гиперкапнический стимул была в группе легкоатлетов, у которых «коэффициент усиления» реакции, т.е. ее увеличение по приросту легочной вентиляции при приросте $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ ($\Delta\text{МОД}/\Delta\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$) на 1 мм рт. ст. в начале соревновательного периода составлял $1,97 \pm 0,13$ л/мин/мм рт. ст. а в группе пловцов – $(1,51 \pm 0,11$ л/мин/мм рт. ст., $p < 0,05$). В переходный период – соответственно $2,29 \pm 0,14$ л / мин / мм рт. ст. и $1,86 \pm 0,13$ л / мин / мм рт. ст.

Чувствительность вентиляторной реакции на гипоксический стимул, отражающий прирост легочной вентиляции на 1% снижения насыщения артериальной крови O_2 ($\Delta\text{МОД}/\Delta\text{P}_\text{A}\text{O}_2$), у легкоатлетов составила $0,52 \pm 0,03$ л/мин/%, а у пловцов – $0,39 \pm 0,02$ л/мин/% ($p < 0,001$). В переходный период – соответственно $0,64 \pm 0,04$ л/мин/% и $0,53 \pm 0,03$ л/мин/мм рт. ст. У пловцов в начале соревновательного периода чувствительность циркуляторной реакции на гипоксический стимул ($\Delta\text{ЧСС}/\Delta\text{SaO}_2$) равнялась $1,18 \pm 0,04$ уд/мин/% и у легкоатлетов $1,32 \pm 0,03$ уд/мин/%, а на гиперкапнический ($\Delta\text{ЧСС}/\Delta\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$) – соответственно $0,88 \pm 0,02$ и $0,64 \pm 0,01$ уд/мин/мм рт. ст.

Достижение максимальных функциональных возможностей дыхательной системы при этом тесным образом связано именно с такими проявлениями реакций у спортсменов. Их особенности отражают степень напряженности и характер направленности процесса подготовки и связаны с ростом работоспособности спортсменов и функциональных возможностей системы дыхания в начале соревновательного, по сравнению с переходным периодом. При этом у пловцов выявлена более сниженная общая производительность дыхательных реакций на гиперкапнический и гипоксический стимулы, чем у легкоатлетов.

При долговременных тренировочных воздействиях в процессе годичного цикла подготовки квалифицированных спортсменов идет явное изменение реактивности системы дыхания под действием адекватных для нее стимулов, что выражается в снижении чувствительности реакций при высоких степенях адаптации. Это отражает повышение пределов устойчивости регуляции функции дыхания при напряженной мышечной деятельности и формирует условия для ее совершенствования, связанного с видом физических нагрузок и условий их выполнения.

Литература

1. Агаджанян Н.А. и др. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. – Астрахань – М., 2001.
2. Березовский В.А., Серебровская Т.В. // Физиол. ж. – 1987. – Т.33, №3. – С.12–18.
3. Мищенко В.С. Функциональные возможности спортсменов. – Киев: Здоровья, 1990.
4. Платонов В.Н. Общая теория подготовки спортсменов олимпийского спорта. – Киев: Олимпийская литература, 1997.
5. Kelley M.A. et al. // Resp. Physiol. – 1984. – Vol. 55. – P. 393.

УДК 612.821; 616-072.8

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ БИОУПРАВЛЕНИЯ ПРИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИЗАДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ

А.Т. БЫКОВ, Я.А. ПИТЕРСКАЯ, Р.Ю. ПОДДУБНАЯ*

В основу технологии биоуправления респираторной синусовой аритмией положен эффект, основанный на колебаниях частоты сердечных сокращений с периодом, равным периоду дыхания. В ходе сеансов биологической обратной связи пациента обучают диафрагмально-релаксационному типу дыхания, обеспечивая синхронизацию дыхательного и сердечного ритмов на фоне снижения частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, что позволяет увеличить резервные возможности кардиореспираторной системы и оптимизировать ассоциативные вегетативные связи между водителями ритмов сердца и легких.

* Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского, Сочи

Цель – оценка эффективности биоуправления респираторной синусовой аритмией для коррекции кардиореспираторного сопряжения при психофизиологической дизадаптации.

В исследование включен 121 пациент. Лица, получившие в сочетании с санаторно-курортным лечением коррекцию психо-эмоционального состояния методом биологической обратной связи, составили основную группу (ОГ – 74 человека), пациенты, получившие только общепринятое санаторное лечение – контрольную группу (КГ – 47 человек). Всем больным ОГ и КГ до и после курса лечения проводилось психологическое (определения уровня тревоги по шкале Ж.Тейлор и показателя нейротизма по тесту Айзенка) и психофизиологическое обследование (оценка ср. времени простой и сложной сенсомоторной реакции) и кардиоинтервалография (на аппаратном комплексе «Варикард»).

Оценка показателей психологического статуса. В ходе исследования нами применялся опросник оперативного определения уровня тревоги (Ж.Тейлор) в модификации Т.А.Немчинова, который предназначен для измерения уровня тревожности и качественные особенности проявления тревоги. Исследования уровня тревоги достоверно показали, что на фоне сеансов биоуправления имеет место статистически достоверное снижение уровня тревоги (от $29,3 \pm 9,6$ до $13,11 \pm 7,7$, $p < 0,05$), что позволяет говорить о нормализации психо-эмоционального состояния, тогда как динамика показателей в КГ была незначительной (от $26,35 \pm 11,1$ до $21,57 \pm 12,3$, $p < 0,01$). Статистически достоверные изменения показателей нейротизма в ОГ указывают на стабилизацию психо-эмоционального состояния (от $17,9 \pm 2,7$ до $7,5 \pm 1,5$; $p < 0,05$), что отражает сохранение организованного поведения, ситуативной целенаправленности в обычных и стрессовых ситуациях и говорит о позитивных сдвигах в психоэмоциональном состоянии, тогда как в КГ на фоне лишь санаторно-курортного лечения имела место незначительная тенденция к указанным изменениям (от $15,5 \pm 3,9$ до $11,3 \pm 2,3$; $p < 0,05$).

Оценка показателей психофизиологического статуса велась на основе анализа уровня и стабильности сенсомоторных реакций в ответ на световые раздражители. Статистически достоверные изменения показателей ср. времени реагирования простой и сложной сенсомоторной реакции (от $323,2 \pm 64,1$ до $269,94 \pm 58,4$ ($p < 0,01$) и от $513,57 \pm 118,6$ до $468,32 \pm 78,4$ ($p < 0,05$) соответственно) показывают, что на фоне коррекции кардиореспираторного десинхронизма идет оптимизация функционального состояния, обеспечение адекватного уровня активации, нормализация скорости восприятия и переработки информации на всех этапах рецепторного пути с формированием и реализацией моторного ответа. В КГ – лишь достоверная тенденция к этим изменениям.

Оценка вегетативного статуса. При анализе динамики показателей кардиоинтервалограммы в ОГ выявлено статистически достоверное изменение активности регуляторных систем (ПАРС) от $4,5 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), снижение индекса напряжения от $375,1 \pm 61,2$ до $250,6 \pm 39,1$ ($p < 0,05$) и позитивные изменения среднеквадратичного отклонения (СКО) от $31,5 \pm 2,5$ до $34,9 \pm 4,4$ ($p < 0,05$), что указывает на усиление автономной регуляции и снижение исходно повышенного симпатического тонуса, на тенденцию к нормализации активности вазомоторного центра, регулирующего сосудистый тонус (уменьшение мощности спектра медленных волн 1-го порядка (LF) с $44,6 \pm 3,0$ до $37,4 \pm 1,9$ ($p < 0,05$)). В КГ статистически достоверных изменений нет.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать внедрение технологии биоуправления в комплекс традиционного санаторно-курортного лечения.

продолжительности жизни. Она составляет у мужчин 57,3 года, у женщин – 71,1 года. В структуре смертности от ССЗ в России около 90% случаев приходится на ишемическую болезнь (ИБС) и мозговой инсульт [1–2]. Примерно у трети больных ИБС имеются тревожные или депрессивные расстройства. 90% больных ИБС имеют сопутствующую патологию позвоночника в виде остеохондроза различных его отделов [2], а по нашим данным – 100% [3–4]. Это связано с наличием в патогенезе заболеваний позвоночника и сердца общих патогенетических механизмов, реализуемых в виде болевого синдрома различной длительности и локализации. Имеется общность этиологических факторов патологии опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы, т.к. установлена связь хронических мышечно-скелетных болезней с факторами риска – стрессом, ожирением, снижением физической активности и курением [2, 5]. Наиболее распространены среди ССЗ вегето-сосудистая дистония (ВСД) и гипертоническая болезнь (ГБ), или эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), ведущая к инфарктам и инсультам, провоцируя мигрень, бессонницу, аритмии, ослабление памяти и т.д.

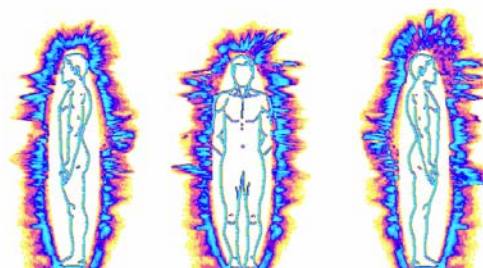


Рис. 1а

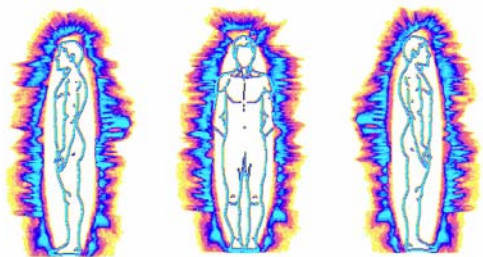


Рис. 1б

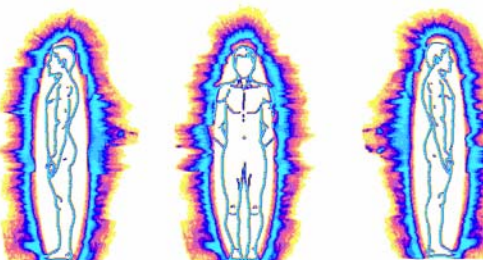


Рис. 1в

Рис. 1. ГРВ-граммы больного К. (пример №1): а – до лечения, б – после лечения в санатории, в – после лечения ФЛФ

Лечение ГБ сводится к мероприятиям, направленным на снижение уровня артериального давления (АД), и основано на применении синтетических химических веществ, оказывающих кратковременное мочегонное, сосудорасширяющее, успокаивающее действие, блокирующее проведение нервных импульсов, но имеющих опасные для организма побочные эффекты.

Спазм артериол вызван сокращением мышечного слоя стенок артерий, которое регулируется симпатическими нервными волокнами посредством нервных импульсов, поступающих из головного мозга.

УДК 616.12-008.331.1

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

В.Г. КУПЕЕВ*, Е.В. КУПЕЕВА**

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) широко распространены, относятся к прогностически неблагоприятным и лидируют среди причин инвалидизации и смерти в ряде стран мира. Россия в списке этих стран занимает первое место и находится на одном из последних мест в мире по средней ожидаемой

* Центр восстановительной медицины, институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, г. Владикавказ, Россия
 ** Северо-Осетинская госмедикадемия, г. Владикавказ, Россия

Самые мелкие артерии (артериолы) играют особую роль в регуляции АД, при их расширении уменьшается сопротивление сосудов и снижается АД, сильное сокращение АД ведет к АГ. Спазм артериальной сети ведет к ишемии и гипоксии внутренних органов и головного мозга. Длительная его ишемия ведет к перевозбуждению нервной системы, одним из результатов которого является еще большее повышение АД, как компенсаторной реакции. Сужая артериолы мозга и повышая АД, мозг предохраняет себя от длительной гипоксии и её последствий в виде инсульта. Терапия ГБ гипотензивными средствами, β -блокаторами, диуретиками, сосудорасширяющими средствами и т.д., снижает АД и усугубляет имеющуюся гипоксию мозга и в сочетании с побочными действиями.

У здоровых людей в состоянии покоя концентрация CO_2 в артериальной крови 6–6,4%, у больных ГБ содержание CO_2 снижается до 3,6–4,5%, что является причиной постоянного спазма микрососудов [1], гипоксии и ишемии мозга.

Цель – разработка лечебной технологии, направленной на выявление и устранение причин гипоксии мозга и подъема АД.

Материалы и методы. За период с 2000–2004 гг. в Центре восстановительной медицины г. Владикавказа прошли обследование и лечение 3327 пациентов, страдающих повышением АД. Диагнозы направляющих ЛПУ: ГБ, вторичная симптоматическая гипертензия, ВСД. Из них мужчин – 1491, женщин – 1836 в возрасте от 17 до 92 лет. Из них у 383 человек отмечалась стойкое повышение АД, трудно поддающееся лечению медикаментами, у 417 – в анамнезе осложнения типа острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и острого инфаркта миокарда. Все пациенты ранее получали медикаментозную терапию в условиях стационара и поликлиники, а 830 человек имели группу инвалидности. Перед началом лечения всем пациентам проводилось базовое обследование (БО), включающее в себя помимо общепринятых методов компьютерную термографию, иридодиагностику, газоразрядную визуализацию (ГРВ), электропунктурную диагностику, дающие возможность наблюдения экстероцептивных зон всего организма («в одном поле»), выявить локализацию патологического процесса, его стадию, определить, какие органы вовлечены в патологический процесс. БО быстро регистрирует функциональные изменения, что позволяет контролировать рациональность и эффективность проводимого лечения, оставаясь при этом совершенно безвредным и неинвазивным.

Основываясь на данных БО и других дополнительных методов обследования, составляется индивидуальная схема лечения пациента, неотъемлемой частью которой является коррекция патологии позвоночника, устранение компрессии корешков межпозвоночных нервов, восстановление кровоснабжения и трофики структур головного мозга и активация систем адаптации организма. Одновременно устанавливается динамическое равновесие между синтоксическими и кататоксическими программами адаптации. Это достигается использованием разработанной нами медицинской технологии фитолазерофореза (ФЛФ).

Результаты. Установлено, что у всех пациентов в 100% случаев отмечались сопутствующие заболевания других органов и систем: патология позвоночника – 100%; патология желудочно-кишечного тракта – 100%; патология нервной системы – 100%; патология верхних дыхательных путей и легких – 49,3%; патология эндокринной системы – 69%; патология мочеполовой системы – 30,6%. Такое сочетание объяснимо общностью механизмов развития, сущность которых в нарушении адекватного кровотока в этих системах из-за микроциркуляторных нарушений и нарушения кардиореспираторного паттерна.

Лечение велось по оригинальной авторской методике. В результате лечения добивались снятия перевозбуждения в ЦНС, устраняя гипоксию и ишемию головного мозга. Часто причиной гипоксии был спазм сосудов головного мозга, вызванный экзогенным или эндогенным агентом (нервный стресс, травма, заболевание и т.д.) и поддерживаемый компрессией корешков межпозвоночных нервов при шейно-грудном остеохондрозе, сколиозе, кривом шее. Длительная компрессия корешков межпозвоночных дисков вела к стойкому спазму мозговых сосудов с последующим укорочением и снижением эластичности мышечно-связочного аппарата шейного отдела позвоночника, что усиливало сужение сосудистого русла. Методом ФЛФ в места компрессии корешков и в области спазмированных мышц вводятся препараты «Ботокс», «Карипазим» или «Лекозим», оказывающие миорелаксирующее и рассасывающее действие. На фоне перорального приема фитопрепаратов по биологически активным точкам и зонам наносятся фитоекстракты, затем эти точки и зоны облучаются низкоинтенсивным лазерным излучением заданных параметров.

Основываясь на экспериментальных данных, отражающих механизм действия низкоэнергетического лазерного излучения (НЛИ) [6], мы пошли по пути потенцирования его сочетанием со спазмолитическим, седативным, противовоспалительным, липолитическим, иммуно- и гормоностимулирующим, мочегонным действием таких лекарственных растений, как валериана, пустырник, омела белая, полевой хвощ, шиповник, грецкий орех, толокнянка, каштан, спорыш. А такое растение, как донник лекарственный за счет содержания кумарина оказывает тромболитическое действие, улучшает реологию и микроциркуляцию крови, а также укрепляет и восстанавливает эндотелий кровеносных сосудов, препятствует образованию тромбов. Кумарин, содержащийся в доннике, увеличивает количество лейкоцитов, в основном гранулоцитов, меньше – лимфоцитов, обеспечивая иммуностимулирующий эффект. Донник в сочетании с одуванчиком лекарственным и подорожником большим способствует рассасыванию атеросклеротических бляшек в артериях и аорте (т.к. здоровые клетки эндотелия не пропитываются холестерином), предупреждает развитие атеросклероза, усиливает сократительную функцию миокарда, улучшая микроциркуляцию. Предупреждает развитие мозговой гипертензии. Доказано противосудорожное и успокаивающее действие донника на ЦНС при подкожном введении [7–9]. В результате лечения снижается спазм сосудов местного генеза (за счет сдавливания корешков межпозвоночных нервов) и спазм центрального происхождения (снятие перевозбуждения на уровне сосудодвигательного центра в мозге). Устраняется причина учащенного и поверхностного дыхания, что ведет к нормализации уровня CO_2 в крови.

Снятие сосудистого спазма и нормализации уровня АД способствуют правильно подобранные параметры НЛИ, точки акупунктуры при лазеротерапии, фитоекстракты и комплексы ЛФК, включенные в разработанную нами медицинскую технологию. Вызываемое в процессе лечения расширение сосудов периферической сосудистой сети способствует мягкому снижению АД и нормализации кровоснабжения органов и систем.

Пример №1. Больной К., 41 год. Обратился с жалобами на плохое самочувствие, головную боль, головокружение, повышенное давление 220/120 мм.рт.ст. Проводимое амбулаторное лечение медикаментами в течение 10 дней эффекта не дало. При обследовании (рис.1а), выявлены признаки распространенного остеохондроза с компрессией корешков межпозвоночных нервов в шейном, грудном и поясничном отделах, нарушение кровоснабжения структур головного мозга, конечностей, органов грудной клетки и брюшной полости. На ГРВ стойкие функциональные нарушения в зонах головного мозга, позвоночника, органов мочеполовой и эндокринной систем. Получал интенсивное амбулаторное лечение в поликлинике в течение 3-х недель. Затем 17 дней лечился в стационаре кардиологического отделения. Удалось снизить АД до 160/100 мм.рт.ст., но при отмене препаратов АД вновь поднималось до 190/110–210/120 мм.рт.ст. При повторном обследовании на ГРВ незначительные положительные изменения. Остается разрыв ауры в зоне головного мозга, свидетельствующий о нарушении регулирующих функций ЦНС (рис.1б). Проведен ФЛФ с воздействием на зоны выявленной патологии. Уже на 2–3 день отмечено снижение АД, которое стабилизировалось к 8-9 дню лечения на уровне 130/80 мм.рт.ст. без приема медикаментов. Через 10 дней после окончания лечения сделано контрольное обследование (рис. 1в на 3 стр. обложки), на котором выявлено восстановление целостности ауры в области головы. При контрольном осмотре через 3 месяца жалоб нет, АД – 130/80–70 мм.рт.ст. Лечение не получает.

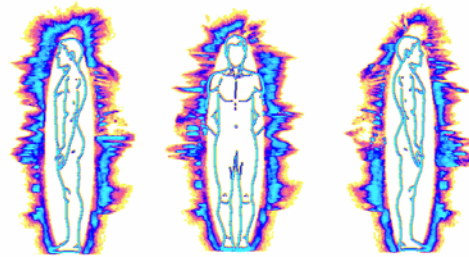


Рис. 2. ГРВ-граммы больного В. до лечения ФЛФ

Пример № 2. Больной В. 45 лет. Страдает гипертонической болезнью в течение 9 лет. Два года назад перенес ишемический инсульт. Последний год, несмотря на постоянное амбулаторное и стационарное лечение, АД держится на уровне 180–230/120–150 мм.рт.ст. Имеет 2-ю группу инвалидности. С трудом передвига-

ется по дому, нуждается в постоянном постороннем уходе. Жалобы на слабость, головные боли, головокружение, шум в ушах, неустойчивую походку. После изучения ГРВ-грамм (рис. 2), проведено 2 десятидневных курса лечения методом ФЛФ с 2-недельными перерывами. После 2-го курса АД стабилизировалось на уровне 150/90 мм рт. ст. Ходит в день до 7–8 км. На контрольном осмотре (рис. 3 на 3 стр. обложки) жалоб нет. На процедуры добирается самостоятельно, по дому все делает сам, начал заниматься приусадебным участком. Даны рекомендации.

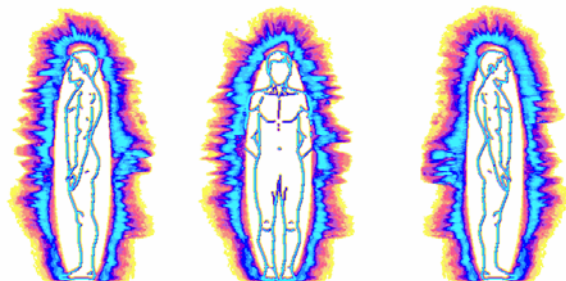


Рис. 3. ГРВ-граммы больного В. после лечения ФЛФ

В результате лечения удается добиться быстрого и стойкого снижения АД до нормального для данного больного уровня без осложнений. Даются рекомендации: рациональное питание, режим труда и отдыха, систематические занятия физкультурой и лечебной гимнастикой, правильное дыхание.

Наши бывшие пациенты, которые в течение 20–25 лет лечились по поводу ГВ, а последние 6–7 лет после лечения методом ФЛФ обходятся без лекарств и ведут активный образ жизни.

Литература

1. Мишустин Ю.Н. Выход из тупика. Ошибки медицины исправляет физиология. – Самара: Самарский Дом печати, 2004.
2. Агаджанян Н.А. и др. // Кардиология 2002: Мат-лы 4-го Рос. науч. форума «Традиции российской кардиологии XXI века» и 3-я Всерос. Нпк: Артериальная гипертензия в ряду других сердечно-сосудистых факторов риска. – М.: Авианздат, 2001. – С. 7
3. Купеев В.Г. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов: Автореф. дис... д.м.н. – Тула, 2003. – 38 с.
4. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем / Под ред. А.А.Хадарцева. – Тула: Тульский полиграфист, 2003. – 172 с.
5. Агаджанян Н.А. и др. Физиологическая роль углекислоты и работоспособность человека. – М. – Астрахань – Нальчик: АГМА, 1995. – 188 с.
6. Бриль Г.Е. Молекулярно-клеточные основы терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения. – Саратов, 2000. – 43 с.
7. Бриль А.Г. и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1999. – № 7. – С. 48–50.
8. Бриль Г.Е. и др. // Физ. мед.-на. – 1996. – № 1–2. – С. 39–40.
9. Фитотерапия с основами клинической фармакологии / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Медицина, 1999. – 192 с.

REPARATIVE MEASURES IN THE CASE OF ARTERIAL HYPERTENSION

V.G. KUPEEV, E.V. KUPEEVA

Summary

Using phytolaserophoresis the authors attained fast and stable decrease of arterial hypertension up to the normal level in every particular person without any side effect or complications, which usually took place in the course of medicamentous therapy.

Key words: phytolaserophoresis, medicamentous therapy

УДК 616.233-002; 615.322

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ И ФЕРТИЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК АКТИВАТОРЫ СИНТОКСИЧЕСКИХ ПРОГРАММ АДАПТАЦИИ

В.Н. ДАРМОГРАЙ, Ю.В. КАРАСЕВА, В.Н. МОРОЗОВ, В.И. МОРОЗОВА, Э.М. НАУМОВА, А.А. ХАДАРЦЕВ*

Организм выполняет две основные функции – функцию выживания, которая поддерживается кататоксическими программами адаптации (КПА) и функция репродукции, которая поддерживается синтоксическими программами адаптации (СПА), работающими в реципрокном режиме, т.е. являются синергистами. В организме животных и человека СПА включают фертильные факторы: α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), трофобластический β_1 -гликопротеид (ТБГ) и др., а КПА – плацентарный α_1 -микроглобулин (ПАМГ). Включение КПА происходит при действии раздражителей большой силы [7], сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, с выработкой энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явлениями активации иммуногенеза. Одновременно с активацией КПА запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель происходит ее торможение, направленное на обеспечение дальнейшего функционирования организма. При этом активность КПА начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к разрушению мембранных структур, массивному тромбогенезу и развитию коагулопатии потребления. СПА запускаются активацией холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксина, вырабатываемых в репродуктивных органах (АМГФ, ТБГ) и других фертильных факторов, либо искусственно введенными фитоэкдистероидами. Фертильные факторы необходимы для протекания нормального репродуктивного цикла [6, 8]. Они сдерживают КПА, приводящие к торможению развития беременности. Активация гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы в начальный период стресса по механизму обратной связи приводит к выбросу в кровотоки синтоксина (фертильных факторов), которые через холинореактивные структуры гипоталамуса тормозят энергогенез, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммуносупрессии, сдерживая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и восстанавливая гомеостатические параметры [6–8].

Этим же механизмом объясняется развитие 2-й фазы стресса – *резистентности*, которая зависит от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза – *истощение*, связанная с ослабленной выработкой синтоксина, в частности АМГФ и ТБГ. Модуляцией репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома. Нами получены опытные данные, указывающие на действие фертильных факторов и фитоэкдистероидов, как синтоксина, на уровне гипоталамических структур [12], которые тормозят развитие стрессовой реакции. Вне зависимости от особенностей патогенного фактора (биологической, химической или физической природы, включая травму и оперативное вмешательство), клинические признаки заболеваний определяются изменением психоэмоционального, антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного статусов. Регистрируемые системные структурно-функциональные изменения объединены динамикой взаимосвязанных механизмов по принципу «адаптация – дизадаптация» [5]. Тепловые и холодовые способы балансировки функциональных систем для управления адаптацией имеют биофизико-химическую основу. У растений и насекомых вырабатываются зооэкдистероиды и фитоэкдистероиды, которые можно использовать для коррекции программ адаптации.

Цель – влияние фитоэкдистероидов и фертильных факторов на включение адаптивных программ у животных и человека.

* ТулГУ, медфакультет, РязГУ, фармацевтический факультет, ОКБ, Рязань

Таблица 1

Влияние внутривенного введения фитоэстрогенов (2), АМГФ (3) и ТБГ (4), контроль (1) на состояние вегетативных показателей организма

Параметры	1	2	3	4
Артериальное давление, мм рт.ст.	106±0,58	95,2±1,21*	94,0±1,31	92,0±1,84
Длительность кровотечения, с	69,2±1,18	90,7±2,14*	92,0±2,26	95,0±2,61
Концентрация тромбоцитов, 10 ⁹ /л	472,6±7,81	404,1±17,1*	400,0±15,6	390,0±12,9
Адгезивность тромбоцитов, %	18,2±0,49	12,0±0,84*	12,0±0,57	10,0±0,43
Время свертывания крови, с	135,6±3,32	206,4±10,4*	221,8±5,8*	199,8±3,*
Время рекальцификации, с	41,4±0,85	48,0±1,12*	50,0±1,05	52,0±1,31
КФ, мкмоль/л	10,6±0,10	11,8±0,12*	12,0±0,11	12,5±0,18
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,23±0,01	0,16±0,01*	0,16±0,01	0,14±0,01
ПДФ, нмоль/л	42,4±1,61	97,6±2,95*	105,0±2,45	110±1,86
Концентрация гепарина, Е/л	0,54±0,01	0,83±0,01*	0,87±0,03*	0,86±0,02*
Активность антитромбина-III, %	90,8±0,95	96,1±1,18*	112,6±3,11*	109,5±2,63*
Активность плазмينا, мм ²	10,8±0,53	20,0±1,10*	24,0±1,06*	24,0±1,21*
АМГФ, мкмоль/л	3,9±0,09	2,4±0,21*	1,8±0,17	2,0±0,24*
ПАМФ, мкмоль/л	38,0±2,65	27,0±1,98	22,0±0,12*	25,0±1,63*
Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	1,29±0,02	0,98±0,03*	1,0±0,02	0,90±0,01
МДА, мкмоль/л	0,70±0,02	0,52±0,02*	0,45±0,04*	0,45±0,03*
АОА, %	24,9±0,73	31,0±1,88*	37,5±1,28*	34,0±1,65*
Активность каталазы, мкат/л	12,6±0,38	16,6±0,82*	16,4±0,46*	19,0±0,53*
СЖК, ммоль/л	0,30±0,01	0,49±0,02*	0,38±0,01	0,41±0,02
Концентрация глюкозы, ммоль/л	4,58±0,04	3,90±0,02	3,8±0,01	3,6±0,01
Концентрация лактата, ммоль/л	1,10±0,05	0,84±0,04*	0,85±0,02	0,80±0,03
Концентрация АД, нмоль/л	1,8±0,01	1,4±0,01*	1,3±0,01	1,1±0,01
Концентрация НА, нмоль/л	4,2±0,21	4,1±0,11*	4,0±0,18	3,8±0,15
Концентрация серотонина, мкг/л	0,40±0,01	0,54±0,03*	0,60±0,02	0,66±0,03
Концентрация АХ, нмоль/л	97,4±1,22	156±6,81*	160,0±5,56	172,0±7,12
Концентрация кортизона, нмоль/л	63,2±2,64	52,8±1,26*	48,0±1,54	42,0±1,23
Ig G, мкмоль/л	53,0±1,03	38,1±2,56*	35,4±1,88*	44,3±2,12*
Ig A, мкмоль/л	6,7±0,07	4,0±0,12*	4,5±0,62*	4,4±0,51*
Ig M, мкмоль/л	0,51±0,03	0,68±0,04*	0,76±0,01*	0,74±0,12*
АХ гипоталамуса, нмоль/г	8,3±0,14	5,1±0,07*	5,2±0,18*	5,0±0,32*
НА гипоталамуса, нмоль/г	0,58±0,01	0,74±0,01*	0,70±0,01*	0,87±0,01*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	420,0±12,5	690,0±14,6*	700,0±21,6*	740±31,7*
КАСПА	1,05±0,01	1,90±0,02	2,0±0,03	2,2±0,05
Кол-во особей	40	40	40	40

Примечание: * – достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Объект и методы исследования. Эксперименты проведены на 120 животных, а также изучены результаты клинических

наблюдений у 1286 больных. У опытных особей исследовалось состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови и обмен биологически активных аминов по методикам [1, 3] на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия) с применением реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). Исследовано 120 крыс весом 190–210 г. Вводили в боковой желудочек мозга [12] фитоэстрогенов в дозе 10 мкг/100 г массы тела, синтоксин АМГФ в дозе 2 мкг/100 г и ТБГ в дозе 1 мкг/100 г массы тела в боковой желудочек мозга. Нами выведен коэффициент активности синтоксических программ адаптации (КАСПА) (патент № 2196994 от 20.01.2003 г.), который на крысах рассчитывался так:

$$КАСПА = \frac{A_{AT-III} + A_{АОА} + C_{АХ} + C_{IgM}}{C_{a2-MG} + C_{МДА} + C_{АД} + C_{IgA}}$$

где A_{AT-III} – относительная активность антитромбина III (%), $A_{АОА}$ – относительная антиокислительная активность (АОА) плазмы (%), $C_{АХ}$ – относительная концентрация ацетилхолина в крови (нмоль/л), C_{IgM} – относительная концентрация Ig M в крови, C_{a2-MG} – относительная концентрация АМГФ (мкмоль/л), $C_{МДА}$ – относительная концентрация МДА (мкмоль/л), $C_{АД}$ – концентрация адреналина в крови, C_{IgA} – относительная концентрация Ig A (мкмоль/л). Данные математически обрабатывали, рассчитывали t-критерий Стьюдента по программам для обработки медико-биологических исследований «Statgraphics 2.6» [4].

Результаты исследований. Введение фитоэстрогенов и фертильных факторов (синтоксинов) приводит к активации СПА, улучшению тканевого обмена и микроциркуляции с торможением развития патологического процесса. Экспериментальные данные указывают на действие фитоэстрогенов как синтоксинов на уровне гипоталамических структур (табл. 1).

Введение фитоэстрогенов и фертильных факторов (синтоксинов) в опыте и клинике сопровождается активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с иммуносупрессией, что позволяет организму сопереживать с различного рода раздражителями. Концентрация АХ в структурах подбугорья при введении фитоэстрогенов снижается, а норадреналина повышается, что является показателем включения СПА. На это указывает и резкий рост уровня АХ в крови. Увеличивается КАСПА, активируются антиоксидантные и противосвертывающие механизмы крови. Рост концентрации ГАМК в гипоталамических структурах также является индикатором включения СПА. Очень активные вещества, находящиеся в сперме человека, интравентрикулярное введение которой приводит к росту КАСПА, что соответствует интравентрикулярному введению ТБГ и АМГФ. При нарушении сперматогенеза снижается выработка фертильных факторов, что нарушает адаптивные свойства организма мужчины, приводит к развитию болезни адаптации. У женщин с легкой и средней степенью тяжести климактерического синдрома имеется депрессия антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активация иммунных механизмов с ростом уровня Ig G и А, что характерно для включения КПА, направленных на поддержание энантиостаза из-за сниженной выработки синтоксинов.

При этом регистрируется увеличение концентрации гидроперекисей липидов, МДА с одновременным угнетением общей АОА плазмы с и каталазы. От активации антиоксидантных механизмов зависит и противосвертывающий потенциал крови, который у женщин с климактерическим синдромом снижался. Концентрация гепарина резко снижается у женщин в климактерическом периоде, усугубляясь при климактерическом синдроме. Активность АТ III снижалась с резким повышением коагуляционного потенциала крови. В контроле время свертывания крови составляло 285,0±5,4 с, а у лиц с климактерическим синдромом – 210,0±6,7 с. На повышенную гемокоагуляцию указывало и повышение концентрации растворимого фибрина с 0,30±0,01 до 0,45±0,01 мкмоль/л и снижение активности плазмينا с 10,0±0,54 до 4,0±0,26 мм² и рост концентрации антиплазминов, таких как АМГФ и ПАМФ. Возрастала иммунная активность крови, концентрация естественных киллеров (CD16+) и В-лимфоцитов (CD20+), Т-лимфоцитов (CD3+) и хелперов (CD4+) со снижением концентрации супрессоров (CD8+). Эти данные соответствуют 1-му дню менструального цикла. Исчезает ритмичность смены КПА и СПА с доминированием первых, меняя чувствительность гладкомышечных клеток миоэпителиальной и сосудистой стенки к фертильным факторам и стероидным гормонам. Снижение половых

гормонов и фертильных факторов повышает чувствительность гладкомышечных клеток к эндогенно образующимся катехоламинам. Сбой в выработке фертильных факторов при патологии и климатическом синдроме – основное звено в развитии болезней адаптации – артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сосудистых нарушений конечностей и мозга.

Таблица 2

Концентрация ТБГ в мкг/л (1), кортизона в нмоль/л (2) у крыс с сильной криотравмой (I), с криотравмой на фоне предварительного удаления матки и яичников (II), криотравмы на фоне предварительного введения фитоэкдистероидов (III), криотравмы на фоне предварительного удаления матки и яичников с последующим нанесением криотравмы и лечения фитоэкдистероидами (IV), и криотравмы на фоне предварительного введения эстрогена крысам с удаленной маткой и яичниками (V)

Сроки после нанесения криотравмы	I	II	III	IV	V
Контроль					
1.	21,2±2,84	3,4±0,41*	35,8±2,84*	5,3±0,28*	2,9±0,17*
2.	60,3±3,78	90,7±4,28*	47,8±1,94*	69,1±2,85*	89,6±2,34*
Через 20 мин.					
1.	45,7±1,92*	4,9±0,36	52,4±2,17*	8,2±0,31*	3,2±0,21*
2.	70,1±4,16	93,4±3,21*	42,4±2,94*	75,7±2,12*	91,5±4,91*
Через 2 часа					
1.	87,4±4,13*	7,8±0,45*	79,6±5,16*	12,4±0,67*	7,0±0,42*
2.	75,2±1,83*	102,3±5,91*	50,3±1,85*	76,9±5,24	95,3±7,92*
Через 4 часа					
1.	164,8±9,86*	12,6±0,74*	86,5±1,74*	20,5±1,12	11,2±0,81
2.	76,2±2,66*	104,6±5,29*	67,8±4,25*	70,2±1,72*	105,7±4,67*
Через 1 сут.					
1.	216,2±15,7*	19,3±1,35	146,8±7,62*	32,0±2,16*	18,9±0,94
2.	80,7±3,63*	110,3±4,29*	70,6±3,17*	76,5±1,98*	108,4±5,24*
Через 2 сут.					
1.	210,0±12,8*	10,2±0,44*	164,2±11,8*	41,6±3,18*	11,0±1,26*
2.	85,3±4,28*	112,6±7,23*	78,5±2,14*	80,3±1,57*	112,1±5,62*
Через 5 сут.					
1.	112,2±8,75*	3,2±0,27*	73,3±6,46*	21,4±5,62	4,0±0,23*
2.	78,8±1,84*	110,1±4,69*	70,0±3,15*	78,4±2,21*	105,5±4,72*
Через 10 сут.					
1.	72,2±3,82*	2,0±0,31*	42,7±3,61*	8,7±0,48*	2,4±0,15*
2.	63,4±1,32	97,8±3,21*	64,9±1,91	70,1±1,57*	84,8±3,71*
Число животных	48	48	48	48	48

Примечание: * – достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Наши эксперименты показали, что нанесение сильной криотравмы на тазовые лапки крыс (снижение температуры стоп до $-7,4 \pm 0,06^\circ\text{C}$) сопровождается развитием отморожения 3,5±0,02 степени с мутиляцией конечности на 5–6 сутки наблюдения. Предварительное удаление органов репродуктивной системы (матки и яичников) с последующим нанесением сильной криотравмы сопровождалось развитием отморожения 3,9±0,01 степени с мутиляцией конечностей на 3–4 сутки. При нанесении сильной криотравмы на фоне предварительного введения фитоэкдистероидов, тормозилось развитие крионекротических процессов до 2,3±0,02 степени без явлений мутиляции конечностей. Удаление репродуктивных органов с последующим лечением отморожения сильной степени фитоэкдистероидами снижало степень криотравмы до 2,5±0,01 степени. Предварительное введение женского полового гормона эстрогена особям с удаленными репродуктивными органами не влияло на течение отморожения (3,7±0,02 степени). Данные об изменении концентрации ТБГ и кортизона в динамике криотравмы, представлено в табл. 2.

Нанесение сильной криотравмы, помимо возбуждения гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, ведет к возбуждению гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы, сдерживающей действие глюкокортикоидов. Удаление репродуктивной системы ведет к резкому повреждению криотравмой тканей. Предварительное введение особям с удаленной репродуктивной системой полового гормона эстрогена не способствует торможению некротических процессов при криотравме, а введение фитоэкдистероидов предупреждает развитие крионекрозов, т.е. синтоксинны являются неотъемлемой частью стрессовой реакции.

Были изучены половые гормоны при стрессовой реакции, когда их концентрация снижалась. Кроме включения коры надпочечников в стресс-реакцию (запускающуюся КПА), которая была описана Г. Селье [13], включается и репродуктивная система. Результаты клинических исследований показали, что между активностью СПА и тяжестью патологического процесса имеется обратная корреляционная зависимость. Чем ниже КАСПА, например, при отморожении, тем более выражена степень повреждения. Если у здорового человека этот коэффициент колеблется в пределах 0,95–1,05, то при отморожении конечностей III–IV степени он равен 0,2–0,4, при II степени – 0,5–0,7, а при I степени – 1,1–1,3. Подобные показатели отмечаются и при плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии, инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца и др.

Тяжесть заболевания соответствует степени снижения КАСПА, и чем выше этот коэффициент, тем легче протекает патологический процесс (табл. 3). Лечение нормализует КАСПА. Состояние СПА и КПА при патологических процессах, указывает на дизадаптацию организма с нейродинамической перестройкой вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов, что может быть диагностическим показателем степени нарушения. Понятие о СПА и КПА позволяет оценить системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Эти программы показывают, что со сменой на организменном уровне вегетативного баланса, нейродинамическая перестройка охватывает весь комплекс иерархически организованной адаптивной системы поведения и вегетативного обеспечения функции. Эти изменения возникли в ходе эволюционного приспособления организмов к действию раздражителей и проявляются в трех фазах переходного процесса. В ответ на стрессорное воздействие возникают реакции, связанные с возбуждением адренореактивных и холинореактивных механизмов мозга с доминированием первых, направленных на поддержание изменившихся функций организма. Эта фаза немедленного ответа, в которой достигается уровень регулирования, превышающий окончательный, называемый перерегулированием, что характерно для открытых систем [8, 10–11]. Такой быстрый ответ на действие сильного раздражителя является составной частью адаптивных реакций. Затем наступает фаза стабилизации, зависящая от доминирования СПА, а ее активность – от силы раздражителя. Завершается фаза стабилизации восстановлением гомеостаза при действии слабого или среднего по силе раздражителя за счет доминирования СПА или поддерживает энантиостаз при действии сильного раздражителя за счет доминирования КПА.

Таблица 3

Состояние КАСПА при разных степенях повреждения в хирургической, акушерской и терапевтической патологии

Виды патологии	Контроль	Слабая степень поражения	Сильная степень поражения	После проведенного лечения
Отморожение (n=120)	1,02±0,02	0,65±0,01	0,29±0,02	1,15±0,04
Ожог (n=45)	1,05±0,01	0,60±0,02	0,20±0,03	0,94±0,05
Плацентарная недостаточность (n=340)	1,02±0,03	0,78±0,02	0,45±0,03	1,05±0,02
Артериальная гипертензия (n=138)	1,00±0,01	0,88±0,04	0,69±0,04	1,10±0,03
Сосудистые заболевания конечностей (n=117)	0,98±0,01	0,59±0,02	0,45±0,02	1,02±0,04
ИБС (n=307)	1,01±0,01	0,62±0,01	0,34±0,03	0,98±0,02
Хронические обструктивные болезни легких (n=109)	1,05±0,02	0,79±0,04	0,62±0,04	1,02±0,03

Организм имеет две основные функции – функцию выживания, которую поддерживает КПА, и функцию репродукции, обеспечивающуюся СПА, работающие в реципрокном режиме. Издавна используемые тепловые и холодные влияния имеют универсальную биофизикохимическую основу. При рассмотрении адаптивных реакций в процессе жизнедеятельности теорией

функциональных систем П.К. Анохина [2, 9] биологически активным веществам (синтоксинам и кататоксинам) не отводится практически никакой роли. Формирование адаптивных программ при патологических состояниях в процессе биоэволюции идет путем взаимодействия его частей и усложнения этого взаимодействия в процессе филогенеза в соответствии с требованиями внутренней и внешней среды. Анализ СПА и КПА стимулирует поиск новых фармакологических соединений со свойствами синтоксина или кататоксина, модулирующих программу адаптации. Т.о., предложена принципиально новая гипотеза развития стрессовых реакций с участием антагонистических систем – гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой.

Литература

1. Андреев Г.В. Методы исследования фибринолитической системы крови. – М.: МГУ, 1981. – 132 с.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. – М.: Наука, 1980. – 196 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Нью-диамед-АО, 1999. – 224 с.
4. Григорьев С.Г. и др. Пакет прикладных программ Statgraphics персонального компьютера. – СПб., 1992. – 132 с.
5. Патент № 2119331 от 27.09.98 Средство для лечения ожоговых ран «Витадерм» / Дармограй В.Н., Петров В.К., Ухов Ю.И.
6. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщин: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Тула, 2003. – 42 с.
7. Морозов В.Н. Системные механизмы адаптации при кривоизогнании и способы их коррекции: Автореф. дис... докт. мед. наук. – Тула, 1999. – 45 с.
8. Морозов В.Н. и др. Программы адаптации в эксперименте и клинике. – Тула: ТулГУ, 2003. – 284 с.
9. Судаков К.В. Кибернетические свойства функциональных систем // ВМТ. – 1998. – Т. 5, № 1. – С. 12–19.
10. Тарусов Б.Н. Физико-химические механизмы гомеостаза // Тр. XII съезда физиол. – Л.: Тбилиси, 1975. – Т. 1. – С. 150–151.
11. Управление функциональными системами организма. – Ч.1. / Под ред. А.А.Хадарцева. – Тула: Изд-во ТулГУ, 1999. – 207 с.
12. Albe-Fessard D. et al. Atlas stereotaxique du diencephale du rat blanc. – Paris, 1966. – 52 p.
13. Selye H. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс, 1982.

PHYTOECDISTEROIDS AND FERTILITY FACTORS AS ACTIVATORS OF SYNTOXIC PROGRAMMES OF COPING

V.N. DARMOGRAY, YU.V. KARASYOVA, V.N. MOROZOV, V.I. MOROZOVA, E.M. NAUMOVA, A.A. KHADARTSEV

Summary

The authors suggest in principle q/a new hypothesis concerning development of stress reactions with involvement of antagonistic systems, and namely: hypothalamohypophysial-reproductive and hypothalamohypophysial-adrenal ones.

Key words: phytoecdisteroids and fertility factors

УДК 616-009.624; 616.8-009.624

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКУПУНКТУРНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ С ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ c-fosmRNA И ppENKmRNA

А. С. ЦОГОЕВ*

Исследовалась взаимосвязь между акупунктурной анальгезией, c-fosmRNA и ppENKmRNA в аспекте акупунктурного эффекта на их экспрессию в мышечных перитонеальных макрофагах. Сигналы гибридизации ppENK и c-fos возросли в основной

группе (ОГ) в сравнении с контролем (КГ), имелась позитивная корреляция альтерации между c-fosmRNA и ppENKmRNA

20 BALB/C мышей весом 20–22 г инъецировали перитонеально 1,0 мл стерильного 4% крахмала, растворенного в нормальном физрастворе; после 48 ч их наблюдали в условиях фиксации в течение 15 мин., разделив на 2 группы: ОГ, получившую электроакупунктуру (ЭА – 1,5 В, 5 Гц) в билатеральные точки «Цзусанли» в течение 15 мин, и КГ без ЭА. Сигналы в течение 15 мин., разделив на 2 группы: ОГ, получившую электроакупунктуру (ЭА – 1,5 В, 5 Гц) в билатеральные точки «Цзусанли» в течение 15 мин, и КГ без ЭА.

Порог болевой чувствительности определялся до и после ЭА или фиксации с помощью K⁺-ионофореза. Для сбора и выделения перитонеальных макрофагов каждой мыши вводился 1,0 мл физраствора перитонеально. Генная экспрессия c-fos и ppENK определялась путем *situ* гибридизации [1] и РНК дот блоттинга [2]. 10 мкл суспензии макрофагов в концентрации 1×10⁵ клеток/мл блоттировались на нитроцеллюлозную мембрану (NCM). Высушенные дот образцы, один дот на каждую особь, приготовлены для детекции РНК дот блоттинга. BCIP/NBT (Promega) использован, как субстрат для получения фиолетового цвета. Физраствор был заменителем субстрата и протеолизирован с рибонуклеазой для негативного контроля. Дот блот сигналы сканировали 528 нм волнами на Shimadu TLC сканере и анализировались статистически.

Таблица 1

Сканирование OD X±S сигналов дот блоттинга в макрофагах

	c-fosmRNA	ppENKmRNA
ОГ	9,43±0,38	9,11±1,38
КГ	6,16±0,62	6,34±0,96
p	<0,005	<0,025

Уровень болевого порога перед ЭА был 0,02±0,04, после ЭА – 0,38±0,04 (p<0,01). Сигналы гибридизации окрасились в сине-фиолетовый цвет и локализованы в цитоплазме макрофагов. Сигналы гибридизации ppENK и c-fos возросли в ОГ. Сканированную величину оптической плотности (OD) сигналов c-fos и ppENK РНК дот блоттинга см. в табл. 1. Сигналы дот блоттинга ppENK и c-fos макрофагов были сильнее в ОГ, позитивно коррелировали с ростом уровня болевого порога в ОГ (табл. 2.) Была позитивная корреляция альтерации между c-fosmRNA и ppENKmRNA r=0,53 (p<0,05).

Таблица 2

Корреляция между величиной OD сигнала и степенью анальгезии

Анальгезия c	c-fos	ppENK
r	0,74	0,86
p	<0,005	<0,0005

Интактные клетки при *situ* РНК дот блоттинге и протеин дот блоттинге были использованы для определения c-fosmRNA и ppENKmRNA, все сигналы сканировались с помощью Shimadu TLC сканера для получения сравнительной OD, что облегчает статистический анализ [3–4]. Уровень болевого порога заметно возрос в ОГ, оставшись без изменения в КГ, при этом более выраженная анальгезия наступила у животных № 1, 2, 3, 6, 10. Имелась позитивная корреляция между c-fosmRNA и ppENKmRNA сигналами в макрофагах ОГ, которая так же позитивно коррелировала с анальгетическим эффектом. Экспрессия протоонкогена c-fos достигает пика через 2 ч, ppENK ген инициируется через 4 ч и достигает пика в ЦНС крыс через 48 часов после ЭА [5–6]. В нашем опыте на предметных стеклах и нитроцеллюлозной мембране (NCM) через 4 ч после ЭА, сигналы генной экспрессии c-fos и ppENK в мышечных макрофагах были схожи по интенсивности и выраженнее, чем в КГ. Очищенные натуральные макрофаги легко проявляют уровень ppENKmRNA [7]. Генная экспрессия ppENK может быть стимулирована свежесинтезированной c-fos или фосфолированной CREB (сAMP вызванный элемент), имея отличия в разных тканях и клетках [8]. Генная экспрессия ppENK и экспрессия c-fos происходят в макрофагах одновременно, в отличие от этих процессов в спинном мозге. В нашем же эксперименте экспрессия обоих генов совпала по времени. Позитивная корреляция альтерации между c-fosmRNA и ppENKmRNA макрофагов служит основанием тесной связи c-fos с транскрипцией ppENK.

* Северо-Осетинская медицинская академия, Владикавказ

Литература

1. Wu J., Deng Y. // Zheng Henan Med Univ Press. – 1997. – P. 56.
2. Zheng N. et al. // J. Henan. Med. Univ. – 1997. – № 3. – P. 118.
3. Wu J. // Acup Res. – 1983. – Vol. 2. – P. 81–83.
4. Shi X., et al. // J. Henan. Med. Univ. – № 3. – P. 236–238.
5. Ding Y. et al. // J. Henan Med. Univ. – 1994. – № 1. – P. 27–29.
6. Guo H.F. et al. // Neurosci. Lett. – 1996. – № 3. – P. 163–166.
7. Martin J. et al. // J Neuroscience Res. – 1987. – № 1. – P. 82.
8. Weisinger G. et al. // J. Biol. Chem. – 1992. – № 7. – P. 4508.

УДК 615.84

АЛЬТЕРАЦИЯ MEK-IR И Dyn-IR ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРЫ

А. С. ЦОГОВЕ*

Эффект электроакупунктуры (ЭА) на MEK-IR и Dyn-IR в спинном мозге мыши и перитонеальных макрофагах изучали путем NADPT/NBT гистохимического анализа, РНК дот блоттинга и *situ* гибридизации. Пост MEK-IR в макрофагах меньше, чем Dyn-IR. Альтерация MEK и Dyn в спинном мозге и макрофагах при ЭА показывает влияние на нейроиммунотензию.

20 BALB/C мышам (20–22 г) перитонеально ввели 1,0 мл стерильного 4% крахмала в нормальном физрастворе; после 48 ч их наблюдали в условиях фиксации в течение 15 мин., разделив на 2 группы: основную группу (ОГ) с ЭА (1,5 В, 5 Гц) в билатеральные точки Цзусаньли за 15 мин., и контроль (КГ) без ЭА. Порог болевой чувствительности изучали до и после ЭА или фиксации путем К⁺-ионофореза. Для сбора перитонеальных макрофагов мышам ввели 1,0 мл физраствора перитонеально.

Альтерация уровня болевой порога

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{X}$
КГ	+0.45	+0.6	+0.45	+0.23	+0.35	+0.3	+0.2	+0.3	+0.3	+0.55	+0.38
ОГ	+0.10	+0.2	+0.05	+0.50	-0.25	+0.3	0.0	0.0	+0.1	+0.05	+0.22

Спинной мозг, включая шейный и люмбальный отделы, был выделен и заморожен при –20°C, смешан с 0,1 мл физраствора, как тканевым гомогенизатором, затем суспензия спинного мозга была центрифугирована со скоростью 5000 об/мин при 4°C в течение 20 мин. 10 мкл супернатанта спинного мозга или суспензии макрофагов с концентрацией 1×10⁵ клетки/мл были блоттированы на нитроцеллюлозную мембрану (NCM). Два вида высохших дот проб, один дот для каждого животного, инкубировались с поликлональными анти-MEK (INC) и анти-Dyn (INC) сыворотками (1:1000 – свежее разведение) в течение ночи при температуре 4°C следом за инкубацией со вторым антителом (HRP-меченным стафилококковым протеином А), 1:40 свежеприготовленным раствором при 37°C 60 мин; DAB и H₂O₂ были использованы как субстрат для получения цвета. Физраствор применяли для антител как негативный контроль. Протеин дот блоттинг техника – по [1, 2]. Дот блот сигналы сканированы 528 нм волнами на Shimadu TLC и статистически обработаны.

У особей № 1–3, 5, 10 был более выраженный анальгетический эффект. Уровень болевой порога поднялся в ОГ 0,38±0,04, (p<0.01), в КГ – 0.02±0.03 (p>0.05) (табл.). Величина оптической плотности (OD) протеин дот блоттинга MEK-IR спинного мозга в ОГ была 33,41±3,52, что ниже, чем в КГ – 68.83±7.98, (p<0.01), негативно коррелируя с анальгетическим эффектом (r=–0,60, p<0,05). OD протеин дот блоттинга Dyn-IR спинного мозга в ОГ (37,75±3,54) также была ниже, чем в КГ (65,46±4,42, p<0,05), негативно коррелируя с анальгетическим эффектом (r=–0,60, p<0,05). Разница спинальной MEK-IR в ОГ и КГ была 3,52±0,81, спинальной Dyn-IR – 3,38±0,95 (p<0,0005). Величина OD MEK-IR макрофагов в ОГ равна 65,93±8,81, в КГ – 35,12±5,52 (p<0,025), позитивно коррелируя с анальгетическим эффектом, r=0,66, p<0,025. OD Dyn-IR макрофагов в ОГ – 10,38±1,13, в КГ – 9,33±2,21 (p<0,005), позитивно коррелируя с анальгетическим эффектом (r=0,62, p<0,025). Разница MEK-IR макрофагов в КГ и ОГ была 0,31±0,10, Dyn-IR макрофагов – 1,28±0,46 (p<0,025). Протеин дот блоттинг поддерживает натуральные свойства протеина за счет отсутствия

влияния фиксации и воздействия парафина в процессе подготовки образцов. Протеин дот блоттинг сигналы могут быть легко определены тонкослойным хроматографическим сканером и статистически проанализированы. Известно, что irMEK в спинномозговой жидкости пациентов возрастал на 36,7% после 2 Гц чрезкожной стимуляции, а irDyn повышался на 49% после 100 Гц воздействия. Генная экспрессия препроэнкефалина (ppENK) может быть стимулирована током частотой 2 Гц и 100 Гц; и что экспрессия протоонкогена c-fos в различных отделах головного мозга крыс может быть вызвана или 2 Гц или 100 Гц воздействием. В настоящем исследовании выявлено уменьшение MEK-IR и Dyn-IR в спинном мозге мыши, вызванное стимуляцией частотой 5 Гц, и доказано, что 5 Гц ЭА оказывает большее влияние на мышей, чем на крыс. Уменьшение спинальной irMEK было более значимым, чем спинальной irDyn, что предполагает меньшее высвобождение ir-Dyn, чем ir-MEK из спинного мозга под воздействием 5 Гц у мышей. Выявлена негативная корреляция между уменьшением ir-MEK и ir-Dyn и анальгетическим эффектом. В предыдущих исследованиях рецепторы MEK, LEK возрастали после ЭА [4–5]. В настоящей работе MEK-IR и Dyn-IR возрастали в ОГ в сравнении с КГ в перитонеальных макрофагах, видимо, рецепторы для MEK и Dyn могут увеличиваться под воздействием ЭА. MEK-IR и Dyn-IR включают иммунореактивность рецепторов, связанных с эндогенными лигандами (MEK и Dyn) и цитоплазматическими ir-MEK и ir-Dyn. Возрастание MEK-IR было более значимым, чем Dyn-IR в плазме лиц с болевым синдромом после 2–4 Гц ЭА. Возрастание MEK-IR в макрофагах было меньше, чем Dyn-IR из-за слабого высвобождения из макрофагов irDyn, чем irMEK. MEK и Dyn могут регулировать функции иммунных клеток [3]. Альтерация MEK и Dyn в спинном мозге и макрофагах, вызванная ЭА, подтверждает, что последняя может влиять на нейроиммунотензию.

Таблица

Литература

1. Wu Jinglan, Ding Yi. Practical Protocols of Non-radioactive Molecular Biology Technique. Zhengzhou Henan Publication Press. – 1997. – P. 56–67.
2. Zheng Naigang et al. // J. Henan. Med. Univ. – 1996. – №1. – P. 13–15.
3. Fan S. // Sheng Li Ko Hsueh Chin Chan. – 1987. – №3. – P. 270–280.
4. Zheng N. et al. // World J. Acup-Mox. – 1998. – Vol. 8(4). – P. 35–38.
5. Lee J H, Beitz A J. // Pain. – 1993. – Vol. 52(1). – P. 11–28.

УДК 575.224.234

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКУПНКТУРНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ С ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ iNOSmRNA И iNOS АКТИВНОСТЬЮ

А. С. ЦОГОВЕ*

Известно, что макрофаги являются одним из видов иммунокомпетентных клеток и играют важную роль не только в не- и специфическом иммунитете, но также могут высвобождать биологические медиаторы, включая нейротрансмиттеры и цитокины. Установлено регулирующее влияние электроакупунктуры (ЭА) на генную экспрессию iNOS макрофагов [1]. В настоящей работе изучали взаимосвязь между генной экспрессией iNOS и анальгетическим эффектом. В опыте использовались: NADPT-NBT гистохимический анализ, иммуногистохимический анализ, РНК дот блоттинг, протеин дот блоттинг и *situ* гибридизация.

20 BALB/C мышей весом 20–22 г инъецировали перитонеально 1,0 мл стерильного 4% крахмала, растворенного в нормальном физрастворе; после 48 ч их наблюдали в условиях фиксации в течение 15 мин., разделив на 2 группы: ОГ, получившую электроакупунктуру (ЭА – 1,5 В, 5 Гц) в билатеральные точки «Цзусаньли» в течение 15 мин, и КГ без ЭА.

Порог болевой чувствительности определяли до и после ЭА или фиксации с помощью К⁺-ионофореза. Для сбора перитонеальных макрофагов каждой мыши вводился 1,0 мл физраствора. Генная экспрессия iNOS оценивали методами *situ* гибридизации [2] и РНК дот блоттинга [3]. Путем NADPN-NBT гистохимического анализа и протеин дот блоттинга изучали iNOS активность

* Северо-Осетинская медицинская академия, Владикавказ

* Северо-Осетинская медицинская академия, Владикавказ

[4]. Суспензия макрофагов (10 мкл) в концентрации 1×10^5 клеток/мл блоттингировались на нитроцеллюлозную мембрану (NCM). Высушенные дот образцы (один дот на особь) готовили для детекции РНК и протеин дот блоттинга. Техника протеин дот блоттинга – по [3,4]. Дот блот сигналы сканировали 528 нм волнами на Shimadzu TLC сканере и анализировали статистически.

Величина уровня болевого порога перед ЭА – $0,02 \pm 0,04$, после ЭА – $0,38 \pm 0,04$ ($p < 0,01$). Сигналы гибридизации и iNOS активности окрасились в сине-фиолетовый цвет в цитоплазме макрофагов. Все сигналы гибридизации iNOS и iNOS активности возросли в ОГ в сравнении с КГ. Сканированная величина оптической плотности (OD) сигналов iNOS РНК дот блоттинга и iNOS протеин дот блоттинга показана в табл. 1. Сигналы дот блоттинга iNOS макрофагов были сильнее в ОГ в сравнении с КГ. Все сигналы дот блоттинга позитивно коррелировали с повышением уровня болевого порога в ОГ (табл. 2).

Таблица 1

Сканирование OD X ± S сигналов дот блоттинга в макрофагах

	iNOSmRNA	iNOS протеин
ОГ	$2,91 \pm 0,36$	$2,63 \pm 0,33$
КГ	$1,50 \pm 0,28$	$1,72 \pm 0,38$
p	<0.01	<0.005

Таблица 2

Корреляция между величиной OD сигнала и степенью анальгезии

Анальгезия с	iNOS	iNOS активность
r=	0.57	0.92
p	<0.005	<0.0005

Интактные клетки при situ РНК дот блоттинге и протеин дот блоттинге использованы для определения iNOSmRNA и iNOS активности, все сигналы могут быть сканированы с помощью Shimadzu TLC сканера для получения сравнительной OD, что облегчает статистический анализ [5]. Уровень болевого порога заметно возрос в ОГ, не меняясь в КГ, при этом более выраженная анальгезия наступила у особей № 1–3, 6, 10. Экспрессия iNOS или NOS2 макрофагами человека, лошади, коровы, овцы, крысы, мышей и курицы играют эссенциальную роль в цитотоксической активности, направленной на патогены, такие как вирусы, грибки, гельминты, простейшие и опухолевые клетки [11]. Кроме того, экспрессия iNOS была обнаружена в макрофагах, нейтрофилах, ацидофилах, звездчатых ретикулоэндотелиальных клетках, альвеолярных макрофагах и нейроглии [6].

Липосахариды (LPS) и цитокиназа, такие как INF γ , TNF α , IL-1 β могут усилить, а TGF β , IL-10 – уменьшить генную экспрессию iNOS в макрофагах [7]. Высвобождение цитокинов, IL-1, INF и TNF из активированных макрофагов усиливают генную экспрессию iNOS, вызывая активное продуцирование NO. Имеется тесное взаимодействие между цитокинами, эйкозаноидами и NO [8]. Эйкозаноиды – продукты активной формы циклооксигеназы (COX2) вовлекаются в процессы регуляции иммунной системы. Оксид азота, генерируемый в активированных макрофагах, является иммунорегуляторной молекулой [9]. В нашем опыте генная экспрессия iNOSmRNA и iNOS активность были интенсивнее в ОГ, чем в КГ и позитивно коррелировали с анальгетическим эффектом, т.к. макрофаги могут быть активированы эндогенными цитокинами, индуцированными ЭА. Если высвобожденный NO преобразуется в пероксинитрит, то становится очень токсичным. Малые количества высвобожденного NO могут способствовать васкулярной дилатации регулируя сосудистый тонус, а избыточное его количество вызывает разрушение тканей/клеток, приводя к аутоиммунным заболеваниям. Оксид азота может являться и цитопротектором, и цитодеструктором [10]. ЭА регулирует генную экспрессию iNOS и iNOS активности, повышая резистентность (иммунный ответ) к болезням, при этом возрастающее количество высвобождающегося NO не повреждает ткани и клетки благодаря двухфазному регулирующему эффекту ЭА.

Литература

1. Zheng N. et al. // World J Acup-Mox. – Vol. 8(4). – P. 35–38.
2. Larsson L, Hougaard O M. Histochemistry. – 1996. – Vol. 93. – P. 347–359.
3. Wu J, Deng Y. Practical Protocols of Non-Radioactive Molecular Technique. Zhengzhou Henan Med Univ Press. – 1997. – P. 56.
4. Zheng N. et al. // J Henan Med Univ. – 1997. – № 3. – 118.

5. Wu J. et al. // Proceedings of 4th CJHCS Chongqing Publishing House. – 1996. – P. 329–330.

6. Alexander B. // Nutrition. – 1998. – Vol. 14(4). – P. 76–90.

7. Yokoyama M. et al. // J Card Fail 1996. – Bd. 2(4 suppl). – S. 179–185.

8. Weisz A. et al. // Biochen J. – 1996. – Vol. 316(pt1). – P. 209.

9. Bogdan C. O. // Behring Inst Mitt. – 1997. – Vol. 99. – P. 58.

10. Whittle B J. // J Gastroenterol Hepat. – 1997. – № 11. – P. 1026.

110 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ НОРБЕРТА ВИНЕРА: НАУЧНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ПРОБЛЕМАМ САМООРГАНИЗАЦИИ

9 декабря 2004 г. прошел симпозиум «Проблемы самоорганизации в природе, машинах и сообществах», организованный РС МАН, НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН, посвященный 110-летию со дня рождения отца кибернетики Норберта Винера. Доклад М.А.Лебедева – «Современное прочтение идей Н.Винера о соотношении науки и религии» – об идеях, имеющихся в работах Н.Винера «Кибернетика и общество», «Акционерное общество Бог и Голем», «Наука и общество» и др.

Проф. Никольский А.Е. в докладе «Самоорганизации в системных механизмах поведения личности в процессе формирования знаний» подчеркнул проблему самоорганизации личности, в т.ч. с физическими недостатками, при получении знаний, формировании трудоспособности, гарантирующей уровень социальной защищенности. Для лиц, обучающихся по специальности математик, системный программист, надо акцентировать теорию функциональных систем (ФС) для компенсации нарушенных функций средствами когнитивной, виртуальной психологии, определяющей самоорганизацию механизмов поведения». В.Т. Сергванцев (МГАУ им. В.П.Горячкина) в докладе «Автоматы, разум и движения» подчеркнул возможности логического анализа движения как функций автомата, саму логику он трактует как интегральную функцию количества движения/импульса движения. Выводится логическая зависимость движений как функция разума: разум создает новые движения, а автомат выполняет их. Для реализации движений в информационных системах работает генерация новых движений, реализация отработанных движений без участия генератора и запоминание движений впрок. Казаков Г.А. в докладе «Активизация процесса самоорганизации систем человека через внешние воздействия на них» отметил, что суть принципа самоорганизации, являющегося одним из базовых в теории ФС и состоит в том, что организм может сам восстанавливать норму своих физиологических и морфологических показателей. В процессе самоорганизации организма основная роль отводится внешним воздействиям, стимулирующим восстановительные силы организма. Сформулированные концепции активизации самоорганизации систем человека через внешние воздействия служат ориентирами в различных областях медицины.

Проф. Гораздовский Т.Я. совместно с Семеновым А.М. в докладе «Экспериментальная физическая модель самоорганизации в живой природе», напомнил, что научной базой является физический, т.е. аппаратный эксперимент с метрологическим обеспечением. Это утверждение реализовано соавторами этого доклада при создании технических средств первой в истории биологии спонтанной самоорганизации критичности строения эритроцитов в виде дважды круговых инвариантных торов из чистой или в присадками воды. Этих устройств было испытано около тридцати различных видов, но все они разделяются на три группы: с горизонтальным или с вертикальным распылением главных осей экстрюдинок и баллонов, а третий вид – в форме открытого лотка. Первые два вида позволяют изучить влияние гравитации на движения тора после его формирования, а третий вид – процессы генерирования и движения тора как солитона. Симпозиум подтвердил актуальность кибернетических идей Н.Винера для естествознания и их прикладную значимость в реализации идей системного управления в различных областях медико-биологических знаний, техники, общества.

Лебедев М.А., Глазачев О.С.

Раздел III

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

УДК 65.012.12

МЕТОДИКА СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА ПРОЯВЛЕНИЯ СВОЙСТВ
ЧЕЛОВЕКА-ОПЕРАТОРА В ОБУЧАЮЩЕЙ ЭРГАТИЧЕСКОЙ
СИСТЕМЕ

С.С. ЛОГВИНОВ*

Введение. Развитие современных эргатических систем, их усложнение выдвигает повышенные требования к навыкам, умениям, знаниям эксплуатирующего их человека. В целом одним из обязательных условий эффективной эксплуатации человеко-машинных систем является высокий уровень подготовки человека, непосредственно участвующего в работе системы. Скорость освоения человеком технической системы зависит от эргономичности технической части системы и от психофизиологических особенностей человека.

На качество обучения может влиять большое число факторов, связанное с индивидуальными особенностями человека, которые определяются: состоянием сердечно-сосудистой системы, внутренних органов, зрения и др. Они выявляются при проведении медицинского обследования и являются постоянными параметрами надежности оператора; характеристиками свойств нервной системы, динамики возбуждения и торможения, уравновешенности их, подвижности нервных процессов, которые являются неизменными и могут быть «сдвинуты» лишь временно за счет внешних воздействий. Эти факторы наименее изучены, хотя их влияние является определяющим.

Результаты исследования. В ходе проведенных теоретико-экспериментальных исследований по оценке влияния психофизиологических особенностей человека на формирование сенсомоторных навыков управления технической системой была разработана методика оценки ее освоения по математическим моделям системы «человек – техническая система». Разработанная методика позволяет проводить прогнозную оценку успешности освоения человеком технических систем с учетом его индивидуальных психофизиологических особенностей по малым экспериментальным выборкам. Анализ профессиограммы и психогаммы человека при управлении технической системой позволил определить общий перечень профессионально важных качеств, характеризующих психофизиологические особенности человека при взаимодействии с технической системой. Однако проявление влияния особенностей человека при решении всей номенклатуры задач управления техническими системами может быть различным. Для оценки величины этого влияния применительно к исследуемой в ходе эксперимента системе, в которой человек выполнял контрольно-регулирующие функции, были получены соответствующие математические модели. В ходе эксперимента менялись виды органов управления системой, алгоритм управления ею, учитывалось поэтапное освоение системы путем решения последовательности задач обучения.

Для получения математических моделей применены многомерные алгоритмы метода группового учета аргументов (МГУА), в основу которого положен принцип биологической селекции. Преимущество метода вызвано возможностью учета большого количества входных факторов (в несколько раз превышающих число экспериментальных точек), а также высокой прогностичностью метода. Метод группового учета аргументов, по данным наблюдений, основан на поиске модели оптимальной сложности при помощи перебора множества моделей-претендентов по внешним критериям. Внешний критерий при постепенном увеличении сложности модели сначала уменьшается, затем проходит

через минимум и начинает возрастать в области переусложнённых моделей. Минимум критерия определяет единственную модель оптимальной сложности. Перебор множества моделей-претендентов при самоорганизации модели ведется по заранее заданному ансамблю внешних критериев селекции: минимума смещения, регулярности и точности прогноза (N^2_{cm} , $D^2(B)$, $D^2(C)$ соответственно). Для определения коэффициентов полинома в многомерных алгоритмах МГУА применяется многомерная попарная селекция.

Выходные переменные будут описываться алгебраической функцией, которая в общем виде представляется полиномом Колмогорова – Габора:

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^k a_i x_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k a_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k \sum_{l=1}^k a_{ijl} x_i x_j x_l + \dots$$

где X_i – входные переменные, определяющие особенности конструкции технической системы, индивидуальные особенности оператора, рабочую среду, сложность выполнения задачи; a – весовые коэффициенты, k – количество учитываемых факторов.

Для проверки методики системного анализа эргатических систем проведены эксперименты освоения сложной технической системы. В качестве выходной переменной оценивалась успешность освоения системы. В качестве входных факторов разрабатываемых матмоделей, определяющих эффективность освоения технических систем человеком, вошли следующие факторы:

Типологические свойства: сила нервной системы со стороны возбуждения, балл – x_1 ; уравновешенность нервных процессов, балл – x_2 ; нервозность, балл – x_3 ;

Треморометрия: время прохождения лабиринта с «наказанием» током при касании, s – x_{13} ; число касаний с «наказанием» током при касании – x_{15} ;

Устойчивость, переключаемость внимания, помехоустойчивость: по чёрно - красной таблице Шульте – Платонова – $x_{16/2}$; точность по корректурной пробе с шумовым воздействием – x_{22} ; производительность по корректурной пробе с шумовым воздействием, у.е. – x_{23} ;

Антропометрические показатели: длина предплечья, мм – x_{31} ; длина кисти, мм – x_{32} ; длина указательного пальца, мм – x_{33} .

По результатам эксперимента были получены 14 матмоделей, характеризующих эффективность обучения оператора по каждой учебной задаче в зависимости от его индивидуальных психофизиологических особенностей. Вид получаемой матмодели (в свернутом виде) для одной из задач представлен ниже. Сходимость модели и опытных данных представлены на рис. 1.

$$W = (-0,70432 + 0,92143z_{41} + 1,64023z_{46} - 0,853z_{41}z_{46})^2$$

$$z_{46} = -2,39126 + 0,0483y_{26} + 3,61y_{36} - 0,051883y_{26}y_{36}$$

$$z_{41} = y_{41}$$

$$y_{26} = x_{26}$$

$$y_{36} = 0,5986 + 0,04436x_3 + 0,31p_6 - 0,066x_3p_6$$

$$y_{41} = -28,853 + 0,051x_{30} + 0,1735564x_{32} - 0,0003x_{30}x_{32}$$

В общем виде $W = f(x_{26}, x_3, p_6, x_{30}, x_{32})$. Значения внешних критериев: $N^2_{cm} = 0,001867$; $D^2(B) = 0,00264$; $D^2(C) = 0,089$ показывают успешность моделирования системы.

Исходя из анализа полученных матмоделей, определен необходимый и достаточный минимум профессионально важных качеств (ПВК) человека для прогнозирования эффективности освоения им технических систем. На рис. 2–3 представлены максимальное единичное влияние факторов, характеризующих психофизиологические особенности и возможности человека осваивать процесс.

* Контактные данные автор не предоставил



Рис 1. Сходимость результатов моделирования и экспериментальных данных

Анализ рис. 2–3 позволяет выделить группу психофизиологических факторов в максимальной степени, влияющих на эффективность освоения. К наиболее существенно влияющих факторам (единичное влияние >5%) можно отнести: уравновешенность нервных процессов; нервность; время прохождения лабиринта с «наказанием» током при касании; число правильно считанных символов по чёрно-красной таблице Шульте – Платонова; точность корректурной пробы с шумовым воздействием; производительность по корректурной пробе с шумовым воздействием; длина предплечья и указательного пальца.

К факторам, единичное влияние которых <5%, но определяющим величину их комплексного воздействия, относятся: сила возбуждения нервной системы; число касаний с «наказанием» током при касании; длину кисти.

При этой программе обучения важными являются итоги поэтапного освоения задач управления объектом (P₃, P₆, P₂₀, P₁₀).

Полученные ПВК оператора определяют успешность освоения технической системы при заданной программе обучения, определенной условиями проведения опыта.

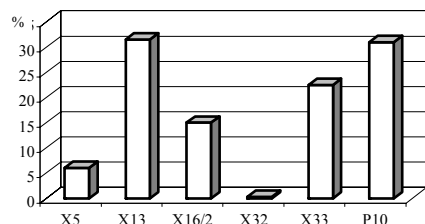


Рис 3. Величина влияния факторов (продолжение рис. 2)

Исследование полученных матмоделей позволяет определить оптимальные интервалы ПВК и выработать требования к профотбору. Решается задача прогнозирования сроков освоения технической системы человека в зависимости от его психофизиологических особенностей. Оптимальные интервалы ПВК представлены в табл.

Таблица

Оптимальные интервалы ПВК для различных органов управления системой

Фактор	Вариант А	Вариант Б
X ₁ , балл	8-9	
X ₃ , балл	(-3)-(-2), 2-4	
X ₅ , балл	3-10	7-10
X ₁₃ , с		5,1-9,3; 17,6-23,8
X ₁₅	20-29	
X _{16/2}		4-14
X ₃₂	0,697-0,76; 0,888-0,984	
X ₂₃	443-669	
X ₃₁ , мм	437-500	
X ₃₂ , мм		166-171
X ₃₃ , мм		91-98
P ₃	0,8-1	
P ₆	0,77-1	
P ₁₀		0,6-0,69; 0,86-1
P ₂₀	0,8-0,84	

Важным является взаимное влияние факторов при комплексном из воздействии. Необходимость комплексного исследования воздействия психофизиологических факторов определена

тем, что при воздействии ряда факторов может возникать следующие состояния: синергизм, или суммирование воздействия ряда факторов; реципрокность, когда добавочный фактор не усугубляет воздействие предшествующих, а нивелирует.

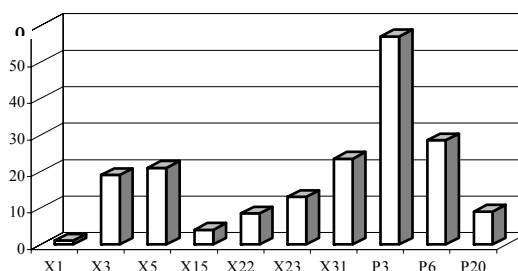


Рис 2. Величина влияния факторов

Выводы. Значимость фактора, характеризующего психофизиологические особенности оператора, различна и зависит от специфики эксплуатируемой технической системы. Оптимальные интервалы для разных технических систем не совпадают или пересекаются. Учет психофизиологических особенностей человека при проектировании эргатических систем и при их освоении позволяет повысить эффективность их эксплуатации путем проведения мероприятий по профотбору претендентов, прогнозировать изменение ее эффективности в зависимости от индивидуальных особенностей.

THE METHOD OF SYSTEM ANALYSIS FOR MANIFESTATION OF FEATURES OF A HUMAN OPERATOR IN A TRAINING ERGATIC SYSTEM

S.S. LOGVINOV

Summary

Taking account of human psychophysiological features when designing and mastering ergatic systems makes it possible to increase their efficiency by means of professional selection.

Key words: psychophysiological features, ergatic systems

УДК 616.132.2-004

ТЕХНОЛОГИЯ ВЕРИФИКАЦИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ

А.И. КОРЯКОВ*

Стабильная стенокардия напряжения (ССН) – наиболее частая клиническая форма ишемической болезни сердца (ИБС). Для диагностики ССН традиционно применяют расспрос пациента в сочетании с неинвазивными функциональными пробами. Вероятность ИБС при типичном болевом синдроме колеблется от 26 до 94% в зависимости от пола и возраста. Вероятность ИБС при атипичном болевом синдроме составляет от 12 до 72% [1]. Информативность неинвазивных диагностических проб зависит от предтестовой вероятности ИБС. Прогностическая ценность положительного результата электрокардиографического (ЭКГ) нагрузочного теста при типичном болевом синдроме составляет не менее 42%, а при атипичном болевом синдроме колеблется от 9 до 96% [2]. Средняя специфичность стресс-теста под контролем электрокардиограммы составляет 77%, под контролем ЭКГ – 86%, под контролем однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с таллием-201 – 76% [1]. Таким образом, даже положительный результат неинвазивного нагрузочного теста не способен доказать ССН. При сомнительном результате функциональной пробы, а также при расхождении результатов расспроса и нагрузочного тестирования диагностическая ситуация становится ещё более запутанной. В таких случаях прибегают к селек-

* ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, дом 185

тивной коронароангиографии (КАГ) и при выявлении гемодинамически значимого коронарного атеросклероза верифицируют ИБС [3]. И хотя существует ряд критериев гемодинамической значимости коронарного стеноза – от 50 до 75% диаметра магистральной венечной артерии [1, 3, 4], ни один из них не является высокоспецифичным, так как не позволяет дифференцировать ССН от изолированной безболевой ишемии миокарда (ИБИМ). И у больных ССН, и у пациентов с ИБИМ наблюдается гемодинамически значимое поражение коронарного русла [5]. При наличии гемодинамически значимого коронарного стеноза у пациента с хроническим болевым синдромом в грудной клетке нельзя быть до конца уверенным, страдает ли он ССН либо имеет сочетание безболевой формы ИБС и некоронарогенной кардиалгии.

Цель – создание высокоспецифичных ангиографических критериев ССН у лиц без перенесённого инфаркта миокарда.

Материалы и методы. На 1-м этапе велось скрининговое обследование мужчин в возрасте 35–70 лет, включающее расспрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, биохимический анализ крови. Критерии включения в исследование: 1) типичный или атипичный для ССН болевой синдром по данным расспроса; 2) отсутствие болевого синдрома или нетипичный для стенокардии болевой синдром при наличии не менее 2-х факторов риска ИБС. Критерии исключения: невозможность отмены медикаментозной терапии, острый коронарный синдром, противопоказание к нагрузочному тесту (НТ) или к плановой КАГ, инфаркт миокарда в анамнезе, зубец Q на электрокардиограмме (ЭКГ), нарушение локальной сократимости левого желудочка при ЭхоКГ, порок сердца, кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка с нарушениями реполяризации на ЭКГ покоя, блокада ножки пучка Гиса, синдром WPW, ритм электрокардиостимулятора, приём сердечных гликозидов. На 1-м этапе отобрано 170 пациентов.

2-й этап исследования включал проведение максимального НТ на безмедикаментозном фоне под контролем ЭКГ, который использован нами в качестве референтного метода диагностики. Применяли стресс-систему, включающую велоэргометр EM 840, осциллоскоп Sicard 460 S и электрокардиограф Sicard 460 (Siemens, Германия). Учитывая возможность суточных колебаний коронарного резерва [6], время проведения НТ для каждого пациента подбирали таким образом, чтобы оно совпадало со временем наиболее частого возникновения болевых приступов. Применяли непрерывную ступенчато-возрастающую нагрузку. Запись ЭКГ во время НТ вели по Небу. Выраженность болевого синдрома оценивали по 4-уровневой шкале E. N. Allred et al. [7]. Пользовались критериями прекращения НТ, по G. F. Fletcher et al. [8]. По итогам НТ проведён окончательный отбор пациентов с формированием основной и контрольной группы. В контрольную группу (пациенты без ССН) включили 31 человека (средний возраст 51,5±6,1 года) без болевого синдрома или с нетипичным для стенокардии болевым синдромом, достигших во время НТ максимальной возрастной ЧСС без признаков ангинозноподобного дискомфорта. При этом у двух пациентов на высоте нагрузки выявлена депрессия сегмента ST не менее 200 мкВ, ещё у восьми пациентов – депрессия сегмента ST на 100–190 мкВ.

В основную группу (больные ССН) включили 21 человека (средний возраст 54,2±8,2 года) с типичным или атипичным болевым синдромом, имеющих на пике нагрузки депрессию сегмента ST не менее 200 мкВ. Причём у 12 лиц с типичным болевым синдромом и 3 с атипичным болевым синдромом НТ прекращён из-за интенсивной боли (3–4 балла по шкале E. N. Allred et al.). Ещё у 6 больных с типичным болевым синдромом на высоте нагрузки отмечались жалобы на дискомфорт (боль) выраженностью 1–2 балла по шкале E. N. Allred et al., при этом НТ прекращён из-за крайней степени усталости и/или достижения максимальной возрастной ЧСС. Распределение больных по функциональным классам: I – 3 (14,3%), II – 12 (57,1%), III – 4 (19,1%), IV – 2 (9,5%). Продолжительность заболевания (медиана и интерквартильный размах) – 12 месяцев (от 4 до 36 месяцев).

На 3-м этапе исследования всем 52 пациентам проведена селективная КАГ по методике M. P. Judkins на аппарате Corgo-scor-Hicor Siemens (Германия), не позднее чем через 3 недели после НТ. Рентгенохирург, выполняющий КАГ и описывающий её результаты, не знал, к какой группе относится пациент. Определялась степень облитерации просвета сосуда в процентах и отмечалась локализация стеноза относительно сегментов трёх магистральных артерий системы кровоснабжения миокарда. При

наличии гемодинамически значимого стенозирующего процесса больных классифицировали по количеству поражённых магистральных венечных артерий. При этом стеноз ствола левой коронарной артерии без сочетания с обструкцией правой венечной артерии относился к двухсосудистому поражению, комбинация облитерации ствола левой коронарной артерии и стеноза правой венечной артерии относилась к трёхсосудистому поражению. С целью поиска оптимального критерия гемодинамической значимости венечной обструкции, результаты КАГ каждого пациента представляли в семи вариантах, соответствующих семи критериям гемодинамической значимости коронарного стеноза: 50%, 55%, 60%, 65%, 70% и 75% внутреннего диаметра артерии.

4-й этап исследования включал сопоставление результатов изучаемого (КАГ) и референтного (НТ) метода диагностики ССН. Выбирали наиболее информативные ангиографические точки разделения больных ССН и пациентов без стенокардии напряжения. Для каждой точки разделения рассчитывали чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность (ДЭ):

$$Ч (\%) = \frac{ИП}{ИП+ЛО} \cdot 100, С (\%) = \frac{ИО}{ИО+ЛП} \cdot 100, ДЭ (\%) = \frac{ИП+ИО}{ИП+ЛП+ИО+ЛО} \cdot 100,$$

где Ч – чувствительность, С – специфичность, ИП – число лиц с истинно положительным результатом, ЛО – число лиц с ложноположительным результатом, ЛП – число лиц с ложноположительным результатом, ИО – число лиц с истинно отрицательным результатом. Для наиболее информативных критериев вычисляли также прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) или прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) диагностики [9]. Для точек разделения со стопроцентным значением выборочной диагностической характеристики проводили дополнительные расчёты данной диагностической характеристики с поправкой Ван-дер-Вардена [9]. Статистическая обработка результатов исследования включала: анализ вида распределения количественных признаков, оценку центральной тенденции и степени рассеяния значений признака в изучаемых выборках, расчёт ошибок диагностических характеристик, анализ достоверности различий с помощью точного метода Фишера [9–11]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Центральная тенденция и рассеяние количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение выборки, а SD – стандартное отклонение. Центральная тенденция и дисперсия количественных признаков, не имеющих приблизительно нормального распределения, представлены в виде Me (от k_1 до k_2), где Me – медиана, k_1 – 1-й квартиль, k_2 – 3-й квартиль [11]. Значения диагностических характеристик точек разделения представлены в виде $P_1 \pm s$, если $P_1 < 100\%$, или в виде $P_1 (P_2)$, если $P_1 = 100\%$, где P_1 – соответствующая диагностическая характеристика, рассчитанная по выборке; s – ошибка диагностической характеристики P_1 ; P_2 – соответствующая диагностическая характеристика, вычисленная по формуле Ван-дер-Вардена. Протокол исследования был одобрен комиссией по этике научных исследований ГУЗ «СОКБ № 1».

Результаты. В табл. 1 представлены данные КАГ и результаты статистического анализа существенности различий между основной и контрольной группами. Частота обнаружения гемодинамически значимых изменений в венечных артериях у пациентов без стенокардии напряжения колеблется от 29% (критерий гемодинамической значимости – сужение магистральной коронарной артерии не менее 65% диаметра) до 41,9% (критерий гемодинамической значимости – сужение магистральной коронарной артерии не менее 50% диаметра). Следовательно, специфичность традиционно используемых ангиографических критериев верификации ИБС при распознавании ССН не превышает 71±8,3%. Стеноз ствола левой коронарной артерии на 50% диаметра и более не выявлен ни у одного пациента контрольной группы. В основной группе у всех пациентов обнаружена выраженная (не менее 75% диаметра) обструкция хотя бы одной из магистральных венечных артерий, причём у 28,6% больных ССН выявлен гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии. Следовательно, чувствительность традиционно используемых ангиографических критериев верификации ИБС при распознавании ССН составляет 100% (95,7%), а ДЭ колеб-

лется от $75,0 \pm 6,1\%$ (критерий ССН – стеноз магистральной венечной артерии не менее 50% диаметра) до $82,7 \pm 5,3\%$ (критерий – сужение магистральной венечной артерии не менее 65% диаметра). Для ССН характерна распространённость стенозирующего процесса в коронарном русле: сужение двух-трёх магистральных артерий не менее 75% диаметра выявлено у 61,9% пациентов основной группы, а стенозы двух-трёх магистральных артерий не менее 50% диаметра диагностированы у 81% больных основной группы. В то же время в контрольной группе существенная обструкция более одной магистральной коронарной артерии при уровне значимости не менее 50% диаметра выявлена у 19,3% обследуемых, а при уровне значимости более 50% диаметра – у 12,9% пациентов. Сужение всех трёх магистральных венечных артерий не менее 50% диаметра может использоваться в качестве надёжного ангиографического критерия диагностики ССН – специфичность 100% (97%), чувствительность $47,7 \pm 11,2\%$, ДЭ $80,8 \pm 5,5\%$. Другой эффективной точкой разделения между основной и контрольной группами явилось поражение двух-трёх магистральных артерий не менее 55% диаметра – специфичность $87,1 \pm 6,1\%$, чувствительность $81,0 \pm 8,8\%$, ДЭ $84,6 \pm 5,1\%$. Три лучшие из перечисленных ангиографических критериев сгруппированы в единую систему, обозначенную аббревиатурой «ЧТС» (чувствительный, точный, специфичный).

Таблица 1

Результаты КАГ (в процентах к общему количеству пациентов в группе) при использовании различных критериев гемодинамической значимости коронарного стеноза

Группа	Поражение венечных артерий стенозирующим атеросклерозом	Критерии гемодинамической значимости стеноза (в процентах от внутреннего диаметра артерии)					
		50%	55%	60%	65%	70%	75%
1 n = 31	Нормальные и малоизменённые коронарные артерии	58,1	64,5	64,5	71,0	71,0	71,0
	Однососудистое поражение	22,6	22,6	22,6	16,1	16,1	16,1
	Двухсосудистое поражение	19,3	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
	Трёхсосудистое поражение	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2 n = 21	Нормальные и малоизменённые коронарные артерии	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Однососудистое поражение	19,0	19,0	23,8	23,8	23,8	38,1
	Двухсосудистое поражение	33,3	38,1	33,3	38,1	38,1	42,9
	Трёхсосудистое поражение	47,7	42,9	42,9	38,1	38,1	19,0
p1-2		$4,83 \cdot 10^{-6}$	$6,72 \cdot 10^{-7}$	$6,72 \cdot 10^{-7}$	$7,45 \cdot 10^{-8}$	$7,45 \cdot 10^{-8}$	$7,45 \cdot 10^{-8}$

Примечание: 1 – контрольная группа, 2 – основная группа, p1-2 – вероятность гипотезы об отсутствии различий между контрольной и основной группами.

Более глубокий анализ различий в коронарографической картине между основной и контрольной группами позволил сформулировать ещё два комплексных ангиографических критерия ССН (табл. 2 и 3). Каждый критерий включает по 6 ангиографических признаков, выявление при КАГ любого из этих признаков является основанием для диагностики ССН. Некоторые признаки являются безусловными (самодостаточными), например, первые четыре признака критерия «А» (табл. 2). Другие признаки являются условными (справедливыми при определённых условиях), например, последние четыре признака критерия «В» (табл. 3). Критерий «В» является лучшим выражением различий между основной и контрольной группами ($p = 1,7 \cdot 10^{-13}$). Ангиографические критерии «А» и «В» составляют единую диагностическую систему, которая статистически достоверно превосходит систему «ЧТС» по ДЭ ($p = 0,01$) и чувствительности наиболее специфичной точки разделения ($p = 0,0007$). На рис. сравниваются характеристические кривые систем ангиографических критериев «АВ» и «ЧТС».

Обсуждение. Отличительной особенностью настоящей работы является тщательный отбор пациентов: для исключения стенокардии напряжения применялся максимальный уровень физической нагрузки, для подтверждения ССН использовались высокоспецифичные ЭКГ-критерии ишемии миокарда в сочета-

нии с характерными признаками ангинозного болевого синдрома. В исследование намеренно не включали лиц с перенесённым инфарктом миокарда, т.к. наличие рубцовых изменений в зоне кровоснабжения поражённой артерии снижает клиническую значимость стеноза. Планирование исследования и жёсткий отбор в группы предопределили возможность создания системы эффективных ангиографических критериев ССН.

Таблица 2

Высокочувствительный ангиографический критерий диагностики ССН (критерий «А»)

Диагностические признаки	Условия	Диагностические характеристики
Поражение СЛКА не менее 50% диаметра.		Чувствительность 100% (95,7%).
Стеноз ПНА в первом сегменте не менее 7%.		Специфичность $87,1 \pm 6,1\%$.
Обструкция ПНА во 2-м или 3-м сегменте не менее 85%.		Диагностическая эффективность $92,3 \pm 3,7\%$.
Поражение ЛОА или ПКА не менее 95%.		
Обструкция любой магистральной венечной артерии не менее 80%.	облитерация другой магистральной коронарной артерии не менее 50% в 1-2-м сегментах или не менее 65% в 3-м сегменте, или стеноз крупной ветви любой магистральной венечной артерии не менее 90%.	
Стеноз любой магистральной венечной артерии не менее 50%.	обструкция двух других магистральных коронарных артерий не менее 50% диаметра.	

Примечание: СЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ЛОА – левая огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 3

Высокоспецифичный ангиографический критерий диагностики ССН у пациентов, не имеющих признаков постинфарктного кардиосклероза (критерий «В»)

Диагностические признаки	Условия	Диагностические характеристики
Поражение СЛКА не менее 60%.		Чувствительность $95,2 \pm 4,8\%$.
Стеноз ПНА в 1-м сегменте не менее 75%.		Специфичность 100% (97%).
Обструкция ПНА во 2-3-м сегменте не менее 85%.	облитерация другой магистральной артерии не менее 45% в 1-2-м сегменте или не менее 65% в 3-м сегменте, или стеноз крупной ветви любой магистральной артерии не менее 90%.	Диагностическая эффективность $98,1 \pm 1,9\%$.
Стеноз ЛОА или ПКА не менее 95%.	облитерация другой магистральной артерии не менее 50% в 1-2-м сегменте или не менее 65% в 3-м сегменте.	
Обструкция ЛОА или ПКА не менее 85%.	изменения в системах двух других магистральных артерий: облитерация не менее 50% в 1-2 сегменте, или стеноз не менее 65% в 3-м сегменте, или поражение крупной ветви не менее 90%.	
Стеноз любой магистральной венечной артерии не менее 75%.	обструкция двух других магистральных коронарных артерий не менее 50% диаметра	

Примечание: СЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ЛОА – левая огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Анализ диагностических признаков позволяет высказаться о закономерностях патогенеза ССН. Для возникновения ССН необходимо критическое сужение хотя бы в одном сегменте

магистральной коронарной артерии. Критическая для возникновения ССН величина стеноза зависит от его локализации: для ствола левой коронарной артерии критической является обструкция не менее 50% диаметра, для первого сегмента передней нисходящей артерии – не менее 70%, для второго-третьего сегментов передней нисходящей артерии – не менее 85%, для левой огибающей артерии и правой коронарной артерии – не менее 95% диаметра сосуда. Менее выраженные стенозы могут стать критическими только при условии распространения обструктивного коронарного атеросклероза на др. артерии. Некоторую (второстепенную) роль в развитии ССН могут играть стенозы, которые обычно не принято считать гемодинамически значимыми, а именно: сужение магистральной венечной артерии в первом или во втором сегменте на 45% диаметра, облитерация крупной ветви магистральной коронарной артерии не менее 90%.

Полученные данные согласуются с представлениями об ишемическом каскаде [12]. Минимальные гемодинамически значимые изменения венечных артерий (например, стеноз правой коронарной артерии на 50% диаметра) даже при максимальной нагрузке, как правило, вызывают лишь скрытую ишемию миокарда, проявляющуюся только нарушением перфузии и метаболизма миокарда, а также преходящими нарушениями локальной сократимости левого желудочка. Для появления выраженных изменений электрических свойств миокарда, маркером которых служит депрессия сегмента ST ЭКГ, необходима более значительная обструкция коронарного русла (например, стеноз одной магистральной венечной артерии на 75% диаметра или сужение сразу двух коронарных артерий на 50–65%). Если поражение коронарного русла не достигает степени выраженности, характеризующейся любым из 6 признаков критерия «А», то даже при максимальной физической нагрузке у подавляющего большинства пациентов ишемия миокарда остаётся безболевой. Ангинозная боль является проявлением наиболее значительной ишемии, которая при максимальной нагрузке формируется практически у всех больных с поражением коронарного русла, характеризующегося любым из 6 ангиографических признаков критерия «В». Если стенозирующий коронарный атеросклероз достигает уровня «А», но не достигает уровня «В», то наличие или отсутствие у пациента ангинозной боли определяется состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов, которыми организм отвечает на появление миокардиальной ишемии (коллатеральный кровоток, прекондиционирование, гиперваскулярный миокард). Чем важнее (с точки зрения участия в кровоснабжении левого желудочка) сегмент коронарной системы, тем большая степень ишемии развивается при одном и том же проценте сужения сосуда и тем сложнее компенсировать этот стеноз с помощью приспособительных механизмов. Иерархия участков системы кровоснабжения миокарда (в порядке снижения значимости для развития критической ишемии) выглядит так: ствол левой коронарной артерии, первый сегмент передней нисходящей артерии, второй и третий сегменты передней нисходящей артерии, первый и второй сегменты правой коронарной артерии или левой огибающей артерии, третьи сегменты правой коронарной или левой огибающей артерии, крупные ветви любой из трёх магистральных венечных артерий. Стенозы ствола левой коронарной артерии и первого сегмента передней нисходящей артерии являются наиболее неблагоприятными и с точки зрения прогноза [1].

Наши данные совпадают с итогами работы Ю. И. Бузишвили и соавт., обнаруживших статистически достоверное превосходство выраженности поражения венечных артерий в группе лиц с ССН по сравнению с группой с ИБМ, и при этом не выявивших гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии ни у кого с безболевой формой ИБС [5].

Важно отметить выявленную в работе низкую специфичность традиционных ангиографических критериев верификации ИБС в распознавании ССН. Несмотря на это, они применяются и для оценки операционных характеристик неинвазивных методов диагностики стенокардии напряжения, и для верификации диагноза ССН у конкретных больных. Это приводит: 1) к гипердиагностике ССН; 2) занижению чувствительности НТ в диагностике ССН. Гипердиагностика ССН при отборе лиц для исследования определяет различия представлений специалистов о клинической картине ССН, её прогнозе, эффективности антиангинальной терапии. Гипердиагностика ССН вызывает также психотравматизацию пациентов, а во врачебной практике ведет к росту расхо-

дов на лечебно-диагностический процесс и непрямым затрат, связанных с потерей трудоспособности.

Использование разработанной системы критериев «АВ» в качестве «золотого» стандарта диагностики ССН повысит качество ведения пациентов с болевым синдромом в грудной клетке. Критерии «АВ» дают возможность объективно подтвердить или исключить коронарный генез дискомфорта у больных с противопоказаниями к НТ. У пациентов с типичным болевым синдромом, низкой толерантностью к нагрузке и недостаточной эффективностью медикаментозной терапии целесообразно сразу проводить КАГ (без предварительного выполнения НТ), при этом система критериев «АВ» позволяет оценить клиническую значимость выявленных стенозов и оптимально решить вопрос о необходимости и способе реваскуляризации. Разработанная система ангиографических критериев ССН может с успехом использоваться при верификации результатов неинвазивных методов диагностики ССН у лиц без признаков перенесённого инфаркта миокарда.

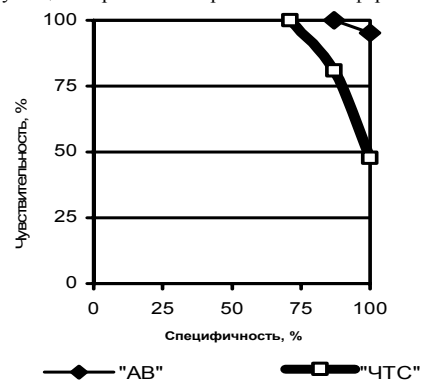


Рис. Характеристические кривые двух систем ангиографических критериев ССН

Точки разделения (слева направо): на кривой «АВ» – критерий «А» (табл. 2), критерий «В» (табл. 3); на кривой «ЧТС» – стеноз любой магистральной коронарной артерии не менее 65% диаметра, поражение двух-трёх магистральных артерий – не менее 55% диаметра, сужение всех трёх магистральных венечных артерий – не менее 50% диаметра.

Новая технология верификации ССН с помощью КАГ включает следующий алгоритм действий. Сначала данные КАГ конкретного пациента сопоставляют с критерием «А» и при отсутствии у пациента всех шести ангиографических признаков стабильную стенокардию исключают – предсказуемая ценность отрицательного результата 100% (96,6%). И только при выявлении у пациента любого из шести признаков критерия «А» используют критерий «В». Если коронарографическая картина пациента не соответствует ни одному из шести признаков критерия «В», диагностируют хроническую ИБС, при этом вероятность ИБМ составляет $80 \pm 20\%$, а вероятность ССН – $20 \pm 20\%$. При выявлении любого из шести ангиографических признаков критерия «В» верифицируют ССН – предсказуемая ценность результата составляет 100% (95,5%). Удельный вес надёжных результатов диагностики ССН с помощью предложенного алгоритма оценки данных КАГ у лиц без признаков перенесённого инфаркта миокарда составляет $90,4 \pm 4,1\%$, что статистически достоверно ($p = 1,8 \cdot 10^{-9}$) превышает таковой показатель при использовании в качестве критерия ССН стеноза магистральной венечной артерии не менее 50% диаметра ($34,6 \pm 6,7\%$).

Выводы. Сформулированы высокоспецифичные ангиографические критерии ССН, позволяющие дифференцировать больных ССН не только от здоровых лиц, но и от пациентов, страдающих ИБМ. Предложенная верификация ССН с помощью КАГ по диагностической эффективности статистически достоверно превосходит традиционные ангиографические критерии.

Литература

1. Gibbons R. J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33, № 7. – Р. 2092–2198.
2. Пенайн К. Д. Кардиология в таблицах и схемах / Под ред. М. Фрида и С. Грайнс / Пер. с англ. – М.: Практика, 1996. – С. 72–108.

3. Козлов К. Л., Шанин В. Ю. Ишемическая болезнь сердца.– СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002.
4. Ламбич И. С., Стожанич С. П. Стенокардия.– М: Медицина, 1990.
5. Бузиашвили Ю. А. и др. // Кардиол.– 2004.– № 2.– С.4–7.
6. Тихоненко В. М. и др. Подбор антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения на основе суточного мониторирования ЭКГ: Метод. реком.-ции.– СПб: ИНКАРТ, 2002.
7. Allred E. N. et al. // J. Medicine.– 1989.– Vol. 321.– P. 1426.
8. Fletcher G. F. et al. // Circul.– 2001.– Vol. 104.– P. 1694.
9. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований.– М.: Медицина, 1988.
10. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика.– М.: Практика, 1999.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М: Медиа Сфера, 2002.
12. Nesto R. W., Kowalchuck G. J. // Amer. J. Cardiol.– 1987.– Vol. 57.– P. 23C–27C.

TECHNOLOGY OF ACCURATE DIAGNOSIS OF STABLE EFFORT ANGINA BY CORONARY ANGIOGRAPHY

A.I. KORYAKOV

Summary

A group of 21 patients with ≥ 2.0 mm ST-segment depression and anginal pain during exercise testing, and a group of 31 patients without anginal pain during maximal exercise testing were included in the study. All subjects underwent coronary angiography. Technology of accurate diagnosis of stable angina by coronary angiography was developed. Angiographic criteria for stable effort angina allow to differentiate painful or painless coronary artery disease with high diagnostic efficacy (98,1 $\pm$ 1,9%).

Key words: stable effort angina



Коряков Анатолий Иванович окончил с отличием лечебно-профилактический факультет Свердловского госмедицинского института. После клинической ординатуры по терапии в 1991 г. работал врачом-терапевтом в Свердловском клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн. В 1998 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 1999 г. трудится врачом-кардиологом Свердловской областной клинической больницы № 1. Автор 50 научных работ, в том числе 1 изобретения.

УДК 612.46

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ В ФАЦИИ КАПЛИ СМЕСИ МОЧИ И ДИАГНОСТИКУМА «ЛИТОС-СИСТЕМА»

М.Г. ЗАЛЕСКИЙ*

Одним из методов исследования структуры биологических жидкостей является способ клиновидной дегидратации, предложенный В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной [5, 6]. Для диагностики мочекаменной болезни (МКБ), урогенитального кандидоза и др. болезней мочеполовой системы используют диагностикум «ЛИТОС-система» (Приказ МЗ РФ от 21 января 1997 г. №17).

Схема процесса структуризации капли белковосодержащей мочи при фазовом переходе из жидкого состояния в твердое принята по работам С.Н.Шатохиной и В.Н.Шабалина: высохшая капля имеет центральную зону с высоким содержанием солей, концентрически – зону с невысоким содержанием солей и краевую, аморфную (белковую) зону с низким содержанием солей [5].

В результате высыхания смеси капли мочи и 10% раствора альбумина, входящего в состав диагностикума, взятых в соотношении 4:1, образуется круглая сухая структурированная пленка – фация. Содержание солей в фации повышается от периферии к центру, а распределение органических веществ имеет обратный порядок [5]. Содержание солей в центральной и краевой зонах фаций литогенной и не литогенной мочи почти одинаково. Белок в фации литогенной мочи распределен равномерно по всей ее площади, а в не литогенной – локализован в краевой зоне [2–3].

Для определения качественного и количественного анализа состава солей в краевой и центральной зонах фаций, С.Н. Шатохина и В.Н. Шабалин использовали метод рентгеноспектрального микроанализа (РСМА). Этот метод позволяет на участке сечением около 1 мкм проводить локальное определение содержания различных химических элементов [5]. Мною проанализированы данные [5] с использованием результатов РСМА фаций мочи в краевой и центральной зонах у пациентов с оксалатными (10 проб), уратными (18 проб) и смешанного состава (16 проб) камнями. Содержание исследуемых химических элементов приведено как средние данные по 5 измерениям в каждой зоне образца. Значения рентгеновского спектра линий нормированы на 100 и суммарное содержание химических элементов в различных точках измерений фации близко к 100%. Данные о содержании анализируемых химических элементов приведены в единицах интенсивности (ЕИ). Статобработка данных велась методом непрямых разностей с применением доверительных интервалов (компьютерная программа В.Н. Бенсман [1]).

Таблица 1

Достоверность различий между средними арифметическими показателями содержания химических элементов в краевой и центральной зонах фаций мочи больных МКБ с различным составом камней

Образцы	Число проб	Химические элементы						
		Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca
Уратные	18	>0,05	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	>0,05	>0,05
Оксалатные	10	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05*	<0,05*
Фосфатно-кальциевые	16	<0,05*	>0,05	<0,001*	>0,05	<0,005*	>0,05	<0,00*

* – различия достоверны

Изучалась достоверность отличия ср. арифметических, получаемых из двух вариационных рядов, относящихся к двум сравниваемым объектам – содержанию химических элементов в краевой и центральной зонах фаций мочи у больных МКБ с разным составом камней. Статистический анализ достоверности различия содержания химэлементов краевой и центральной зонах фаций у больных МКБ с различным составом камней был проведен для Na, K, Ca, Cl, S, Mg и P. Анализ содержания цинка и кремния не проводился в связи с низким содержанием этих элементов в пробах. Результаты статистического анализа см. в табл. 1. Достоверные различия между уровнем химэлементов в краевой и центральной зонах в образцах литогенной мочи больных: с уратными камнями выявляются у Mg и S, содержание которых повышено в центральной зоне (табл. 2); с оксалатными камнями – у Ca и K, повышенное содержание Ca в краевой зоне, а K – в центральной (табл. 2); с фосфорно-кальциевыми камнями – у Ca и P, имеющих высокий уровень в краевой зоне, Na и Cl – в центральной. Разница в суммарном содержании химических элементов в краевой и центральной зонах фаций литогенной мочи у лиц с разным химсоставом камней недостоверна. Уровень S (маркера альбумина) в краевой зоне фации смеси раствора NaCl и альбумина – модели не литогенной мочи – в 7,8 раза выше, чем в центральной [5]. Известен всего один результат РСМА фации не литогенной мочи в смеси с альбумином: содержание S в центральной и краевой зонах соотносится как 1:3,9 [5].

Среднее арифметическое содержание S в центральной и краевой зонах фаций смеси литогенной мочи, содержащей белок, или смеси мочи и альбумина, по 44 пробам больных с разным составом камней соотносятся как 1,0:1,09. При высыхании капель коллоидных растворов фация образует чашеобразную структуру, окруженную на периферии валом, сглаживающимся к середине и впадом центром, образованным тонким слоем высохшего коллоидного субстрата [7]. Проведено измерение объема фаций смесей

* ООО Санаторий (курорт) «Кранка», Тульская область

не- и литогенной мочи с альбумином [4]. В фации нелитогенной мочи высота краевой зоны превышает центральную в 5 раз, а объем центральной зоны соотносится с краевой как 1:7,7. Фация литогенной мочи по всему сечению имела примерно равную высоту, которая всего в 2 раза превышала высоту центральной зоны нелитогенной мочи и краевого вала в ней не было.

Больные ВГ имеют очень высокий риск развития цирроза или первичного рака печени. Наличие алкогольной дегенерации гепатоцитов ухудшает прогноз указанных исходов [1]. Актуальность поиска, выбор адекватных методов диагностики гепатита является национальной задачей. Ранее публиковались результаты исследований крови здоровых, больных вирусными гепатитами,

Таблица 2

Среднее арифметическое содержание химических элементов в краевой и центральной зонах фаций мочи у больных с различным составом камней

Образцы мочи больных с камнями почек	Число проб	Зона фации	Содержание химических элементов (в ЕИ)									
			Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Zn	Si	Σ
Уратные	18	Кр.	25,9	0,4	10,1	7,1	38,1	14,1	2,3	0,0	0,1	98,3
		Цен.	23,8	0,9	11,0	8,6	34,7	15,9	3,4	0,0	0,1	98,5
Оксалатные	10	Кр.	24,9	0,7	14,0	8,8	30,1	11,4	8,4	0,0	0,2	98,4
		Цен.	23,2	1,2	12,6	9,6	33,3	15,0	3,4	0,0	0,1	98,3
Фосфатно-кальциевые	16	Кр.	19,8	0,6	19,3	10,5	24,5	13,1	9,1	0,0	0,19	97,1
		Цен.	25,1	0,3	9,7	9,0	36,9	16,0	1,8	0,0	0,0	98,9

Выводы. Используя статистические методы в обработке результатов РСМА фаций мочи, содержащей белок, или смеси мочи и белка, наряду с известными результатами о росте уровня камнеобразующих химических элементов в краевой зоне, установлено, что в фациях литогенной мочи с уратными камнями содержание Mg и S в центральной зоне достоверно выше, чем в краевой; с оксалатными камнями – содержание K в центральной зоне выше, чем в краевой; с фосфатно-кальциевыми камнями – содержание Na и Cl центральной зоне достоверно выше, чем в краевой. Различия в суммарном содержании солей в фации мочи, содержащей белок, в центральной и краевой зонах не достоверно. В фации смеси нелитогенной мочи и альбумина, а также модели нелитогенной мочи, уровень S в краевой зоне гораздо выше, чем в центральной. В фации литогенной мочи, содержащей белок или альбумин, уровень S в краевой зоне на 9% выше, чем в центральной. В фации нелитогенной мочи, содержащей белок, альбумин образует краевую белковую зону, а в литогенной моче эта зона едва намечается. Морфометрический анализ фаций не- и литогенной мочи совпадают с данными РСМА: уровень белкового компонента в краевой и центральной зонах фаций не- и литогенной мочи различен.

Литература

1. Бенсман В.Н. Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине. – Краснодар: КГМА, 2002.
2. Залеский М.Г. // Сб. науч. тр. 2-й Всерос. научно-практ. конф. Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения. – М., 2001. – С. 53–56.
3. Залеский М.Г. и др. // Клини. лаб. диагн. – 2004. – № 8. – С. 20–24.
4. Залеский М.Г. // ВНМТ. – 2004. – Т. XI, № 4. – С. 107–108.
5. Шатохина С.Н. Диагностическое значение кристаллических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней: Дис...докт. мед. наук. – М., 1995.
6. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. // Сб. науч. тр. 1-й Всерос. научно-практ. конф. Кристаллографические методы исследования в медицине. – М.: МОНИКИ. – 1997. – С. 25–29.
7. Sole A. // Zeitschrift. – 1955. – Band 143, Heft 2. – S. 73–83.

УДК: 616.36-002-022:578.891

НАВИГАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

А. А. СОЛОМАХА*

В последние годы произошло значительное распространение заболеваемости вирусным гепатитом (ВГ). Интенсивность роста показателей заболеваемости ВГ превосходит таковую при распространении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [6].

применения иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразно-цепной реакции (ПЦР), крайневысококачественной (КВЧ) фотомодификации крови. Научно-исследовательская работа позволила выявить некоторые аспекты: показатели крови потенциальных доноров нередко не соответствуют нормальным значениям, для правильной интерпретации результатов анализов и постановки диагноза ВГ целесообразно сочетать ИФА и ПЦР, воздействие на кровь волн КВЧ-диапазона способно влиять на лабораторные показатели [4]. Необходимо подчеркнуть, что методы ИФА и ПЦР являются информативными, но не рентабельными для ЛПУ. Для скрининга ВГ сегодня используется определение в крови больных аланинаминотрансферазы (АЛТ), являющегося суррогатным маркером этого заболевания. Но ныне ведётся дискуссия о диагностической эффективности и значимости этого вида исследования. [2].

Становится очевидной ситуация, связанная с почти полным отсутствием адекватного выбора метода диагностики ВГ при проведении скрининговых обследований среди населения. Создавшая проблема решается с помощью математических методов анализа имеющихся традиционных клинико-лабораторных данных. Наибольшую популярность в медицине получили статистические методы. Их возможности применения ограничены в связи с нечёткой трактовкой моделей нормы, патологии, адаптации [3].

Нейросетевые навигационные технологии, основная суть которых состоит в моделировании патологического процесса на основе клинико-лабораторных показателей без привлечения методов ИФА и ПЦР, ныне наиболее перспективны.

Цель работы – экспериментальное и теоретическое обоснование применения комплекса математических методов анализа с использованием компьютерных нейронных сетей для диагностики ВГ при скрининге населения. Экспериментальная работа выполнялась на персональном компьютере. Достижение поставленной цели реализовывали путём создания оригинального алгоритма расчётов. Это мотивировалось высокой себестоимостью специализированных пакетов математической лаборатории MATLAB. Предварительно были выполнены эксперименты по обучению нейронной сети на основе 7 базисных показателей, указанные врачом-экспертом: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий белок, билирубин, аспартатамино-трансфераза (АСТ), аланинамино-трансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, тимоловая проба. На следующем этапе усложнили эксперимент, поэтому обучение нейронных сетей стали осуществлять на основе 23 рутинных клинико-лабораторных показателей. Нами учитывался также пол, возраст пациентов. Целесообразно подчеркнуть, что медицинские данные были статистически обработаны, отсутствующие лабораторные показатели выборки заменялись средними значениями по соответствующей группе, из исследования исключались резкие отклонения для повышения точности диагностики.

Материал и методы. Проанализированы 2 группы наблюдений. 1-ю группу составили 150 здоровых доноров отделения переливания крови, 2-ю – 150 больных вирусными гепатитами В и С в фазе репликации отделения гепатологии. Обучающая и тестовая выборки были составлены следующими примерами: 75 доноров и 75 пациентов, страдающих вирусными гепатитами. Моделирование работы нейронных сетей велось с помощью ряда функций среды программирования MATLAB. Основные технические аспекты нейросетевого моделирования были опубликованы в издании [5]. Принципы работы нейронных сетей состоят в возможности их обучения на основе выборки, состоящей из правильных классифицируемых клинических случаев какого-либо заболевания и нормы. Далее проводится обязательное тестирование данных, анализ ошибок, определение порога досто-

* Пензенская областная клиническая бол-ца им. Н. Н. Бурденко

верности. Реализация приведённых принципов выполняется разными математическими моделями, имеющими в своей структуре один, два, несколько нейронов или многослойные сети. Выбор, оптимизация построения архитектуры сети, моделирование зависит от конкретизации задач исследования, опыта и квалификации программиста, профессиональной интерпретации результатов медицинской диагностики.

Результаты исследования. Эксперимент на основе 7 показателей позволил определить наибольшую диагностическую значимость персептрона – сети, состоящей из одного нейрона. Достоверность диагностики по принципу «здоров – болен» составила 95,3%. Использование 23 показателей выявило низкую обучаемость персептрона. Использование 23 показателей применяли для обучения и тестирования двухслойной нейронной сети прямого распространения с сигмоидальными функциями активации. Изучалась работа нейронных сетей с различным числом слоёв (1–2) и нейронов в скрытом слое, обеспечивших достоверность диагностики 92%. Эксперименты на основе 7 показателей определили достоверность, не превышающую 70%. Снижение порога достоверности объясняется малым объёмом данных для обучения и функционирования нейронной сети. Отсутствует корреляция значений пола, возраста и клинико-лабораторных данных при проведении нейросетевого моделирования.

Навигационные технологии в диагностике ВГ на основе нейросетевого анализа медицинских данных могут обеспечить массовый скрининг населения.

Литература

1. Жданов В. М., Львов Д. К. Эволюция возбудителей инфекционных болезней.– М., 1984
2. Жибурт Е. Б. и др. // Вопр. вирусол.– 1995.– №1.– С. 25
3. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях.– М.: Медицина, 1989.– 304 с.
4. Соломаха А. А., Якунин В. В. // ВНМТ.– 2004.– Т 11, №1–2.– С. 25
5. Щетинин В. Г. и др. // Мед. техника.– 2000.– №2.– С. 21.
6. Яценко Е. А. Гемофилия у детей и ассоциированный с ней вирусный гепатит С: Автореф. дис...канд.мед.наук.– М., 2001.

УДК 303.71; 616-036.88

ВОЗМОЖНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОВЫШЕНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ ДАННЫХ ПО СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

В. А. ХРОМУШИН*, Э. И. ПОГОРЕЛОВА**, Е. М. СЕКРИЕРУ***

Достоверность данных регистра смертности является важнейшим условием для проведения анализа и принятия правильных управленческих решений, ее обеспечение должно начинаться с мониторинга смертности и создания программного обеспечения [1–5]. Устранение ошибок на этапе ввода данных, заложенное в программе ACMERU[#] [2, 4], обеспечивает высокую достоверность данных. Опыт работы здравоохранения Тульской области с этой программой показывает ее высокую эффективность в правильном кодировании множественных болезненных состояний или их осложнений, приводящих к смерти. ACMERU[#] облегчает работу врача в режиме автоматического выбора основной причины смерти. Но есть ошибки, которые нельзя выявить при вводе данных. Их находят в процессе обработки массивов данных, для

чего также разработано программное обеспечение, реализующее ряд методов выявления ошибок с различными признаками недостоверности, показанных в табл. 1.

Таблица

Методы выявления ошибок с разными признаками недостоверности

Метод выявления	Признак недостоверности	Программное обеспечение
Недопустимые	Много кодов R54 (старость)	MedSSV
	Большой процент кодов МКБ-10 с неуточненными критериями их клинической оценки	ACMERU
Резкие изменения во времени	Резкие изменения абсолютных значений и показателей в таблицах по классам и возрастам во времени	ACMERU, MedSS ^{##} , MedSSV
	Резкие изменения в различных диапазонах кодов социально значимых болезней во времени	ACMERU, MedSSV
	Резкие изменения в диапазоне кодов по учреждениям муниципальных образований во времени	ACMERU, MedSSV
	Резкие во времени различия в продолжительности жизни, в т.ч. по классам МКБ-10	MedSSV
	Резкие во времени различия в кратности множественных болезненных состояний или их осложнений, приводящих к смерти	MedSSV
	Резкие различия обобщенных математических моделей во времени	ANSSD
	Существенные отличия соотношений абсолютных значений и показателей в таблицах по классам МКБ-10 и возрастам для районов области между собой и по сравнению с данными по области	ACMERU, MedSS, MedSSV
Существенные отличия	Существенные различия в результатах ранжирования в диапазоне кодов по районам области	MedSSV
	Существенные отклонения выборки от средней по области продолжительности жизни	MedSSV
	Существенные различия обобщенной математической модели по классам МКБ-10, характеризующей район на фоне других районов области	ANSSA
	Различия в кодировании при сравнении данных различных регистров с оценкой полноты	SDiabet, MedSSV

Практика работы с регистром смертности показывает, что эффективным признаком недостоверности может служить недопустимо большое число кодов R54 (старость) в области по сравнению с др. похожими территориями. Чаще это выявляется у врачей, не имеющих опыта или плохо относящихся к обязанностям, и без контроля главврача ЛПУ и органов управления здравоохранением. Для сравнения районов области по кодам и диапазонам кодов R54 и другим, предлагается программа MedSSV.

Недопустимо большой процент кодов, неуточненных диагнозов (например, по классу «Новообразования») выявляется по району или по конкретному учреждению здравоохранения программой ACMERU с помощью встроенного режима, что может служить оценкой качества работы учреждения или свидетельствовать о неправильном кодировании причин смерти.

Накопленные данные по годам (кварталам) применяют для оценки достоверности кодирования причин смерти. Программы ведения мониторинга смертности ACMERU, MedSS и верификации данных MedSSV позволяют формировать в диапазоне дат таблицы (абсолютные значения и показатели) для субъектов отчетности по классам и возрастам и в произвольном диапазоне кодов. Это позволяет оценить монотонность изменения итоговых данных во времени. Наличие резких изменений говорит о недостатках кодирования причин смерти, их обоснования.

Программа MedSSV позволяет подсчитать продолжительность жизни по каждому субъекту отчетности, в т.ч. в диапазоне кодов причины смерти. Отслеживая отклонения от средних областных значений во времени, можно убедиться в однообразии кодирования, что важно для анализа. При наличии отклонений

*Государственное учреждение «Компьютерный центр здравоохранения Тульской области». Тел. 8 0872 33 31 00 E-mail: vik@mednet.com

** Центр по использованию международных классификаций в здравоохранении при Государственном учреждении «ЦНИИ организации и информатизации Минздрава и социального развития РФ» Тел. 8 095 979 92 05

*** Государственное учреждение «ЦНИИ организации и информатизации Минздрава и соцразвития РФ» Тел. 8 095 979 92 05 E-mail: emil@mednet.ru

[#] Регистр смертности с контролем ошибок заполнения медицинского свидетельства о смерти и автоматическим выбором первоначальной (основной) причины смерти

^{##} Регистр смертности с контролем ошибок заполнения медицинского свидетельства о смерти и автоматическим выбором первоначальной (основной) причины смерти

^{##} Регистр смертности с контролем ошибок заполнения медицинского свидетельства о смерти

надо искать обоснования этому, а при их отсутствии – причины (неполнота данных, неправильное кодирование причин смерти).

С помощью этой программы можно проследить во времени изменения величины кратности множественных болезненных состояний или их осложнений, приводящих к смерти, субъекта отчетности и по монотонности изменения этой кратности судить об однообразии кодирования. Убедиться в однообразии кодирования можно по обобщенной матрице (множественных болезненных состояний или их осложнений, приводящих к смерти, по классам МКБ-10) во времени [2, 6–7], в т.ч. по территориям области. Этот прием считается финишными максимально приближенным к результатам углубленного анализа. Для построения матрицы можно использовать программу ANSSD.

Оценивать достоверность данных регистра смертности можно также по резким изменениям абсолютных и относительных показателей в таблицах по классам МКБ-10 и возрастам для районов области между собой и по сравнению с данными по области, а также по отклонениям выборки от средней по области продолжительности жизни с помощью программ ACMERU, MedSS, MedSSV. Предоставляется возможность осуществить ранжирование в диапазоне кодов по районам области с помощью программы MedSSV, представив результат по убыванию числа случаев (например, в диапазоне рубрик I60-I64 – Цереброваскулярные болезни с острым течением). Резким отклонениям полученных значений необходимо искать обоснование, а при его отсутствии – причины, заключающиеся чаще всего в неполноте данных или в неправильном кодировании причин смерти. Предоставляется возможным оценить данные по различиям обобщенной математической модели по классам МКБ-10, характеризующим район на фоне других районов области. Эту оценку можно осуществить с помощью программы ANSSA. Очень эффективным приемом, как показывает практика работы учреждений здравоохранения Тульской области, является сравнение смертности по регистрам: государственный медико-дозиметрический регистр, онкологический регистр и регистр сахарного диабета (регистры федерального уровня). Такое сравнение позволяет выявить различия в кодировании причин смерти и оценить полную картину вклада случаев смерти. Программа SDiabet позволяет выгрузить данные из регистра сахарного диабета в формате Access совместить с данными в программе MedSSV.

Сравнив записи по совпадающим данным: фамилии, имени, отчеству и дате рождения можно выявить случаи отсутствия кодов E10-E14 (сахарный диабет) в I или II разделе пункта 18 медицинского свидетельства о смерти или полное несоответствие причин смерти. С помощью этой программы можно выявить отсутствующие записи в регистре сахарного диабета или в региональном регистре смертности населения. Можно выявить врачей, допускающих такое несоответствие и провести их обучение.

Сравнение регистров не только улучшает качество, но сильно дисциплинирует субъекты отчетности, если эта работа носит регулярный характер. Аналогичные возможности имеются для сравнения государственного медико-дозиметрического регистра по Тульской области и регионального регистра смертности.

Выводы. Высокая достоверность кодирования первоначальной (основной) причины смерти, обеспечивая качество информации в региональном регистре смертности, не обеспечивает надежности показателей смертности. Наряду с методами достижения высокой достоверности в процессе ввода и после накопления данных надо применять предложенные выше методы и с их помощью повысить достоверность самих данных и расчетных показателей смертности. Программное обеспечение для выполнения этих работ и опыт работы с ним выявили резервы высокой достоверности данных мониторинга смертности.

Литература

1. *Погорелова Э.И.* Научное обоснование системы мероприятий повышения достоверности статистики смертности населения: Автореф. Дис... канд. мед. Наук. – М.: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ. – 2004. – 24 с.
2. *Хромушин В.А.* Методология обработки информации медицинских регистров. – Тула. – 2005. – 120 с.
3. *Вайсман Д.Ш. и др.* // ВМТ. – 2001. – № 4. – С.80–81.
4. *Хромушин В. А., Вайсман Д. Ш.* // В сб. тез. докл. научно-практ. конф. Современные инфракommunikационные технологии в системе охраны здоровья. – 2003. – С.122.

5. *Погорелова Э.И. и др.* Заключительный научный доклад «Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации» (Международный исследовательский проект IAX202). – Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ. – 2003. – 34 с.

6. *Хромушин В.А.* // ВМТ. – 2004. – № 3. – С.107–109.

7. *Хромушин В.А. и др.* / В сб. докл. 4 регион. научно-практ. конф.: Современные проблемы экологии и рационального природопользования в Тул обл. – Тула: ТулГУ. – 2004. – С. 141.

THE POSSIBILITIES FOR AN ADDITIONAL INCREASE IN POPULATION MORTALITY DATA ADEQUACY

V.A. KHRUMUSHIN, E.I. POGORELOVA, E.M. SEKRIERU

Summary

The software developed by the authors for mortality data calculation has found out additional reserved to obtain high adequacy of mortality-monitoring data.

Key words: mortality data, mortality-monitoring data

УДК 616-005.4

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Г.С. МАЛЬ*

Введение. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 миллиона человек, это гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [8]. Ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, обусловленные атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий [2]. Принимая решение о назначении того или иного препарата, влияющего на липидный обмен врач должен ответить на 2 основных вопроса – насколько безопасно проводимое лечение для больного и каков прогноз гипохлипидемического эффекта возможен при длительном лечении? Интересна возможность прогнозирования лечебного эффекта с помощью нейронных сетей (НС) [5]. Методы с помощью НС могут использоваться независимо или служить дополнением к статистическому анализу, в медицине и, прежде всего, в кардиологии [6, 10].

Цель – разработка нейросетевой модели прогнозирования гипохлипидемического эффекта при коррекции гиперлипидемии (ГЛП) на основе параметров липид-транспортной системы.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 162 мужчины в возрасте от 41 до 59 лет (52,2±6,8) с ИБС и первичной гиперхолестеринемией (ГХС) или гипертриглицеридемией (ГТГ). Верификация диагноза ГЛП осуществлялась по наличию ксантоматоза, клинического проявления атеросклероза и данным семейного анамнеза после исключения заболеваний, обуславливающих вторичные нарушения липидного обмена [6]. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс определяли анамнестически, по клинической картине и с помощью эргометрических тестов. Критерии включения пациентов в исследование: исходное содержание холестерина (ХС) >200 мг/дл и/или исходное содержание триглицеридов (ТГ) >150 мг/дл, без выраженной гипохлестеринемии, с индексом Кетле < 29. Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, функциональный класс стенокардии напряжения, возраст).

Программа обследования включала:

1. Общеклинические: стандартный опрос (по опроснику Rose) – применяли стандартный кардиологический опросник ВОЗ и методические рекомендации по многофакторной профилактике ИБС, позволяющие выявлять типичную стенокардию напряжения; определение систолической артериальной гипертензии (САГ) – использовали критерии (ДАГ1) [12]; исследование ан-

* Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

тропометрических данных (рост, масса тела; масса тела измерялась с точностью до 0,1 кг, рост – с точностью 0,5 см. Избыточную массу тела выявляли с помощью индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату роста в метрах).

2. Биохимические: определение ХС и ЛПНП (ЛПНП) («Олвекс-диагностикум», г. Санкт-Петербург); ТГ («Vital-diagnosticum», г. Санкт-Петербург, Россия), апопротеинов В и АІ (иммуноферментный анализ). Стандартизация результатов – программа – «Биоконт-С» (ТОО «Диамед КНЦ» при кардиологическом научном центре)

3. Функциональные: регистрация ЭКГ (в покое, в 12 стандартных отведениях) – («FUKUDA», Япония); проведение эргометрического теста (велозргомметр «Siemens», Германия) [1].

4. Статистические: программа Neuro Pro 0.25 для работы с искусственными НС; статистический пакет «Статистика» [4].

Для решения задачи прогнозирования результата фармакотерапии ГЛП на основе параметров липид-транспортной системы были использованы НС, позволившие оценить степень выраженности гипохолестеринемического эффекта [7]. Применяли оригинальную разработку – НС, построенные на архитектуре многослойного персептрона с прямыми связями между нейронами и алгоритма обратного распространения ошибки с введением в сеть коэффициента крутизны дискриминантной функции модели, позволяющего менять скорость обучения сети [11, 15].

Принципы функционирования НС соответствовали традиционным: подготовка и ввод входных параметров, обучение сети, формирование выходных классов, тестирование системы [13]. Настраиваемые параметры НС, обеспечивающие оптимальное обучение были следующие: погрешность вычислений равная или менее 0,001; значение коэффициента крутизны дискриминантной функции, равное 3,0; величина шага обучения составила 0,5; число тактов обучения не менее 600; количество скрытых слоев нейронов равное 1. НС состояли из 3-х слоев по 50 нейронов, и выходного слоя с одним нейроном. Сеть обучилась до уровня ошибки – 0,0016, число итераций – 95649. Возможности программы: чтение, запись, редактирование, конвертирование файлов данных; создание слоистых НС для решения задач прогнозирования и классификации: число слоев нейронов – до 10; число нейронов в слое – до 100; обучение НС с применением одного из методов градиентной оптимизации; тестирование НС, получение статистической информации о точности решения задачи; вычисление и отображение значимости входных сигналов сети; внесение случайных возмущений в веса синапсов сети; упрощение НС: сокращение числа входных сигналов сети; сокращение числа нейронов сети; равномерное прореживание структуры синапсов сети; сокращение числа синапсов сети; сокращение числа неоднородных входов НС; бинаризация весов синапсов сети [14].

Всем лицам, составившим группы вмешательства, давались диетические рекомендации, направленные на изменение характера питания: уменьшение потребления жира в целом до 30% общей калорийности пищи, насыщенных жирных кислот – до 10% калорийности, ограничение поступления с пищей ХС до 300 мг/сутки и снижение потребления легкоусвояемых углеводов (согласно Европейским рекомендациям 2003 г.) [3].

Указанные рекомендации составили режим гипохолестеринемической диетотерапии при коррекции ГЛП. Контроль за соблюдением диетических рекомендаций осуществлялся с помощью диетического опроса на всех последующих этапах исследования. Для прогнозирования эффективности гипохолестеринемических препаратов в коррекции ГЛП согласно рандомизациям были сформированы группы лиц с фармакологическим вмешательством, сопоставимые между собой по возрасту и стратификационным признакам. Пациенты получали монотерапию ловастатином (холестар, 20 мг/сут, Словения), безафибратом (600 мг/сут, Германия) или эндурацином (никотиновая кислота; 1500 мг/сут, США). Исследование проводилось рандомизированным, слепым, контролируемым плацебо-тестом, перекрестным методом.

Результаты исследований говорят о выраженной эффективности различных гипохолестеринемических препаратов у больных ИБС с ГЛП, но гипохолестеринемический эффект неоднозначен при изолированных ГХС, ГТГ и их сочетаниях.

При лечении холестаром у больных ИБС с изолированной ГХС можно прогнозировать наименьший гипохолестеринемический эффект 15% ($p < 0,05$) у 17,5% больных, а более 20% ($p < 0,05$) – у 23% больных (рис 1). Полученный прогноз гипохолестеринемического

эффекта холестара согласуется с результатами клинических испытаний статинов у больных ИБС [2,9].

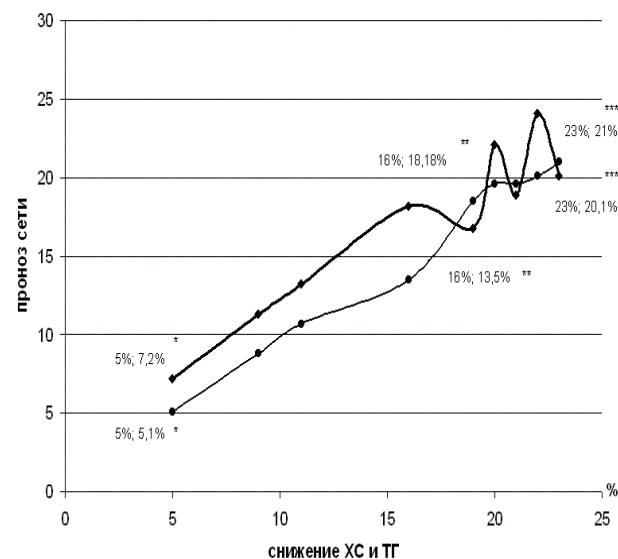


Рис. 1. Прогноз липидинамического эффекта холестара у лиц ИБС с изолированной гиперхолестеринемией с помощью нейросетевых классификаторов. Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,1$, *** – $p < 0,001$

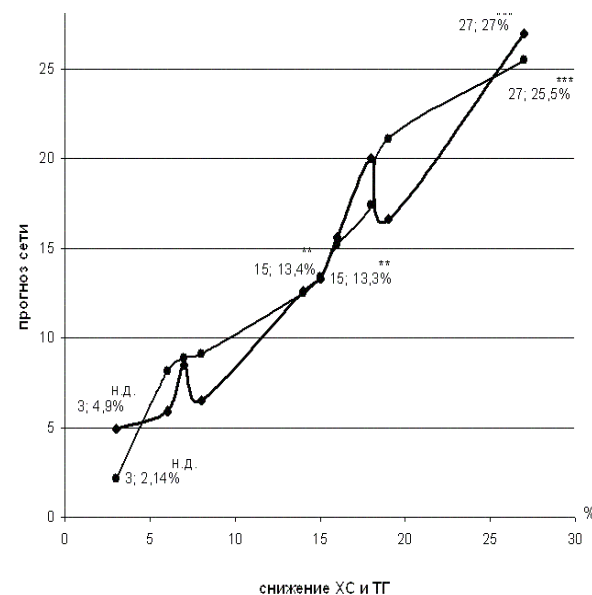


Рис. 2. Прогноз липидинамического эффекта безафибрата у больных ИБС с сочетанной гипертриглицеридемией с помощью нейросетевых классификаторов; н.д. – различия статистически недостоверны, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

При лечении безафибратом у больных ИБС с сочетанной ГТГ можно прогнозировать наименьший гипотриглицеридемический эффект 19% ($p < 0,05$) у 16,6% больных, а более 25% ($p < 0,05$) – у 27% больных (рис. 2). Этот прогноз безафибрата сопоставим с результатами клинического применения фибратов при различных типах ГЛП [8–9]. При фармакотерапии эндурацином у больных ИБС с изолированной ГХС прогнозировался гипохолестеринемический эффект не менее 14% ($p < 0,05$) у 18% больных, а снижение ХС до 30% ($p < 0,05$) получено у 15% лиц. Но наряду с гипохолестеринемическим эффектом эндурацин оказывал гипотриглицеридемический эффект, имеющий сопоставимую степень проявления у 16% больных ($p < 0,05$), а снижение ТГ на 30% прогнозировалось у 30,5% ($p < 0,05$). Этот прогноз эффективности эндурацина сопоставим с результатами гипохолестеринемического эффекта никотиновой кислоты в лечении атерогенных ГЛП [9].

Вывод. Показана возможность прогнозирования степени гипополипидемического эффекта у больных ИБС с изолированной или сочетанной ГХС и ГТГ, что важно для работы врача. Фармакотерапия ГЛП должна обеспечивать клинический эффект наряду с достижением экономичности лечения. Разработанные нейросетевые модели прогнозирования гипополипидемического эффекта у больных ИБС с ГЛП обладают точностью, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляет $\geq 90\%$. Информация о прогнозе гипополипидемического эффекта поможет оптимизировать фармакотерапию ИБС, исключая неадекватное лечение.

Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные нагрузочные тесты: Рук-во по кардиологии. – 1982. – № 2. – С.594–600.
2. Аронов Д.М. Профилактика и лечение атеросклероза. – М.: Трида –Х, 2000.
3. Всероссийское общество кардиологов // Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. – Москва, 2004.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика., 1999. – 429 с.
5. Горбань А. Н., Россиев Д. А. Нейронные сети на персональном компьютере. – Новосибирск, 1996. – 271 с.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб, 1999.
7. Котельникова Е.В. и др. // Кардиол. – 2004. – № 3. – С. 15.
8. Кухарчук В.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 6. – С. 80–85.
9. Либов И.А., Черкасова Е.В. // Моск. мед. ж. – 1998. – № 3. – С. 34–37.
10. Лопин В.Н., Шепелев О.В. // Приборы и системы управления. – 1999. – № 12. – С. 12–13.
11. Лопин В.Н., Шепелев О.В. // Автоматизация и системные технол. – 1999. – № 10. – С. 41–42.
12. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в РФ // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 3. – С. 5–30.
13. Уоссермен Ф. Нейрокомпьютерная техника. – М. Мир, 1992.
14. Bishop C. Neural Network for Pattern Recognition. Oxford: University Press. – 1995.
15. Borisov A.G. et al. // Modelling, measurement & Control C. – 1996. – № 1. – Р. 1–5.

УДК 616.153.495.2-07

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА

М.Ю.АНДРИАНОВА*, О.В. КОРОТКОВА**, С.И. НЕФЕДКИН***, В.Л. ЭВЕНТОВ*

Со времени создания доктором Kolff и инженером Alwal в 1944 г. первого аппарата «искусственная почка» велись постоянные поиски объективных критериев для определения соответствующей «дозы» гемодиализа (ГД) для каждого отдельного пациента и оценки адекватности проводимого лечения. На сегодняшний день эти критерии достаточно расплывчаты, и тактика лечения больного зависит от местного стереотипа проведения стандартных гемодиализных процедур, опыта каждого конкретного врача. Для оценки состояния пациента, которому проводится лечение ГД, используется ряд параметров. В качестве маркеров обычно используют додиализные концентрации в крови быстро диффундирующих растворенных веществ, таких, как мочевины, что хорошо отражает клиническое состояние пациента. Тактика

проведения ГД строится на биохимических анализах крови; чаще врачи ориентируются только на преддиализный уровень мочевины и гораздо реже – на постдиализный. Это связано с невозможностью частого отбора проб крови для исследования у, как правило, анемичных больных, находящихся на экстракорпоральном лечении. В то же время отсутствие оперативной информации о процессе очищения крови на протяжении сеанса ГД не дает возможности врачу вовремя скорректировать режим процедуры.

Альтернативой стало измерение содержания мочевины не в крови, а в оттекающем из диализатора диализирующем растворе (ДР). Существуют несколько систем контроля концентрации мочевины в ДР, гемофильтрате и ультрафильтрате.

В аппарате *Baxter Biostat* [4, 7–8] датчик подсоединяется после диализатора перед входом в аппарат «искусственная почка». Пробы ДР регулярно отбираются и направляются к электроду, чувствительному к аммонии. Электрод покрыт колпачком, содержащим уреазу. Когда проба достигает колпачка, вырабатывается аммоний, который диффундирует из колпачка в электрод. Датчик должен часто калиброваться при помощи двух стандартных растворов. Упаковка с калибровочными растворами меняется через каждые 20 измерений совместно с уреазным колпачком. Измерения проводятся каждые 30 минут. Прибор позволяет измерить начальную концентрацию мочевины в крови перед сеансом ГД путем включения аппарата «искусственная почка» в режим изолированной ультрафильтрации в начале сеанса. Прибор *Biocare Corporation* основан на том же принципе действия. Его датчик отличается увеличенным патроном с уреазой, а сам прибор имеет более широкий диапазон измерения. Датчик мочевины «Bellco» [3, 5] разработан для применения в режиме *Paired Filtration*, при котором сеансу ГД предшествует гемофильтрация. Датчик измеряет концентрацию мочевины в гемофильтрате, и его показания соответствуют концентрации мочевины в крови пациента. Здесь используется уреазный метод с двумя измерительными ячейками. Аппарат *DQ M200 Gambro* основан на измерении электропроводности ДР, возрастающей при разложении мочевины. Датчик аппарата расположен на выходе аппарата «искусственная почка». Небольшая проба ДР дискретно отбирается, термостабилизируется, попадает в разветвление и в одном канале проходит через уреазный патрон с обработкой углекислым газом. В обоих каналах измеряется электропроводность раствора. Разница в показаниях соответствует содержанию мочевины в ДР. В системе *Ureascan P2 Hospal (UH2P)* измеряется электропроводность ДР, которая растет за счет взаимодействия мочевины с уреазой в термостабилизированной ячейке-реакторе [2, 3]. Для повышения точности в реактор вводится фосфатный буфер, а для калибровки используются стандартные растворы мочевины.

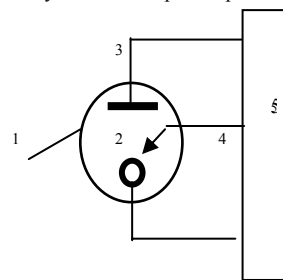


Рис. 1. Датчик концентрации мочевины аппарата «Диализ-контроль»
1 – корпус датчика; 2 – индикаторный электрод; 3 – вспомогательный электрод; 4 – электрод сравнения; 5 – поляризатор.

Недостатком этих систем является необходимость применения дорогостоящих реактивов, буферных растворов, частая калибровка и дискретность результатов. Альтернативой является безреагентный электрохимический метод определения концентрации мочевины [1]. Принцип действия электрохимического анализатора мочевины в ДР основан на снижении адсорбции O_2 на поверхности платинового электрода при росте уровня мочевины в электропроводном растворе. Изменение адсорбции O_2 связано с уровнем мочевины в растворе соотношением: $Q_e = f \cdot C$ (1), где Q_e – количество электричества, израсходованное на адсорбцию O_2 на поверхности платинового электрода при совместной адсорбции с мочевиной; C – уровень мочевины в растворе. Измеряя количество электричества, израсходованного на адсорбцию

* Российский научный центр хирургии РАМН. 11992, Москва, Абрикосовский пер., д.2. тел. 248-15-87
** «Euro Aqua Drill». 107053, Москва, ул. Большая Спасская, д.12, офис 109-110. тел. 937-89-66
*** Московский энергетический институт. 105835, ГСП, Москва, Е-250, Красноказарменная ул., д.14. тел. 362-73-55

мочевины, получаем сигнал, пропорциональный уровню мочевины в ДР. Принципиальная схема электрохимического датчика концентрации мочевины см. на рис. 1.

Датчик выполнен в виде стеклянной ячейки (1), в которой обеспечивается обтекание ДР поверхности индикаторного электрода (2), изготовленного в виде платинового шарика. К поверхности шарика подведен капилляр хлор-серебряного электрода сравнения (4). В ячейке также расположен платиновый вспомогательный электрод (3) с большой поверхностью. Все электроды заведены на электронный поляризатор (5). Для получения информации об изменении концентрации мочевины в ДР, датчик помещен в проток раствора на выходе из аппарата «искусственная почка». Поляризация индикаторного электрода ведется циклически электронным поляризатором через вспомогательный электрод. Диапазон поляризации относительно электрода сравнения: $-0,4 \div -0,8$ В от области катодных потенциалов; $+0,8 \div +1,0$ В до области анодных потенциалов адсорбции кислорода. Поляризатор через каждые 16–20 с выдает пропорциональный концентрации мочевины сигнал, обработка которого идет в аппарате «Диализ-контроль». В процессе ГД через мембрану диализатора в ДР поступают низкомолекулярные азотсодержащие вещества, 90% которых – мочевина, а креатинин, мочевая кислота, аминокислоты имеются в концентрациях, меньших на 1–2 порядка.

При исследованиях оттекающей магистрали диализатора концентрация мочевины в процессе ГД менялась от 2 ммоль/л до 16, глюкозы – 1–2 ммоль/л, креатинина – 0,1–0,35 ммоль/л. Среднемолекулярные токсины присутствовали в малых объемах.

Изучение изотермы адсорбции мочевины установило, что она состоит из трех участков: в области малых заполнений поверхности индикаторного электрода мочевиной (до 2,5 ммоль/л) наклон изотермы был существенно ниже, чем в области средних заполнений; область средних заполнений (2,5–40 ммоль/л) являлась самой чувствительной для измерения мочевины, т.к. при этих концентрациях зависимость показаний прибора была практически линейна, а при концентрациях свыше 40 ммоль/л наблюдался переход к предельным заполнениям, и наклон изотермы адсорбции снижался. Анализ изотерм адсорбции глюкозы и креатинина выявил, что адсорбционная активность креатинина на платине была выше, чем у мочевины, но концентрациям в оттекающем ДР креатинина (0,1–0,35 ммоль/л) соответствовали малые степени заполнения и малый наклон изотермы адсорбции. Поэтому влияние концентрации креатинина на точность показаний было незначительным. Имеющаяся в ДР глюкоза не влияла на показания датчика. Концентрация глюкозы в ДР не подчиняется характерным зависимостям и определяется рядом индивидуальных факторов пациента, например, приемом пищи перед или во время сеанса ГД. Для исследования зависимости показаний аппарата «Диализ-контроль» от концентрации в ДР различных уремических метаболитов мы провели макетные исследования. В рециркулирующий ДР, содержащий 135 ммоль/л Na, 2 ммоль/л K, 1,5 ммоль/л Ca, 1,0 ммоль/л Mg, 105 ммоль/л Cl с pH=7,4, инфузионным насосом подавался концентрированный раствор мочевины. На протяжении эксперимента концентрацию мочевины в растворе изменяли от 1,0 до 40 ммоль/л. Показания аппарата «Диализ-контроль» сравнивали с показаниями анализатора мочевины *BUN Analyzer 2* фирмы «Beckman» США (рис.2), которые были идентичны, а max ошибка измерения составляла 2,6 %. После этого проведены клинические испытания аппарата «Диализ-контроль». Датчик аппарата был установлен на сливе аппарата «искусственная почка». На экране компьютера, подсоединенного к аппарату, отражалась информация о концентрации мочевины в ДР и проценте очистки крови, автоматически определяющийся по формуле: % очистки крови = $100\% (C_{дн} - C_{дi}) / C_{дн}$ (2), где $C_{дн}$ – начальная концентрация мочевины в ДР; $C_{дi}$ – текущие показатели концентрации мочевины в ДР.

После введения в компьютер данных о скорости кровотока (Q_k), скорости протока ДР (Q_d), типе применяемого диализатора, желаемого KT/V и антропологических данных пациента можно получить на дисплее сведения о следующих параметрах ГД:

– концентрация мочевины в крови больного (S_{ki}) вычисляется по формуле: $S_{ki} = C_{дi} K_k / d$, где $C_{дi}$ – текущая концентрация мочевины в ДР; K_k / d – экспериментальный коэффициент корреляции между концентрациями мочевины в крови и ДР, измеренный для каждого вида диализаторов при различных скоростях кровотока (Q_k) и заведенный в память компьютера;

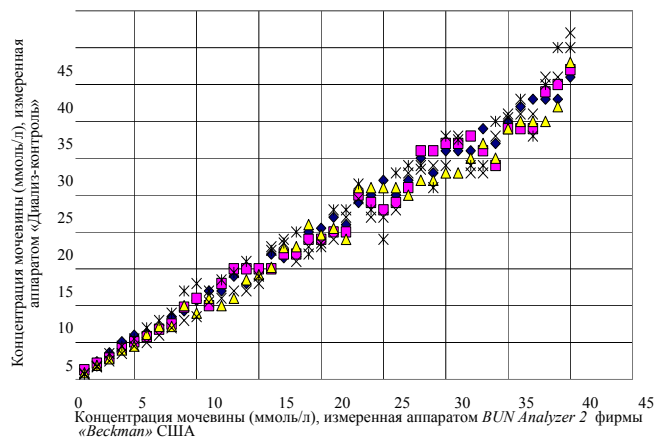


Рис.3. Соотношение между показаниями аппарата «Диализ-контроль» и содержанием мочевины в ДР

- истинный клиренс диализатора: $K_d = Q_d / K_k / d$;
- необходимая длительность ГД (Тд), равная отношению задаваемого KT/V к K_d / V , где V – объем жидкости в организме;
- очищенный объем организма $V_{очищенный} = K_d T_d$;
- скорость катаболизма белка: $PCR = S_{ки} T_d$, где $S_{ки}$ – концентрация мочевины в крови больного в начале ГД;
- остаточный почечный клиренс мочевины (KRu):

$$KRu = \frac{VuCu}{T_d(C_{dk}K_k / d + C_{ск}) / 2},$$

где Vu – объем мочи, собранный в междиализный период; Cu – уровень мочевины в моче; S_{dk} – в ДР в конце диализа; – диализные дозы $KT/V = K_d T_d / V + 10,1 KRu / V$ для 2-х диализов в неделю и $KT/V = K_d T_d / V + 5,9 KRu / V$ для 3-х диализов; – доза диализа $Kt/V_{sp} = -\lg(R - 0,008 T_d) + (4 - 3,5 R) UF / W$, где R – отношение постдиализной концентрации мочевины в крови к преддиализной; UF – объем ультрафильтрата, удаленного за время ГД; W – вес больного, Kt/V_{sp} – одна доза диализа. Все эти показатели могут быть выведены оператором на экран компьютера в любой момент сеанса ГД. Оператор может записывать их в персональный архив пациента. Анализируя скорость снижения концентрации мочевины в ДР, прибор выдает информацию о начинающемся тромбозе диализатора или увеличении шунтового кровотока в артерио-венозной фистуле.

Анализатор концентрации мочевины в ДР «Диализ-контроль» значительно расширяет возможности врача по оценке и своевременной коррекции процесса лечения больных хронической почечной недостаточностью посредством ГД.

Литература

1. А.С. 1832926 Россия / Способ определения концентрации мочевины в диализирующем растворе // Бюл. № 29. – 1993.
2. Calzavara P. et al. // Int J Artif Organs. – 1998. – Vol. 21. – P. 147–150.
3. Colavanti G. et al. // Int J Artif Organs. – 1995. – Vol. 18. – P. 544–547.
4. Depner T.A. et al. // J Am Soc Nephrol. – 1996. – Vol. 7. – P. 464–471.
5. Garred L.J. et al. // Nephrol Dial Transplant. – 1997. – Vol. 12. – P. 535–512.
6. Gotch F.A, Sargent J.A. // Kidney Int. – 1985. – Vol. 28. – P. 526–534.
7. Keshaviah P.R. et al. // Pediatr Nephrol. – 1995. – Vol. 9 (suppl). – S.2–8.
8. Runco C. et al. // Int J Artif Organs. – 1995. – Vol. 18. – P. 534–543.

УДК 778.108

ОЦЕНКА ЦВЕТОПЕРЕДАЧИ ИЗОБРАЖЕНИЙ КОЖИ В
ТЕЛЕДЕРМАТОЛОГИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ АВТОМАТИЧЕСКОЙ
ЦВЕТОКОРРЕКЦИИ

Б.А. КОБРИНСКИЙ*, Н.В. МАТВЕЕВ*

Во всем мире наблюдается широкое распространение телемедицинских консультаций. Наиболее широко телемедицинские системы используются в здравоохранении США, при этом только с 1993 по 1998 г. число телемедицинских консультаций в США увеличилось более чем в 20 раз, превысив 60 тыс. в год [3]. Растет число телемедицинских консультаций и в России, при этом только на территории Приволжского Федерального округа с 2001 г. по 2003 г. число консультаций выросло более чем в 10 раз [2].

В основе теледерматологии (телемедицинские консультации в дерматологии) лежит передача консультанту изображений кожи пациентов по электронным сетям. Априорно предположим, что лучшее качество цветопередачи цифровых изображений кожи дает возможность более точной теледерматологической диагностики. Наш опыт продемонстрировал, что многие цифровые фотокамеры, используемые для теледерматологических консультаций, значительно искажают цветопередачу изображений кожи, тем самым затрудняя диагностику.

Учитывая, что характеристики цветопередачи используемых цифровых камер были достаточно стабильны, первоначально нами была разработана компьютерная программа для компенсации цветоискажений, вносимых конкретной моделью камеры. Для расчета алгоритмов коррекции использовалась следующая методика: производилось фотографирование стандартной цветовой шкалы GretagMacbeth ColorChecker Color Rendition Chart цифровой фотокамерой; определялись уровни красного, зеленого и синего (R, G, B) для 24 цветовых полей стандартной шкалы с помощью программы Adobe Photoshop; проводилась колориметрия полей шкалы с помощью прибора Chromameter фирмы Minolta с измерением величин L^* , a^* и b^* , затем на основе специальных формул [4] проводился перерасчет этих величин в соответствующие «стандартные» значения – R_0 , G_0 , B_0 ; определялись аппроксимирующие функции, которые позволяли смоделировать цветоискажения, вносимые камерой в изображение стандартной цветовой шкалы (в частности, для камеры Sony Mavica MVC-FD83 линейаризованные аппроксимирующие функции: $y=0,83x+30,6$ (для красной составляющей); $y=0,75x+43,5$ (для зеленой составляющей); $y=0,81x+50,4$ (для синей составляющей)); производилась коррекция цветоискажений с использованием использовались функций, обратных вышеприведенным (в частности, для камеры Sony Mavica MVC-FD83 функции, применявшиеся для коррекции: $y=1,20x - 36,9$ (для красной составляющей); $y=1,33x - 58,0$ (для зеленой составляющей); $y=1,23x - 62,2$ (для синей составляющей)).

Визуально изображения после цветопередачи оказались значительно более реалистичными, чем исходные изображения, полученные с помощью цифрового фотоаппарата.

Примененный подход, заключающийся в предварительной оценке цветопередачи цифровой фотокамеры, определении соответствующих аппроксимирующих функций и последующем создании корректирующих компьютерных программ, не мог быть действительно продуктивным, т.к. при постоянном росте числа моделей цифровых камер тестирование каждой новой модели и создание корректирующей компьютерной программы для нее было бы нереально.

Реальной альтернативой явилось создание компьютерной программы, способной автоматически оценить цветоискажения цифровых изображений кожи и, с учетом произведенной оценки, вести соответствующую коррекцию. Основанием для создания такого алгоритма было указание на то, что цвет кожи является одним из тех «опорных» цветов, основываясь на котором человек оценивает качество цветопередачи изображения [1].

В основе созданной нами компьютерной программы TransImage, реализующей выполнение данной задачи, лежит следующий алгоритм: определение участков изображения, цвет которых максимально соответствует «стандартному» цвету кожи; опреде-

ление среднего значения показателей RGB для выявленных участков; вычисление аппроксимирующей функции преобразования цвета корректируемого изображения, позволяющей максимально приблизить цвет кожи на изображении к «стандартному» цвету; коррекция цвета изображения согласно полученной аппроксимирующей функции.

Программа TransImage была разработана специально для цветопередачи изображений кожи, что делает ее максимально эффективной в этой сравнительно узкой области цветопередачи. Тем не менее, для того, чтобы сделать вывод о целесообразности использования разработанной компьютерной программы TransImage в теледерматологии, необходимо было проведение количественной оценки качества цветопередачи изображений кожи до цветопередачи и после нее, а также о влиянии цветопередачи на эффективность телемедицинской диагностики.

Для оценки качества коррекции цветопередачи, выполняемой с помощью разработанной нами компьютерной программы TransImage, был использован набор цифровых изображений кожи (31 изображение). Большинство изображений было получено с помощью цифровой фотокамеры Olympus D460Z, характеристики цветопередачи которой, как показали наши дальнейшие исследования, являлись одними из лучших.

Из 31 изображения 12 не подвергались цветопередаче, а 19 были подвергнуты автоматической цветопередаче с помощью программы TransImage. Изображения предъявлялись трем экспертам-дерматологам*** при этом экспертов просили выставить оценку качеству цветопередачи каждого из предъявляемых изображений по пятибалльной системе, а также выставить ориентировочный диагноз (анамнестические данные дерматологам до эксперимента не сообщались).

Средняя оценка показателя качества цветопередачи исходных изображений оказалась равной $3,69 \pm 0,14$. Иными словами, даже при использовании одной из лучших цифровых фотокамер средняя оценка качества цветопередачи находилась между «удовлетворительно» и «хорошо». Средняя оценка качества цветопередачи для изображений, подвергшихся цветопередаче, оказалась равной $4,05 \pm 0,11$ (различия достоверны, $p < 0,05$).

Экспертные оценки подтвердили, что разработанная нами компьютерная программа TransImage действительно улучшает качество изображений кожи. С целью выяснения того, насколько проведенная цветопередача влияет на достоверность теледерматологической диагностики, было проведено сравнение достоверности диагностики на основании не- и корректированных изображений кожи. При оценке исходных 12 изображений тремя экспертами-дерматологами было выставлено от 3 до 7 неверных диагнозов (в среднем достоверность диагностики составила 56%), тогда как при оценке 19 корректированных изображений число неверных диагнозов составило от 3 до 5 (в среднем достоверность диагностики составила 81%).

Достоверность диагностики с использованием корректированных изображений превышала достоверность диагностики с использованием исходных изображений (различия статистически достоверны, $p < 0,05$). Даже при использовании цифровой камеры с одними из лучших показателей цветопередачи автоматическая цветопередача с применением разработанной нами компьютерной программы TransImage приводит к достоверному повышению качества цветопередачи и достоверности диагностики.

Литература

1. Гурьев Д. С. Справочник по фотографии (фотосъемка). – Киев: Техника, 1989. – 319 с.
2. Леанов В. М. еграфии // Ремедиум-Приволжье. – 2003. – №10. – С. 49–50.
3. Introduction to telemedicine / Ed. by R. Wootton, J. Craig, London: The Royal Society of Medical Press. – 1999. – 208 p.
4. Russ J.C. The Image Processing Handbook. 3rd ed. CRC Press. – 1999. – 771 p.

*Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

*** Сотрудники Нижегородского НИКВИ доктор мед. наук Г. А. Петрова, канд. мед. наук И. А. Клеменова, врач высшей категории Т. И. Ивлиева

Раздел IV

КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

УДК 616-006.004.12

ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ
ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ИНТЕГРАЛЬНОГО АДДИТИВНОГО КРИТЕРИЯ

Б.Б. КРАВЕЦ, А.П. ПРИПАЧКИНА, О.А. РОДЦЕВИЧ*

Существуют различные формы оценки качества медицинской помощи онкобольным. Есть федеральные стандарты, определяющие объемы диагностических исследований и лечебных пособий для больных со злокачественными новообразованиями. Сформированы региональные стандарты, ориентированные на варианты лечения с учетом сроков временной нетрудоспособности, госпитального и амбулаторного этапов. Но для оценки качества лечебно-диагностических и профилактических процессов в онкологии необходимо обоснование методов, системы сопровождения. Нужна оценка качества через уровень результативности.

На основе статистического анализа показателей деятельности федеральных онкологических центров издаются сборники, в которых отражены количественные характеристики заболеваемости, смертности от злокачественных новообразований, выживаемости, лечения по всем территориям РФ. Представляемые данные отличаются специфичностью, валидностью и формализацией и являются мерой измерения качества деятельности, могут служить критериями оценки результативности. Информация по основным критериям оценки деятельности в отдельном регионе может быть сравнима с данными среднероссийскими, других территорий. Однако в ситуации, когда одни критерии обозначили позитивные результаты, а другие – недостаточно удовлетворительные, общую оценку качества онкологической помощи по региону дать затруднительно. В большей степени это относится к оценке онкологической помощи в ЦРБ и ЛПУ города.

Для комплексной характеристики качества медпомощи онкобольным на уровне региона и ЛПУ предложен и реализован метод интегральной оценки результативности как одного из объективных индикаторов системы качества. Интегральный коэффициент вычисляется как сумма значений всех показателей:

$$K(p_1, p_2, p_3 \dots p_n) = \sum_{i=1}^n p_i,$$

где p_i – показатель с номером i (i изменяется от 1 до n), $\sum p_i$ – сумма значений показателей. Каждый показатель оценен в 10 баллов. Ухудшение или улучшение показателя на 1% предусматривает корректировку балльной оценки соответственно на +1 или -1 балл. Оценка в 10 баллов показателя не означает удовлетворительной характеристики того или иного вида онкологической деятельности. Введение интегрального коэффициента позволяет оценить качество онкологической помощи как на уровне ООД, так и в общелечебной сети и сравнить его с многолетними средними показателями. Основные критерии оценки управления качеством помощи на уровне онкодиспансера подразделяются на индикаторы качества диагностики, лечения, оргметодработы, результативности (рис.1). Выявление онкологических больных, показатели ранней и поздней диагностики характеризуют качество проводимой профилактической и диагностической работы.

Показатели морфологической верификации диагноза, соотношения между одногодичной летальностью и запущенностью отражают процессы первичной и уточняющей диагностики, лечения, диспансеризации. Критериями оценки качества являются выживаемость больных (индекс накопления контингентов, удельный вес больных, состоящих на онкологическом учете и переживших 5-летний срок после первичной регистрации, одногодичная летальность). Рассчитаны средние величины показателей за 5-летний период по РФ (табл.1). Каждый показатель оценен в 10 баллов. При условии соответствия количественного

выражения показателя по области среднему по России интегральный критерий должен быть равен 70 баллам.

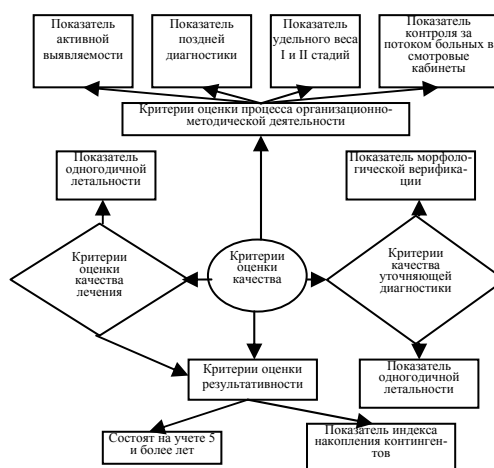


Рис. Основные компоненты критериев оценки качества деятельности онкологического диспансера.

Таблица 1

Средние показатели индикаторов результативности онкологической помощи по РФ за 1998-2002 гг.

Показатели	Годы					Средний за 5 лет
	1998	1999	2000	2001	2002	
Состоит на учете 5 и более лет	49,1	49,4	49,5	49,3	49,4	49,3
Морфологическая верификация диагноза	75,1	75,8	76,6	77,5	78,2	76,6
Удельный вес выявленных на онкопрофосмотрах, %	9,0	9,2	9,6	9,9	10,7	9,7
Удельный вес I-II стадий процесса, %	37,9	38,6	39,8	40,9	41,5	39,7
Одногодичная летальность, %	36,3	36,2	35,7	34,5	33,9	35,3
Показатель запущенности, IV ст., %	24,7	24,7	24,4	24,0	23,9	24,3
Соотношение между одногодичной летальностью и запущенностью	1,47	1,46	1,46	1,44	1,42	1,45
Индекс накопления контингентов	4,7	4,8	4,9	5,0	5,1	4,9

Интегральный показатель управления качеством онкологической службы на уровне областного онкологического диспансера, демонстрирует позитивные данные Липецкой области в сравнении со среднероссийскими показателями (табл.2).

Иначе выглядит суммарная оценка показателей медпомощи онкобольным в общелечебной сети. Критериями оценки качества онкопрофилактической, диагностической и организационной деятельности ЛПУ города и ЦРБ являются показатели ранней и поздней диагностики, выявления онкобольных, запущенности по каждой локализации, которые объективно отражают управление качеством медпомощи онкобольным. Критерии качества медпомощи онкобольным в общелечебной сети – показатели: запущенности общей; удельного веса больных с I и II ст. процесса; выявляемости рака; соотношения между прошедшими смотровой кабинет и первичными больными; запущенности рака прямой

* Кафедра онкологии ФПК и ППС ВГМА

Краткое сообщение

кишки, шейки матки, молочной железы, слизистой полости рта. Ср. показатели качества по Липецкой обл. в период 1998–2002 гг. рассчитаны по всем ЦРБ (табл.3).

Таблица 2

Критерии оценки качества медпомощи онкобольным

Критерии	Средний по РФ за 5 лет	Факт (область 2003 г.)	Баллы
Одногодичная летальность, %	35,3	31	14,3
Морфологическая верификация диагноза, %	76,6	78,1	11,5
Удельный вес выявленных на профосмотрах к числу впервые зарегистрированных, %	9,7	14,2	14,5
Удельный вес I-II стадий (%)	39,7	46,6	16,9
Состоят на учете 5 и более лет, %	49,3	46,8	7,5
Показатель запущенности, %	24,3	21,3	13,0
Соотношение между одногодичной летальностью и запущенностью	1,45	1,45	10,0
Интегральный показатель			87,7

Таблица 3

Средние показатели индикаторов результативности онкологической помощи по Липецкой области за 1998-2002 гг.

Показатели	Годы					Ср. уровень за 5 лет
	1998	1999	2000	2001	2002	
Удельный вес бол-х I–II стадий, %	39,5	42,7	44,4	47,0	45,4	43,8
Удельный вес выявленных на онко-профосмотрах, %	10,6	11,8	12,7	12,2	13,8	12,22
Запущенность общая, %	23,8	23,1	22,1	22,1	21,7	22,56
Запущенность слизистой полости рта и глотки, III+IV ст., %	69,1	74,5	76,5	69,6	71	72,14
Запущенность рака прямой кишки III+IV ст., %	60,3	65,7	64,5	57,5	56,3	60,86
Запущенность рака шейки матки III+IV ст., %	35,6	26,4	22,2	25	19,1	25,66
Запущенность рака молочной железы, III+IV стадия, %	37,3	33,6	36,6	31,5	33,4	34,48

Таблица 4

Ранжирование районов по интегральному коэффициенту оценки качества

ЛПУ (ЦРБ, г. Липецк, г. Елец)	Общий балл	Ранг
Воловская	93,6	4
Грязинская	27,4	15
Данковская	81,6	5
Добринская	66,3	8
Добровская	173,9	1
Долгоруковская	37,7	13
Елецкая	23,1	17
Задонский	62,7	9
Измалковская	-1,4	18
Краснинская	72,5	6
Лебедянская	23,9	16
Лев-толовская	72,3	7
Липецкая	28,8	14
Становлянская	39,2	12
Тербунская	-18,2	20
Усманская	-3,5	19
Хлевенская	142,5	2
Чаплыгинская	125,2	3
г.Липецк	61,2	10
г.Елец	58,5	11

При соответствии значений показателей онкологической деятельности в районах среднеобластной интегральный коэффициент должен быть равен 70 (табл.4).

В 3-х районах – минусовые значения интегрального коэффициента, что требует принятия там срочных мер. В 10 ЦРБ интегральный коэффициент <70, из них в 5 районах <40. В 3-й ЦРБ он в 1,5–2,5 раза превышает областной.

УДК 681.3

БАНК ДАННЫХ ПО ПАРКИНСОНИЗМУ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

М.Ф. БАРАБАНОВА, С.П. МАРКИН*, Д.К. СИЧИНАВА**

В развитых странах мира при изучении здоровья населения ориентируются на специфические национальные проблемы конкретного региона. Наиболее обобщенно особенности состояния здоровья населения характеризуют медико-демографические процессы, а комплекс медико-демографических показателей может быть использован в качестве критериев-измерителей достижения основной цели здравоохранения – повышения уровня здоровья населения [2]. Оценка медико-демографических процессов и определение на этой основе наиболее приоритетных проблем здоровья населения является весьма важной для Краснодарского края. По прогностическим данным Госкомстата России, демографические показатели здоровья населения региона на протяжении 1998–2015 гг. будут иметь отрицательные характеристики. При этом ожидаемая численность населения Краснодарского края за данный период уменьшится на 141.000 чел. (показатели смертности будут превышать показатели рождаемости в 1,7 раза). Показатели здоровья населения обусловлены темпом старения населения. Наиболее показательными характеристиками возрастной структуры служат коэффициент «демографической нагрузки» (соотношение численности лиц нетрудоспособного и трудоспособного возраста) и ожидаемая продолжительность жизни. По расчетам Госкомстата РФ коэффициент демографической нагрузки (на 1000 чел.) в Краснодарском крае составит 695, а ожидаемая продолжительность жизни достигнет 70,1 лет.

Вследствие этого возрастает значимость заболеваний, связанных с возрастом (в первую очередь, паркинсонизма, существенно влияющего на «качество жизни» населения и требующего постоянного наблюдения за пациентами и длительного медикаментозного лечения). «Качество жизни» – это интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. На «качество жизни» больных паркинсонизмом оказывают влияние двигательные нарушения, депрессия (развивается в 33,1% случаев) и когнитивные расстройства, в частности деменция (встречается в 30% случаев). Улучшение «качества жизни» больных с паркинсонизмом должно быть основной целью лечения [3]. С целью повышения эффективности и качества медико-социальной помощи больным данного профиля разработана единая методология эпидемиологических исследований в Краснодарском крае, способствующая систематизации данных и уменьшению потерь информации. Основным инструментом проведения эпидемиологических исследований была разработана нами анкета для врачей-неврологов ЛПУ 47 районов Краснодарского края. Вопросы, включенные в анкету, разделены на две группы: демографические (пол, место жительства, профессия и др.) и клинические (основные составляющие диагноза (степень тяжести, тип течения и др.), возраст начала заболевания, сроки назначения терапии с момента начала заболевания, проводимая терапия, осложнения препаратами L-допы и др.). В клинической части анкеты введена градация времени, позволяющая унифицировать ответы и проводить их статобработку. С помощью анкеты можно оценить влияние сразу ряда факторов (возраст, наследственность, сопутствующие заболевания и др.) и их взаимодействие при сохранении конфиденциальности всей информации.

Для повышения качества работы с медицинскими данными создан кадастр (реестр) больных с паркинсонизмом, состоящих на диспансерном учете в поликлиниках Краснодарского края. При составлении кадастра были осуществлены основные этапы:

* Воронежская государственная медицинская академия им. Бурденко

** Кубанская медицинская академия

проведен анализ ответов врачей-неврологов на вопросы анкеты; разработана система учета и порядок регистрации данных; определен объем сведений по каждому больному; разработан механизм информационной связи кадастра с другими подсистемами общей медицинской информационной системы региона. Кадастр ведется в автоматическом режиме с использованием возможностей вычислительной техники для формирования банка данных и быстрого получения нужной информации. По предварительным исследованиям, заболеваемость паркинсонизмом среди населения Краснодарского края составила 31,3 на 100.000 населения (что значительно меньше данных по РФ (70–100 на 100.000 чел. населения). Такую разницу в показателе заболеваемости можно объяснить отсутствием единого стандарта диагностики паркинсонизма, что и определяет актуальность этой проблемы. До настоящего времени в Краснодарском крае кроме ежегодной медицинской статистики отсутствовала информация о динамике, не использовались методы прогнозирования развития паркинсонизма, позволяющие принимать опережающие меры по снижению уровня заболеваемости и инвалидности. Вследствие этого возникла необходимость создания мониторинга региона по заболеваемости населения паркинсонизмом. Первым этапом в решении этой задачи было ранжирование 47 районов Краснодарского края по частоте встречаемости паркинсонизма. Для этого уровня заболеваемости присваивались баллы: 1 – низкая заболеваемость, 2 – средняя и 3 – высокая. На базе геоинформационных технологий созданы электронные тематические карты распространенности паркинсонизма по районам региона. С целью управления медицинской ситуацией в Краснодарском крае нужны прогностические оценки изменения медицинских показателей. Важным этапом нашего исследования явилось краткосрочное прогнозирование. Для построения краткосрочного прогноза заболеваемости населения паркинсонизмом применялась модель экспоненциального сглаживания. В ходе вычислений строился сглаженный ряд, представляющий собой в каждый момент времени t прогноз по данным до момента $(t-1)$ включительно [1].

Исследование динамики заболеваемости населения Краснодарского края паркинсонизмом выявило «неблагополучные» территориальные единицы. Применение прогностических оценок уровня заболеваемости паркинсонизмом, построенных методами адаптивного краткосрочного прогнозирования, может быть использовано как информационная поддержка процесса принятия решений по улучшению ситуации (распределение медицинских ресурсов, создание консультативного центра и планирование реабилитационных мероприятий) в Краснодарском крае.

Литература

1. Бочоршвили М.Л. // Системный анализ и управление в биомед. системах. – М., 2003. – №4. – С. 262–270.
2. Маркин С.П. // Экология Центрально-Черноземной обл. Российской Федерации. – Липецк, 2000. – №2. – С. 53–56.
3. Новик А.А. // Неврол. ж. – М., 2002. – № 6. – С. 49–52.

УДК 616.233

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЕЕ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ И КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ

Э.К. МИНКАИЛОВ*

Введение. В мире насчитывается более 150 млн. человек, страдающих бронхиальной астмой (БА) [7–9]. Международные исследования, предпринятые в последние годы Европейским и Американским обществами пульмонологов, свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности БА у взрослых и у детей (более 10%). В 1920–1970 гг. заболеваемость БА в Москве увеличилась более чем в 10 раз, и этим заболеванием страдает до 6% населения [1, 6]. Данные эпидемиологического исследования БА оказались очень противоречивы, что вызвано отсутствием

общепринятого определения болезни и критериев, позволяющих отличить БА от других видов обструктивных болезней легких [2, 3]. Эпидемиологические исследования показали, что ~3% человечества страдает БА, и у 2% больных она связана с профессией [4–5]. Республика Дагестан (РД) является уникальным регионом для изучения распространенности БА по своим климатическим условиям (плоскость, предгорье, горы), характеру производственной деятельности и социальной ориентации населения.

Цель работы – изучение распространенности БА и факторов риска (ФР) у взрослого населения РД в зависимости от климатических условий и характера производственной деятельности. Анализ отчетных данных МЗ РД по обращаемости за 10 лет (1994–2003 гг.) представлен в табл. 1

Таблица 1

Заболеваемость БА среди взрослого населения в зависимости от климатических зон (на 1000 населения)

Годы	Горы	Предгорье	Равнина	Город	Село	РД
1994	2,8	1,6	2,4	3,5	2,2	2,8
1995	2,8	1,7	2,5	4,3	2,3	3,3
1996	2,9	1,8	2,3	4,2	2,3	3,2
1997	3,1	2,0	2,5	4,2	2,5	3,4
1998	2,9	1,8	2,3	4,3	2,3	3,3
1999	3,1	2,3	2,2	4,6	2,6	3,6
2000	3,7	3,1	2,9	5,5	3,0	4,3
2001	4,5	2,8	3,4	5,7	3,2	4,4
2002	4,1	3,4	3,9	5,4	3,6	4,5
2003	4,2	3,8	5,8	5,1	4,3	4,7
В среднем за 10 лет	3,4	2,4	3,0	4,7	2,8	3,7
% прироста за 10 лет	50,9	123,5	141,6	42,8	95,4	67,8

В целом по РД заболеваемость БА имеет тенденцию к ежегодному приросту и зависимости от климатических зон (горная, предгорная, равнинная). Сводный показатель заболеваемости БА за 10 лет, по отчетным данным МЗ РД, установил следующие особенности: наиболее часто за медицинской помощью обращаются больные в городской зоне (4,7 на 1000), затем – в горной зоне (3,4 на 1000) и существенно реже в предгорной климатической зоне (2,4 на 1000). Среди городских жителей заболеваемость значительно выше (4,7) чем в сельской местности (2,8). За 10 лет прирост числа больных БА произошел во всех климатических зонах (на 50,09%, 123,5%, 141,6% соответственно). В городских условиях, несмотря на то, что показатель на 1000 человек превышал почти в два раза по сравнению с предгорной зоной, прирост за 10 лет составил всего 42,8%, тогда как в равнинной сельской зоне превышал более чем в три раза (141,6%). В целом по республике прирост больных БА за 10 лет составил 67,8%.

Материалы и методы. Обращаемость больных по поводу БА в 1994–2003 гг. в городских условиях возросла на 42,8%, а в сельской местности – на 95,4%. Для определения распространенности БА и причин ее развития были проведены специальные экспедиционные эпидемиологические исследования взрослого населения РД в различных производственных условиях и в разных климатических зонах. Обследовали 2118 человек взрослого населения. Мужчин было 1086 (51,3%), женщин – 1032 (48,7%).

Обследование велось в 2 этапа. На 1-м этапе с помощью анкеты-опросника изучена симптоматика БА, проводились (табл. 2) осмотры пульмонологами, оториноларингологами, оценивались пикфлоуметрические данные. На 2-м этапе для лиц с респираторными симптомами и аллергическими заболеваниями в анамнезе применялся полиспирометр «Этон 01-22», при необходимости делали ингаляционные бронходилатационные и бронхоконстрикторные тесты. При наличии мокроты изучали количество эозинофилов, содержание общего IgE и др. аллергических стигматов.

Результаты. Среди обследованных на машиностроительном заводе им. М. Гаджиева две трети составили мужчины и одну треть – женщины, и наоборот, на заводе «Эльтав» и среди городских жителей почти две трети женщины и одна треть мужчины. Среди остальных обследованных женщин также оказалось больше. 82,4% обследованных находилось в возрасте до 50 лет. Только в сельской зоне процент лиц в возрасте старше 50 лет был несколько выше (41,3%), чем среди других групп обследованных.

Около 40% населения сельского региона имели БА и ФР (табл. 3). «Практически здоровыми» (в отношении БА) оказались в различных группах от 60 до 80% обследованного населения.

* Дагестанская государственная медицинская академия, ДНЦ РАМН

Наибольший процент лиц с ФР отмечен среди городских и сельских жителей (22,5%), наименьший – на заводе «Эльтав» (14,2%). В целом по РД, по нашим данным, АЗ и БА выявлены у 430 из 2118 человек (20,3%). 7,6±0,5% взрослого населения РД страдает БА, а (табл. 4) женщины в 1,5 раза чаще мужчин (9,9% против 6,9%, $p<0,05$). Разница в частоте распространенности БА между полами наблюдалась среди жителей села (21,2% против 10,6%, $p<0,05$). На пивоваренном заводе мужчин больных БА выявлено больше (6,7% против 4,5%), но разница не достоверна. Разницы по полу нет и среди городских жителей (10,9% против 11,1%).

Частота БА имела прямую зависимость от возраста обследованных (рис.). Среди лиц в возрасте до 30 лет БА диагностирована в 4,8±0,72% случаев. Между возрастными группами до 30 лет, 31–40, 41–50 лет разница недостоверна ($p>0,05$), старше 50 лет – $p<0,01$. Возрастная зависимость распространенности БА налицо среди городских и сельских жителей.

Таблица 2

Контингент обследованных лиц в зависимости от пола, производственной деятельности и климатических зон

Контингент обследованных	Мужчины	Женщины	Всего
Завод им. М.Гаджиева	600 (67,9%)	283 (32,1%)	883
Завод «Эльтав»	113 (36%)	201 (64%)	314
Пивзавод	74 (45,7%)	88 (54,3%)	162
Городские жители	176 (38,5%)	281 (61,5%)	457
Сельские жители	123 (40,7%)	179 (59,3%)	302
ИТОГО	1086 (51,3%)	1032 (48,7%)	2118

Таблица 3

Распространенность БА и ее ФР среди обследованного контингента в зависимости от характера производства

Характер производства	Скрининговое обследование, гг.	Лица с ФР, %	Лица с БА, %
Завод им. М.Гаджиева	1990	16	3
Завод «Эльтав»	1991	15	5
Пивзавод	1992	17	6
Городские жители	1993–2002	23	11
Сельские жители	1995–2002	23	17
В целом по республике		17	7

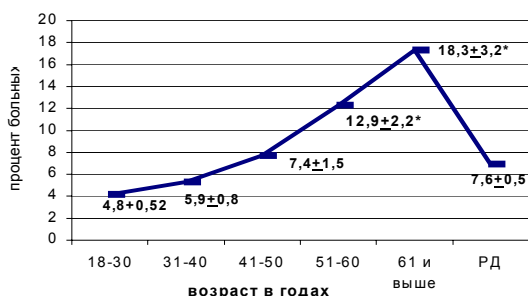


Рис. Распространенность БА среди обследованных в зависимости от возраста ($M\pm m\%$); * – $P<0,05$

На заводе «Эльтав» наиболее уязвимыми оказались две группы работающих: это – инженерно-технический персонал (8,8%), и работники цеха №2 (8,1%). Основной контингент больных БА на пивзаводе был выявлен среди инженерно-технического персонала (6,6%), механического (6,6%), водочного (6,6%), бродильного (5,8%) цехов. В этих же цехах выявлен высокий процент лиц с ФР (22,2%, 13,3%, 16,6%, 23,5% соответственно). Среди 241 обследованных в сельской, горной зоне 18 человек имели БА (19,5%), при этом 8 человек – латентную, и 10 – манифестную форму. В 25% случаев возникновение заболевания было связано с бумажной пылью (бухгалтеры, библиотечные работники, инженерно-технический персонал). Среди больных, выявленных в сельской низменной зоне, 50% также имели контакт с бумажной пылью и лекарственными препаратами (педаго-

Таблица 4

Распространенность БА среди обследованного контингента в зависимости от пола

	n	Мужчин с БА, %	n	Женщин с БА, %	N	Всего
Завод им.Гаджиева	600	2,2±0,59	283	3,9±1,1*	883	3,4±0,49
Завод «Эльтав»	113	4,4±1,9	201	6,0±1,7	314	5,4±1,2
Пивзавод	74	6,7±2,9	88	4,5±2,2	162	5,5±1,7
Городские жители	176	10,9±2,2	281	13,9±2,1	457	12,0±1,5
Сельские жители	123	10,6±2,8	179	21,2±3,0*	302	16,8±2,1
Всего по РД	1086	6,9±0,5	1032	9,9±0,8*	2118	7,6±0,58

* – разница статистически достоверна между женским и мужским полом

ги и медработника). Курение имеет значение в возникновении БА, особенно в ее обострении. Среди обследованных по РД курильщиков выявлено в 32,9% случаев. Преимущественно курильщиками были мужчины (66,5%), женщин курило всего 4,7% обследованных. При этом женщины-курильщицы выявлены только среди городского населения (4%) и работников завода «Эльтав» – 5,4%. Только 102 человека из 449 (22,7%), лиц ФР и больных БА имели эту вредную привычку.

Важным эндогенным фактором развития БА является предшествующий аллергический фон. Мы оценили наличие сопутствующих аллергических заболеваний (АЗ) у 129 выявленных нами больных БА (табл. 5). Сопутствующая аллергия выявлена у 47 из 97 больных легочной аллергией (ЛА) (43,4%) и у 36 из 62 установленной астмой (58,1%). На 3-х промышленных предприятиях у больных БА аллергия встречалась с частотой от 33 до 44%. Чаще сопутствующая аллергия отмечена среди сельских жителей (57%), без разницы по климатическим зонам, и у больных жителей города (56,2%). Этот показатель чаще наблюдался при установленной БА (58,1%), чем при ЛА (48,4%).

Таблица 5

Частота сопутствующих АЗ у больных БА в зависимости от производственных факторов и климатических зон

Контингент обследуемых	Сопутствующая аллергия					
	ЛА		БА		Всего	
	N	%	n	%	n	%
Завод им.Гаджиева	20	8/40	9	5/55,5	29	13/44,8
Завод «Эльтав»	12	3/25	7	5/71,4	19	8/42,1
Пивзавод	6	1/16,6	3	2/66,8	9	3/33,5
Село-горы	26	15/57,7	18	10/55,5	44	25/56,8
Село-плоскость	5	3/60,0	2	1/50,0	7	4/57,1
Город	45	26/57,7	52	29/55,7	97	55/56,7
Итого	114	56/49,1	91	52/57,1	205	104/50,7

Состояние ФВД меняется у большинства больных БА, что зависит от степени обострения процесса и длительности болезни. В диагностике БА важное значение имеют скоростные показатели. Почти у всех обследованных показатели бронхиальной проходимости (пикфлоуметрия, пневматометрия, спирометрия). Ниже изложены представления о состоянии бронхиальной проходимости (БП) среди обследованных, что видно из табл. 6.

Таблица 6

Изменение функции внешнего дыхания у обследованных лиц на этапах формирования БА (в %)

Нарушения ФВД	Здоровые n=1010*	ФР n=320	ЛА n=85	БА n=44
Нет	85,6	83,4	68,7	47,8
Легкие	11,6	10,0	9,4	13,6
Умеренные	2,8	4,0	10,2	15,9
Значительные		2,6	11,7	22,7

* – нет заболеваний со стороны органов дыхания

Нарушение БП в 14,4% случаев было и среди здоровых лиц, но эти изменения носили легкий характер. Умеренные нарушения БП наблюдались в 2,8% случаев, что согласуется с данными [1–4]. В процессе формирования болезни от ФР БА до установленной БА число лиц с нормальными показателями ФВД постепенно

снижалось. У лиц с ФР нарушение БП наблюдалось в 16,6% случаев. Причем умеренные – в 4% и значительные – в 2,6% случаев. У лиц с БА нарушение БП имеется в пределах от 31,3% до 52,2% в зависимости от клинической формы и фазы болезни. Среди больных БА значительные нарушения БП были в 15,5% случаев (11,7% – при латентной и 22,7% – при установленной БА). У 16 из 129 больных (12,4%) были умеренные нарушения.

Выводы. БА и другие аллергические заболевания в РД достаточно распространены (до 20%) и имеют тенденцию к ежегодному росту. Выделить какого-либо преимущественного этиологического фактора в развитии БА не удастся. Частота БА прямо пропорциональна возрасту обследованного контингента и уровню загрязнения атмосферы загрязнителями. Курение не является первичным фактором, вызывающим БА, что трудно утверждать в отношении обострения процесса. Чаще БА встречается среди женщин, которые в условиях РД практически не курят. Вопреки представлениям, БА достаточно часто встречается в сельской местности и в горной зоне на высоте 1800–2000 м над уровнем океана. Одним из серьезных эндогенных факторов, предшествующих развитию БА, являются внепочечные АЗ.

Литература

1. Биличенко Т.Н. // Пульмонолог. – 1994. – № 1. – С. 78–83.
2. Луценко М.Т. и др. не // 5-й Нац. конгр. по болезням органов дыхания: Сборник-резюме. – М., 1995. – С. 1035.
3. Минкайлов Э.К., Минкайлов К.М.О. Заболеваемость бронхиальной астмой в республике Дагестан. Там же. – С. 1033.
4. Пыцкий В.И. и др. Аллергические заболевания. – М., 1991. – 367 с.
5. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. – Л. – М., 1988. – 269 с.
6. Чучалин А.Г. // Астма.ру. – 2001. – С. 2–5.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) // J. Resp Crit Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P.1256.
8. Gregg J. // Clin. Allergy. – 1986. – Vol. 16. – P.17–23.
9. Peat et al. // Brit. Med. J. 1992. – Vol. 305. – P. 1326–1329.

ABUNDANCE OF BRONCHIAL ASTHMA AND ITS RISK FACTORS AMONG ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN DUE TO INDUSTRIAL AND CLIMATIC CONDITIONS

E.K. MINKAILOV

Summary

In Dagestan 2118 adults were examined epidemiologically with due regard for different climatic and industrial conditions. It was revealed, that bronchial asthma took place in 7–6% of cases and women suffered more often by a factor of two.

Key words: bronchial asthma, risk factors

УДК 658.3; 378

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ

И.В. ИВАНОВА*, В.И. СТАРОДУБОВ*, А.А. ХАДАРЦЕВ**

Развитие потенциала науки и проблемы воспроизводства научных кадров высшей квалификации связаны с совершенствованием действующей системы аттестации научных и научно-педагогических кадров через сеть диссертационных советов (ДС). Система аттестации научных и научно-педагогических кадров основана на сети ДС, созданных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) РФ при вузах, НИИ, НПО и на предприятиях [1, 6].

В соответствии с Положением о диссертационном совете, утвержденном приказом Минобрнауки РФ от 9.04.2002 г. № 1305, ДС создаются по решению ВАК Минобрнауки РФ в установленном порядке при широко известных своими достиже-

ниями в соответствующей отрасли знаний вузах, получивших государственную аккредитацию федерального органа управления высшим образованием, при научных организациях, получивших государственную аккредитацию федерального органа управления научной и/или научно-технической деятельностью, на основании ходатайств этих организаций (при организациях, имеющих форму учреждения, – по согласованию с учредителем). В 1996 г. такие советы имелись более чем в тысяче организаций, в т.ч. докторские – в 728, а кандидатские – в 624. Общее число ДС – 2842, в т.ч. докторских – 1535, кандидатских – 1307 [1]. В 2004 г., по данным ВАК Минобрнауки РФ, ДС созданы при 1220 организациях, в т.ч. докторские – при 691 и кандидатские – при 529.

Распределение ДС по ведомствам таково. При 46 научных организациях Российской академии медицинских наук работают 52 докторских и 4 кандидатских совета; при 170 организациях Российской академии наук – 275 советов, в т.ч. 239 докторских; при 14 организациях Российской академии образования – 21 совет. Наибольшее число ДС создано при 298 образовательных учреждениях Минобрнауки РФ – 1789 советов, в т.ч. 1238 докторских. При 5 учреждениях Министерства труда и социального развития РФ функционировали 8 докторских и 3 кандидатских совета. При 106 научных организациях и образовательных учреждениях системы Минздрава России действовали 235 диссертационных советов, в т.ч. 180 докторских. Начиная с 1998 года, почти в два раза снизилось число кандидатских советов (со 100 до 56 в 2004 г.); возросло число докторских диссертационных советов (с 137 до 183). Кандидатские ДС действуют при 39 и докторские – при 96 научных и образовательных организациях.

Распределение советов по различным типам учреждений показало, что только при 53 научных организациях (58% от общего количества НИУ Минздрава РФ) работали 53 докторских и 8 кандидатских советов. В то же время при 53 образовательных учреждениях высшего и дополнительного профессионального образования (98%) Минздрава России создано 174 ДС, в т.ч. 127 докторских. В области медицинских наук в настоящее время в РФ при 193 научных организациях и образовательных учреждениях действуют 367 диссертационных советов, в т.ч. 284 докторских и 83 кандидатских. При этом в 168 организациях работают докторские советы и при 62 организациях – кандидатские советы.

В области фармацевтических наук при 11 учреждениях функционируют 9 докторских и 2 кандидатских диссертационных совета. Еще 80 ДС (56 докторских и 24 кандидатских) при 68 учреждениях принимают к рассмотрению диссертации в области социологических наук. В то же время 58 докторских и 23 кандидатских совета при 68 организациях рассматривают диссертации по психологическим наукам. В разрезе научных специальностей наибольшее количество ДС в области медицинских наук в РФ организовано по следующим специальностям: 14.00.27 «Хирургия» – 61 совет, 14.00.05 «Внутренние болезни» – 60 советов, 14.00.09 «Педиатрия» – 40 советов, 14.00.06 «Кардиология» – 39, 14.00.16 «Патологическая физиология» – 29, 14.00.07 «Гигиена» – 26, 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» – 24, 14.00.01 «Акушерство и гинекология» – 24 ДС. Следует отметить, аттестация научных кадров высшей квалификации по специальностям 14.00.20 «Токсикология», 14.00.39 «Ревматология», 14.00.41 «Трансплантология и искусственные органы», 14.00.47 «Гастроэнтерология» осуществляется только в 4 ДС. По специальностям 14.00.50 «Медицина труда», 14.00.52 «Социология медицины», 14.00.53 «Геронтология и гериатрия» создано по 3 диссертационных совета, по 14.00.48 «Нефрология» – 2 совета.

Одним из основных индикаторов пополнения кадрового потенциала высшей научной квалификации является число подготовленных кандидатских и докторских диссертаций, т.к. именно кандидаты и доктора наук составляют ядро науки. Как показывают опыт, высококвалифицированные специалисты – обладатели ученых степеней – вносят неоценимый вклад в становление новых медико-биологической науки. Оценка состава и динамики научных кадров высшей квалификации приобретает важное значение для анализа тенденций развития медицинской и фармацевтической науки. За последние годы наблюдается рост проводимых в стране научных исследований и диссертационных работ в области медико-биологических и фармацевтических наук. В то же время, отмечается низкое качество и уровень планирования, экспертизы планируемых диссертационных исследований, дублирование тематики, снижение научного уровня докторских

* ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, г. Москва

**ТулГУ, Тула

диссертаций. Разрабатываемая тематика дает ограниченные возможности использования результатов в практической деятельности, лишь немногие выводы, сделанные диссертантами, используются в практической деятельности здравоохранения. Хотя количество диссертационных работ продолжает нарастать, многие из них не имеют достаточного числа практических рекомендаций для дальнейшего внедрения в практику. В то же время, продолжают развиваться, расширяться исследования в области вспомогательных элементов в деятельности здравоохранения. Отмечается низкая эффективность действующей системы планирования и подготовки научных кадров. Снижение объемов финансирования (особенно вузовской науки) научно-исследовательских работ приводит к тому, что кандидатские и докторские диссертации подготавливаются в большей степени по инициативе самих соискателей, не решая некоторых важнейших проблем здравоохранения.

Темпы роста выпуска аспирантов и тем более защиты диссертаций аспирантами значительно отстают от темпов роста их численности. Только пятая часть выпускников НИИ защищает кандидатские диссертации в установленные сроки, что говорит о низкой эффективности аспирантской подготовки в них. Доля защищающих диссертации среди выпускников вузовской аспирантуры выше [4, 5]. Аналогичная ситуация складывается в докторантуре – треть обучающихся в ней выпускаются с защитой диссертации [7]. Наблюдаемый в последнее время существенный рост числа защищенных диссертаций, заметное уменьшение интервала между защитой кандидатских и докторских диссертаций требуют исследований, анализа и понимания процессов, происходящих в системе подготовки и аттестации научных кадров высшей квалификации, вызванные радикальными экономическими преобразованиями в стране [3, 6]. Необходимо активизации работы по сохранению и развитию накопленного научного потенциала и укреплению кадрового состава в научно-исследовательских институтах, медицинских и фармацевтических вузах приобрела особую актуальность в ходе реформы образования, системы аттестации научных кадров высшей квалификации, трансформации государственного сектора медицинской науки и модернизации здравоохранения в стране.

В Концепции развития здравоохранения и медицинской науки РФ, одобренной постановлением Правительства РФ от 5 ноября 1997 г. № 1387, подчеркивается необходимость разработки новых принципов, форм, методов и технологий, способствующих росту эффективности управления в сфере здравоохранения и лекарственного обеспечения. Прежде всего, это относится к информационному и методическому обеспечению реализации функций органов государственного управления и процессов подготовки и принятия решений. Недостаточность существующей системы информационного и методического обеспечения функций, а чаще их отсутствие, во многом являются факторами, а порой и причиной неэффективности системы государственного управления, снижения прозрачности и предсказуемости принимаемых решений, повышенного риска принятия несогласованных и ошибочных решений. Подавляющее большинство решений готовится без учета современных технологий организации управленческого цикла, в результате отсутствуют четко разработанные планы их реализации и системы контроля. Цена управленческой ошибки в условиях реформирования образования, трансформации государственного сектора науки и модернизации здравоохранения очень высока, что требует научного подхода к решению организационных проблем управленческого персонала в условиях возрастания роли стратегического управления [2, 8–10]. Развитие информационных технологий на базе ЭВМ предоставляет новые возможности для выработки взвешенных управленческих решений и снижает риск ошибочных решений, основанных на личной квалификации, знаниях, опыте, привычках специалистов-управленцев в процессе подготовки и принятия решения.

Все указанное выше определило необходимость активизировать работу по сбору, накоплению и анализу ежегодной официальной статистической отчетности от научных организаций и образовательных учреждений, осуществляющих деятельность в области медико-биологических, социологических и фармацевтических наук, с целью повышения обоснованности принятия эффективных управленческих решений в области подготовки и аттестации научных кадров высшей квалификации [9, 10]. Для оценки системы воспроизводства кадрового потенциала медицинской науки в отрасли, обеспечивающей потребности здравоохранения в кадрах высшей научной квалификации, а также

ежегодного мониторинга состояния и эффективности подготовки и государственной аттестации научных кадров с 1998 года в Центральном НИИ организации и информатизации здравоохранения сформирована и развивается информационно-аналитическая (справочная) система планирования подготовки и аттестации научных и научно-педагогических кадров в отрасли, которая объединяет следующие информационно-поисковые базы:

- база данных «Диссертационные советы», содержащая информацию о структуре сети ДС и их полномочиях в соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников, а также организациях, при которых они созданы, председателях советов;

- база данных «Отчет о работе диссертационных советов» создана для накопления и обработки ежегодных отчетов о работе ДС и обеспечивает подготовку справочных и аналитических материалов по итогам деятельности сети советов по широкому спектру информационных срезов (научные специальности, отрасли наук, организации, регионы, федеральные округа и др.).

В соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников ДС при учреждениях Минздрава РФ принимали к защите диссертации по 69 научным специальностям, в т.ч. практически по всем специальностям (51) в области медицинских наук. Только по трем из 54 научных медицинских специальностей: 14.00.31 – «Химиотерапия и антибиотики», 14.00.32 – «Авиационная, космическая и морская медицина» и новой специальности 14.00.54 – «Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация» при учреждениях Минздрава РФ не созданы ДС. Отметим, что 39 докторских и 6 кандидатских советов в 2003 г. рассматривали диссертации по биологическим наукам; 6 докторских и 1 кандидатский совет проводили защиту диссертаций по фармацевтическим наукам, 3 докторских совета – по психологическим наукам, 2 докторских совета – по техническим и 1 кандидатский совет – по социологическим наукам.

Анализ распределения ДС, действующих при научных организациях и образовательных учреждениях системы Минздрава РФ в 2003 году, по Федеральным округам РФ показал следующее. В Центральном федеральном округе при 47 учреждениях работало 96 ДС, в т.ч. 79 докторских и 17 кандидатских, которые принимали к защите диссертации по 59 научным специальностям. По итогам 2003 г. в советах было рассмотрено 1567 диссертаций, из них 244 докторские и 1323 кандидатских. В Северо-Западном федеральном округе при 6 медицинских и фармацевтических вузах и 9 научных организациях действовал 31 ДС, в т.ч. 28 докторских и 3 кандидатских, по 48 научным специальностям, в которых защитились 435 соискателей ученой степени, в т.ч. 63 соискателя ученой степени доктора наук и 372 – кандидата наук. В Приволжском федеральном округе при 10 медицинских вузах, Пермской фармацевтической академии и Российском научно-исследовательском противочумном институте «Микроб» функционировали 24 докторских и 11 кандидатских ДС по 38 специальностям, в которых в 2003 г. было рассмотрено 52 докторские и 500 кандидатских диссертаций. В Сибирском федеральном округе 33 диссертационных совета, в т.ч. 29 ДС при 9 медицинских вузах и 4 совета при 4 НИУ, принимали к защите работы по 34 научным специальностям. При этом в 26 докторских и 7 кандидатских советах было рассмотрено 60 докторских и 393 кандидатские работы. В Южном федеральном округе при 7 медицинских академиях и университете, Пятигорской фармацевтической академии и 3 НИУ работали 13 докторских и 9 кандидатских ДС по 28 научным специальностям, в которых в 2003 г. было рассмотрено только 23 докторские и 327 кандидатских диссертаций. В Уральском федеральном округе 10 ДС, в т.ч. 9 советов при 4 медакадемиях и 1 совет – при РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова», принимали к защите работы по 19 научным специальностям. При этом в 7 докторских и 3 кандидатских советах было рассмотрено 143 диссертации, в т.ч. 25 докторских. В Дальневосточном федеральном округе при трех вузах: Амурской медицинской академии, Владивостокском и Дальневосточном медицинских университетах – действовали 4 докторских и 5 кандидатских ДС по 15 научным специальностям, в которых защитились 8 соискателей ученой степени доктора наук и 68 – кандидата наук.

Ежегодный анализ отчетов о работе ДС показал увеличение общего числа защищенных диссертаций, начиная с 1998 г.. В 1998 г. в 237 диссертационных советах было рассмотрено 2480 диссертаций, в 1999 г. – в 246 советах – 3013, в 2000 г. – в 241 совете – 3876 диссертаций. Причем к 2000 г. увеличилось число

докторских (с 407 в 1998 г. до 630 в 2000 г.) и кандидатских диссертационных работ (соответственно 2073 и 3246), однако рост кандидатских диссертаций значительно превышает рост докторских. Этот факт можно расценивать как свидетельство увеличения количества идущей в науку молодежи. В 2001 г. было рассмотрено 487 докторских и 2193 кандидатских диссертаций, в т.ч. в вузах защищено 354 докторских и 1650 кандидатских диссертаций, в НИУ – 133 и 543, соответственно. Число рассмотренных диссертаций (2680) по сравнению с 2000 г. снизилось примерно на 1%. Это связано с сокращением ДС (их число сократилось до 221) в результате проведенной ВАК Минобразования РФ реструктуризацией сети ДС, введением новых специальностей в Номенклатуру специальностей научных работников, а также повышением требований к соискателям ученых степеней. Многие ДС начали свою работу не с начала года, а после утверждения своих составов. При этом около 15 докторских ДС провели не более двух-трех защит в год (Алтайский медуниверситет, Владивостокский медуниверситет, Пермская медакадемия, РМАПО, Ростовский медуниверситет, Санкт-Петербургская МАПО, Институт биофизики, Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Габричевского, РКНПК). В 2001 г. не было защит во вновь созданных советах по новым научным специальностям «Социология медицины» и «Геронтология и гериатрия».

В 2002 г. возобновился рост числа защищенных в ДС диссертаций: прирост составил 36%. Было подготовлено 513 докторов и 3121 кандидат наук, в т.ч. в вузах защищены 381 докторская и 2425 кандидатских диссертаций, в НИУ – 132 и 696, соответственно. В 2003 г. по данным отчетов о работе диссертационных советов было рассмотрено по медицинским, биологическим, фармацевтическим, психологическим, социологическим, химическим и техническим наукам 3576 диссертаций, в том числе 475 докторских (13,3%) и 3101 кандидатских (86,7%). Статистика рассмотренных диссертаций свидетельствует о том, что количество защит в ДС при вузах значительно выше, чем в НИУ. В 61 ДС при научных организациях защищено 170 докторских (35,8% от общего количества докторских диссертаций) и 692 кандидатские диссертации (22,3% от защищенных кандидатских работ). Основным местом защиты диссертаций в 2003 г. были ДС при образовательных учреждениях, в которых рассмотрено 2714 (75,9%) диссертации, в т.ч. 305 (64,2%) докторских и 2409 (77,7%) кандидатских. Распределение диссертаций по отраслям наук показало, что по научным специальностям в области медицинских наук защищено 3247 работ (90,8%), фармацевтических наук – 77 (2,2%), биологических наук – только 61 диссертация (1,7%). При этом в области медицинских наук наибольшее количество диссертационных работ в 2003 г., как и в предыдущие годы, рассмотрено по следующим научным специальностям: «Хирургия» – 421 диссертация (в 2002 г. – 408), «Стоматология» – 241 (в 2002 г. – 221), «Педиатрия» – 240 (237), «Внутренние болезни» – 223 (230), «Кардиология» – 199 (190). Несколько снизилось общее число подготовленных соискателей ученых степеней в области общественного здоровья и здравоохранения – 136 диссертаций (в 2002 г. – 169). По специальности «Нефрология» рассмотрены в ДС только 4 работы, «Токсикология» – 3, «Молекулярная биология» – 2, «Биотехнология» – 2, «Микология» – 1. Не защищались в 2003 г. по специальностям: «Паразитология», «Энтомология», «Генетика», «Приборы и методы измерения ионизирующих излучений и рентгеновские приборы», «Охрана труда».

В среднем в одном ДС в 2003 г. было рассмотрено 2–3 докторские и 13 кандидатских диссертаций. При этом загрузка ДС крайне неравномерна. В ряде ДС было рассмотрено по 25–55 диссертаций в год: МГМСУ (55); ММА им.И.М.Сеченова (46); Башкирский медуниверситет (45); Сибирский медуниверситет (42); Новосибирская медакадемия (41); Центральный НИИ стоматологии (41), РНЦВМиК (39), НИИ детской гематологии (37), Ростовский НИ онкологический институт (32); ЦНИИОИЗ (31); ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана (31); Волгоградский медуниверситет (31); Воронежская, Ивановская, Кубанская медакадемии, РГМУ, Санкт-Петербургский медуниверситет им. И.И.Павлова (29); Московский НИИ педиатрии и детской хирургии (27), Центральный НИ кожно-венерологический институт (26), ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского (26), Московский НИИ психиатрии (26), Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Горюхова (25) и др. В то же время 22

диссертационных совета при учреждениях Минздрава России провели: по одной защите в год – Всероссийский НИ и испытательный институт медицинской техники, Институт биофизики, РКНПК; Башкирский медуниверситет; до 4 защит – Институт биофизики, Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, ЦИТО, Институт токсикологии, НИИ физико-химической медицины, РКНПК, Российский центр судебно-медицинской экспертизы; Владивостокский медуниверситет; Кемеровская, Кубанская, Тюменская медакадемии; Рязанский, Санкт-Петербургский медуниверситеты и др. По состоянию на 01.01.2005 г. при научных и образовательных учреждениях системы Минздравсоцразвития РФ действовали 245 ДС, из них 186 докторских и 59 кандидатских ДС, в которых в области медико-биологических и фармацевтических наук рассмотрено 4410 диссертаций, в т.ч. 591 докторская и 3819 кандидатских.

Установленная процедура экспертной оценки создания и переустройства составов ДС с учетом действующей в РФ сети советов, качества и эффективности их работы, а также перспективного плана подготовки научных кадров в отрасли способствует росту требований к рассматриваемым диссертациям и обеспечению высокого качества диссертационных научных исследований. Для обеспечения единой государственной политики, осуществления координации деятельности в области аттестации научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации, содействия улучшению качественного состава научных и научно-педагогических кадров, росту эффективности их подготовки и использования с учетом потребности отрасли здравоохранения, перспектив развития медицинской науки и образования, стратегической и практической важности создания целостной системы воспроизводства научных кадров в здравоохранении, необходима разработка специальной ведомственной программы «Научные кадры», обеспечивающей учет, отбор и подготовку научных кадров высшей квалификации для приоритетных направлений науки, технологий и техники, инновационных проектов.

Составной частью отраслевой программы «Научные кадры» может быть создание и развитие единой информационно-аналитической системы по подготовке и аттестации научных кадров с целью совершенствования качества системы подготовки научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации в здравоохранении, повышения структурной эффективности системы их аттестации, а также для обеспечения научной, научно-технической и инновационной деятельности организаций и образовательных учреждений. Целесообразность разработки концепции такой программы была обсуждена в начале 2004 г. на Совете при Президенте РФ по науке и высоким технологиям. Авторы надеются, что данный материал будет полезен в работе Научного совета Минздравсоцразвития РФ, председателей и ученых секретарей ДС, руководителей научно-исследовательских учреждений, ректоров образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования, а также специалистов по планированию и управлению медицинской наукой.

Литература

1. Ковалева Н.В. и др. Кадры высшей научной квалификации: пополнение последних лет. – М.: ЦИСН, 1997. – 87 с.
2. Маркова О.П. и др. // Врач и информ. технол. – 2004. – № 10. – С. 35–42.
3. Миндели Л.Э. и др. Реформирование российской науки: анализ и проблемы. – М.: ЦИСН, 2001. – 232 с.
4. Наука России в цифрах: Стат. сб. – М.: ЦИСН, 2003. – 198 с.
5. Наука России в цифрах: Стат. сб. – М.: ЦИСН, 2004. – 198 с.
6. Неволин В.Н. Актуальные вопросы государственной системы аттестации научных и научно-педагогических работников на современном этапе. – М.: ИКАР, 2004. – 138 с.
7. Подготовка научных кадров высшей квалификации в России: Стат. сб. – М.: ЦИСН, 2004. – 222 с.
8. Стародубов В.И. и др. Оптимизация процесса принятия и контроля реализации управленческих решений: Метод. рек-ции МЗ РФ № 99/197. – М., 2002. – 32 с.
9. Ткаченко С.Б. и др. // Проблемы управ-я здравоохран. – 2003. – № 6(13). – С. 58–62.
10. Шевченко С.Б. и др. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2004. – № 4. – С. 27–31.

SOME DATA CONCERNING FORMATION OF PERSONNEL POTENTIAL IN MEDICAL AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

I.V. IVANOVA, V.I. STARODUBOV, A.A. KHADARTSEV

Summary

Development of the science potential and problems of high-skilled scientific personnel renewal are connected with perfection of the current system of certification of scientific and scientific and – pedagogical personnel through a network of dissertation councils.

Key words: dissertation, science potential

УДК 312.6.000.34

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ю.И.ГРИГОРЬЕВ, И.Ю.ГРИГОРЬЕВ*

Цель работы – комплексная оценка нормативно-правового обеспечения регионального здравоохранения. Для выполнения поставленных задач изучены правовые акты, регулирующие деятельность регионального здравоохранения. Предложена схема иерархической модели правовых актов, отражающая их взаимное влияние и позволяющая определить в сложившейся правовой структуре российского государства место нормативных актов регионального здравоохранения, которые являются важнейшим элементом реализации конституционных норм в муниципальных образованиях. Систематизированы правовые акты, исходя из отраслевой принадлежности: в основу положены ключевые тенденции развития международного и отечественного права, определяющего охрану здоровья как неотъемлемую часть соцзащиты населения (рис. 1). Для рассмотрения этого вопроса с современных правовых позиций был использован «Классификатор правовых актов», утвержденный указом Президента РФ от 15.02.2000 г. № 511, а также работы [1–2].

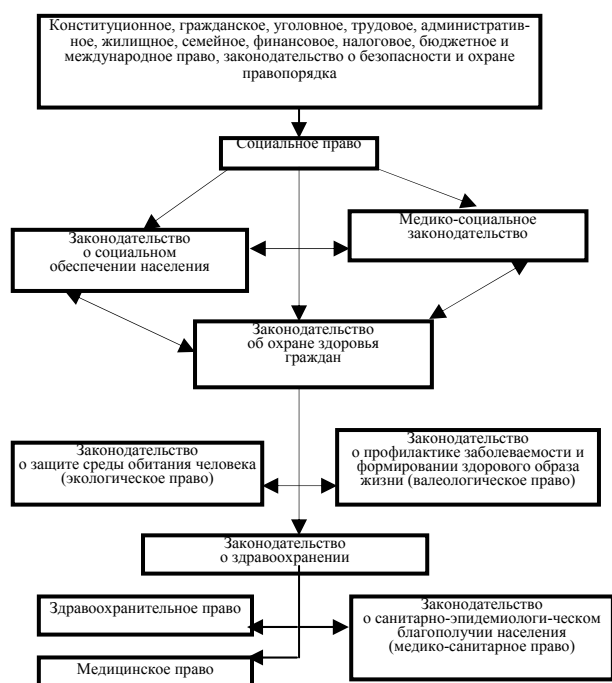


Рис. 1. Структура социального права

Важнейшую роль в правовом регулировании здравоохранения играют процессы правотворчества и правоисполнения. Субъекты правотворчества при подготовке и создании норматив-

ного акта должны учитывать необходимость изучения потребности общества в той или иной норме. Правовая норма, являясь совершенной с позиций правотворчества, может систематически не выполняться на практике. Любой нормативный акт может быть надлежащим образом исполнен только при наличии эффективных механизмов его реализации, кадрового обеспечения и правовой подготовленности субъектов правового регулирования.

Правотворческая составляющая исследована путем анализа форм обратной связи между населением и медработниками и органами государственной власти, которые являются основным иницирующим фактором подготовки и принятия нормативных актов регионального уровня. Изучена обращаемость населения с жалобами на организацию медобслуживания в органы государственной власти и общественного контроля.

Проведено анкетирование работников здравоохранения и пациентов для выявления общественного мнения по вопросам правового регулирования регионального здравоохранения.

Индикатором уровня медобслуживания является качество медицинской помощи (КМП). Нами рассмотрены вопросы обеспечения и контроля КМП с точки зрения как исходного фактора подготовки актов, регулирующих оказание медпомощи населению, так и результата влияния на региональное здравоохранение действующих нормативных документов. Определена роль органов обязательного медстрахования в обеспечении КМП (рис. 2), а также в правовом регулировании данного процесса на примере Тульской области (табл. 1).

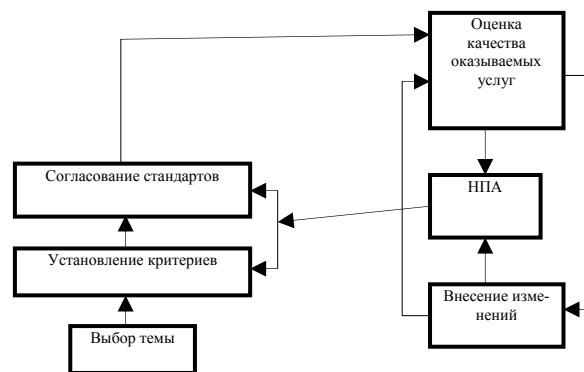


Рис. 2. Аудиторский цикл нормативно-правового регулирования КМП

Для оценки реализации нормативных предписаний в сфере охраны здоровья на региональном уровне исследованы: кадровое обеспечение здравоохранения, получение аккредитации, сертификата и лицензии на оказание медпомощи врачами и ЛПУ, уровень правовой подготовки медперсонала.

Таблица 1

Показатели судебной защиты прав пациентов в системе ОМС

Показатели	Г о д ы					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Число обращений с исками в суд	218	244	343	785	834	789
Число рассмотр. Исков	85	91	156	390	391	429
Число удовлетвор. Исков	57	64	105	267	252	259
Сумма возмещения ущерба, всего, млн. руб.	0,33	0,85	0,58	1,72	3,06	3,45
Сумма возмещения, в ср. на один иск, руб.	5790	13341,1	5511	6421,4	12144,5	13335,2

* ТулГУ

Обратимся к анализу нормативных правовых актов регионального здравоохранения. По Конституции РФ вопросы здравоохранения являются предметом совместного ведения РФ и ее субъектов – правовое регулирование ведется как федеральной, так и региональной властью. Правовые акты федеральных органов исполнительной власти основываются на нормах Конституции РФ и федерального законодательства и не обязаны ориентироваться на региональные законы; в то же время нет требований в Конституции РФ и федеральном законодательстве о необходимости соответствия законов субъектов РФ в сфере здравоохранения нормативным правовым актам (НПА) федеральных органов. Региональные органы исполнительной власти должны руководствоваться как законами субъектов РФ, так и НПА профильных министерств и ведомств. Наличие двух источников правового регулирования, не всегда соответствующих друг другу, может приводить к выбору более приоритетного НПА.

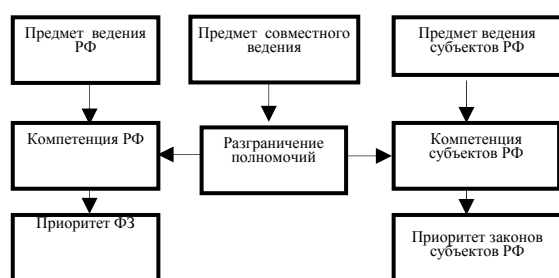


Рис. 3. Взаимоотношение понятий «предмет ведения» и «компетенция РФ и ее субъектов»

Основным методом предотвращения этого является разграничение полномочий федеральных и региональных органов власти (рис. 3). Медико-социальные законы субъектов РФ должны осуществлять правовое регулирование только тех вопросов, которые отнесены к их компетенции. Предлагается использовать принципы построения нормативно-правовой базы охраны здоровья населения субъектов РФ, которые заключаются в следующем:

1. Правовыми актами разделения полномочий федеральной и региональной власти, устанавливающими права, обязанности и ответственность субъектов правового регулирования основы функционирования региональных систем здравоохранения, являются Конституция РФ и федеральные законы.

2. Законодательные акты субъектов РФ могут регулировать только вопросы, отнесенные к компетенции региональной власти.

3. Нормы региональных законов, противоречащие федеральному законодательству и регулирующие вопросы, относящиеся к компетенции федеральной власти, недействительны.

4. Целью принятия законов субъектов РФ является реализация компетенции региональной власти, а также предоставление дополнительных прав и гарантий социальной поддержки населения по отношению к минимальному уровню, установленному РФ.

5. По вопросам, отнесенным к компетенции РФ, федеральные законы, а также правовые акты федеральных органов исполнительной власти имеют для региональных органов исполнительной власти непосредственное руководящее значение.

6. По вопросам, отнесенным к компетенции регионов, законодательные акты субъектов РФ, принятые в рамках этой компетенции, имеют для территориальных органов исполнительной власти приоритет по отношению к федеральным правовым актам. Эти принципы можно положить в основу правовых концепций охраны здоровья населения на региональном уровне:

1. На территории субъекта РФ не принимаются специализированные законы медико-социального профиля. Правовое регулирование вопросов охраны здоровья ведется федеральным законодательством, а также подзаконными НПА федерального и регионального уровня. Это хотя и имеется в ряде регионов (33 субъекта РФ), но не является оптимальным, т.к. лишь законодательные акты придают должную устойчивость и стабильность.

2. В субъектах РФ законотворчество по проблеме охраны здоровья населения осуществляется с использованием схемы построения федеральных законов. Здесь соблюдается принцип «от общего – к частному», то есть от закона, устанавливающего базовые основы этой деятельности (Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан), к законам, регулирующим отдель-

ные ее сферы (ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения») и даже вопросы частных нозологий (ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации ВИЧ-инфекции»). Данная концепция реализуется в отраслевом законодательстве, Республик Татарстан, Башкортостан, Чувашской Республики, что не может быть характеризоваться положительно. В качестве обоснования укажем на сложности, возникающие при создании разветвленной системы региональных законодательных актов. Они связаны с изменениями и/или отменой положений федерального законодательства на современном этапе осуществления реформ в России, которые оказывают влияние на региональную правовую систему, нарушая ее в значительной степени.

3. Закон субъекта регулирует отдельные направления охраны здоровья населения, исходя из практической необходимости. Он включает группы правовых вопросов, требующих законодательного урегулирования, независимо от их принадлежности к тем или иным сферам охраны здоровья населения. Медико-социальные законы по этому принципу приняты в Алтайском крае, Ленинградской области, Удмуртской Республике. Они содержат статьи, отражающие положения, делегированные региональной власти федеральным законом, и регулирующие вопросы, отсутствующие в федеральном законодательстве. В этих законах есть статьи, устанавливающие гарантии социальной поддержки отдельных когорт населения на территории субъекта. Такие законы – удобный правоприменительный инструмент, т.к. учитывают особенности деятельности субъектов РФ.

4. Принятие субъектами РФ региональных медико-социальных кодексов с отражением в них правового регулирования всех вопросов здравоохранения, отнесенных к компетенции региональной власти федеральным законодательством.

Эта концепция создания законов субъектов РФ в области охраны здоровья представляется совершенной с точки зрения законодательной техники и перспективной для правового регулирования, так как разработка кодифицированного правового акта может не только ликвидировать противоречия разрозненных региональных законов, но и повысить правовую дисциплину субъектов территориального здравоохранения. Первые попытки создания региональных кодексов осуществлены в Воронежской, Волгоградской и Кемеровской областях. Но дальнейшее развитие кодификации законодательных актов в субъектах РФ требует теоретической и правовой проработки. В 89 субъектах РФ принято около 300 законов медико-социального назначения.

Далее рассмотрим подзаконную нормотворческую деятельность органа управления здравоохранения (ОУЗ) одного из субъектов РФ, отнесенного к Центральному федеральному округу. За последние пять лет этим ОУЗ в среднем утверждалось более чем по 100 приказов в год, то есть около 2-х приказов в неделю. Для сравнения укажем, что в 2002 г. Минздравом России издано 555 приказов. При этом наибольшее число приказов, принимаемых ОУЗ, направлено на обеспечение его собственной деятельности (приказы «О плановой проверке», «Об использовании областного бюджета», «О совершенствовании статистической отчетности»).

Налицо нормотворческая активность по совершенствованию медобслуживания (приказы «О проверке ЛПУ области», «О мерах по усилению работы по предупреждению правонарушений в здравоохранении», «Об оказании высокотехнологических и дорогостоящих видов медпомощи за пределами области»).

Важнейшей основой для принятия управленческих решений в системе здравоохранения, особенно по разработке НПА, является информация о деятельности отрасли. Обеспечение ОУЗ подобной информацией идет посредством механизмов, одни из которых существуют десятки лет, другие лишь недавно. При этом наиболее отлаженным механизмом информационного обеспечения ОУЗ является подготовка статистических отчетов по стандартным формам, утвержденным правовыми актами (Постановлением Госкомстата), которые позволяют собирать информацию в виде, подлежащем систематизации и анализу, но отчеты имеют низкий уровень оперативности. Другим механизмом обратной связи является работа с жалобами и обращениями граждан. Рассмотрим состояние данного вопроса на примере Тульской области (табл. 2). Работа с жалобами граждан в регионе проводится по двум направлениям. Первое обеспечивается участием органов административного и общественного контроля, второе – различных организаций в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) региона. Статобработка этих материалов

выявила, что работа с обращениями проводится изолированно, т.к. система ОМС и система административного ОУЗ имеют независимые друг от друга механизмы защиты интересов граждан. Проведенный анализ динамики жалоб за 1999–2001 гг. показал рост их числа в 1,4 раза. Наибольшее число обращений поступает в ОУЗ субъекта РФ, но за последнее время их доля в общем количестве жалоб снизилась. В 2001 г. 18,9 % обращений направлены депутатам органов законодательной власти различного уровня. Число жалоб, связанных с возникновением смертельных исходов за рассматриваемый период, снизилось более чем в два раза в процентном отношении, что можно объяснить повышением роли ОМС в данном процессе, а также ростом обращаемости населения в судебные органы.

Такая тенденция имеется и при анализе других обращений в ОУЗ. Относительное число обращений, связанных с проблемами в оказании специализированной медпомощи, снизилось в 1,7 раза. Число обращений из-за ошибок диагностики и дефектов в лечении, претерпев увеличение в 2000 г. (в 1,5 раза по сравнению с 1999 г.), уменьшилось (в 1,8 раза по сравнению с 1999 г. и в 2,7 раза по сравнению с 2000 г.). Отмечено снижение числа жалоб в ОУЗ, связанных с оплатой за лечение, что, по нашему мнению, можно объяснить большим вниманием к ним со стороны страховых медицинских организаций (СМО).

Таблица 2

Структура обращений граждан, поступивших в органы административного и общественного контроля в 1999–2001 гг. (в %)

Структура обращений	1999 г.	2000 г.	2001 г.
Инстанции обращения:			
Минздрав России	10,8	13,0	10,5
Правительство РФ	3,1	5,1	2,8
Администрация субъекта РФ	21,1	28,5	21,1
Редакции	0,0	0,2	0,2
Суд, прокуратура	2,0	0,9	2,4
ОУЗ субъекта РФ	60,4	49,8	40,0
Депутаты	0,0	0,0	18,9
Другие организации	2,6	2,5	4,1
Всего:	100,0	100,0	100,0
Причины обращений:			
Об оказании специализированной медицинской помощи	30,1	31,8	17,6
Ошибки в лечении и диагностике	2,4	3,5	1,3
Неудовлетворительное медицинское обслуживание	2,4	1,6	2,8
Грубое отношение к больным и их родственникам	1,1	0,0	0,8
Жалобы на скорую помощь	0,0	0,5	0,2
Экспертиза трудоспособности	2,2	0,7	0,8
Вопросы стоматологии	2,6	1,5	6,3
Вопросы МСЭ (ВТЭК)	4,0	5,1	4,7
О санаторно-курортном лечении	1,8	2,0	2,8
О лекарственном обеспечении	13,2	15,5	13,1
Кадровые вопросы	2,9	4,7	3,5
Жалобы на руководителей	1,1	0,7	0,3
О тарификации и зарплате	7,5	5,3	2,4
Об оплате за лечение	24,2	21,4	20,6
Прочие	4,6	5,7	4,8

В то же время наблюдается положительная динамика в относительном количестве жалоб, связанных с предоставлением различных льгот – бесплатной стоматологией и санаторно-курортным лечением. Эти тенденции говорят о предпочтительности административного порядка защиты прав населения в данных вопросах. Важнейшим механизмом обратной связи является изучение общественного мнения путем анкетирования медработников и пациентов. Ответы на вопросы: «Как Вы оцениваете уровень социальной защиты медицинских работников?» (достоверный – 1%, нет – 78%, затрудняюсь с ответом – 15%) и вопрос «Готовы ли Вы делать отчисления в фонды страхования профессиональной медицинской деятельности?» (да – 37%, нет – 22%, затрудняюсь с ответом – 34%), – являются ориентиром правового регулирования в структуре нормотворческой деятельности.

Именно от качества проводимых лечебно-диагностических мероприятий зависят результаты лечения пациентов и оптималь-

ность использования ресурсов медучреждения. Обратимся к оценке правового регулирования КМП на региональном уровне. В результате системного анализа всего комплекса мер по контролю за КМП установлено, что правовое регулирование имеют три элемента: работа с жалобами и обращениями населения (см. выше); принятие правоприменительных актов ОУЗ субъекта РФ, носящих индивидуальный характер и направленных на осуществление целевых проверок ЛПУ или на принятие мер по конкретным случаям оказания некачественной помощи и причинения вреда пациентам; система экспертиз летальных исходов.

Анализ причин летальных исходов в ЛПУ долгие годы являлся единственным инструментом систематического выявления дефектов оказания медпомощи, имеющим нормативно-правовую регламентацию. При анализе каждого летального исхода делается заключение о качестве диагностики заболевания, соответствии требованиям и технологиям обследования и лечения больного, соблюдении преемственности в лечении, правильности ведения медицинской документации, влиянии недостатков лечебного процесса на исход заболевания. Последовательность этапов экспертиз летальных исходов образует систему: патологоанатомическая служба; клиническое исследование летальных исходов (КИЛИ); клинико-экспертная комиссия; клинико-анатомическая конференция; прозекторская комиссия.

Ныне основным критерием, используемым патологоанатомической службой для статистического анализа КМП, являются расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов. Единые стандарты, определяющие подготовку таких статистических данных и их анализ, отсутствуют, в то же время определенная нормативная база существует. Переход отечественного здравоохранения на единую классификацию нозологий (МКБ-10) позволяет не только унифицировать построение и содержание диагнозов, но и производить их кодифицированный учет. Приказом МЗ РФ установлены категории расхождений клинических и патологоанатомических диагнозов, которые отражаются в протоколе вскрытия и в статистическом отчете.

Для ведения полноценного контроля КМП на основании анализа летальных исходов необходимо нормативное закрепление понятия «расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов», классификации причин ошибок клинической диагностики, структуры отчетности патологоанатомических отделений. Результаты анализа ряда патологоанатомических материалов говорят об отсутствии единой системы сбора статистической отчетности по расхождению клинических и патологоанатомических диагнозов, что не дает возможности на правовой основе осуществлять устойчивый процесс контроля КМП.

Таблица 3

Классификация заключений КИЛИ ЛПУ

Ошибка, дефект лечебного процесса, повлиявший на наступление смерти	% от общего числа ошибок	% от общего числа летальных исходов
Ошибки на догоспитальном этапе	14,8	6,2
Ошибки в госпитализации	12,3	5,1
Недообследование больного	13,0	5,4
Ошибки (замечания) в оформлении медицинской документации	12,3	5,1
Ошибки (замечания) в лечении	17,3	7,2
Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов	22,2	9,3
Атипичное течение болезни, особенности больного	2,5	1,0
Ятрогении	1,2	0,5
Вина больного	4,3	1,8
ИТОГО:	100,0	41,6

По материалам статистических отчетов, в 2003 г. по сравнению с 1999 г., в области имеется по ряду заболеваний как снижение, так и рост уровня расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов из-за врачебных ошибок. Этот показатель при остром инфаркте миокарда уменьшился с 14 % в 1999 г. до 9 % в 2003 г., т.е. до средней его величины за 1995–1997 гг.;

в группе гепатитов – соответственно 18 и 11 %. Уровень диагностики данных нозологий в значительной степени зависит от качества организационных мероприятий в ЛПУ, поэтому увеличение показателей расхождений диагнозов было эффективно ликвидировано посредством административного ресурса. Отмечена тенденция роста расхождений диагнозов при цереброваскулярных болезнях (4 и 12 %), раке желудка (11 и 32 %), холециститах (5 и 14 %), язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (9 и 28 %) и особенно в группе диагнозов, связанных с острыми кишечными инфекциями (17 и 100 %). Диагностика этих заболеваний связана с материальными затратами. Поэтому рост расхождений здесь имеет прямую зависимость от износа материальных фондов и недостатка финансирования ЛПУ, и нельзя быстро решить проблему одними административными методами.

В соответствии с приказами МЗ РФ, в качестве одной из основных функций патологоанатомической службы является выявление дефектов лечения и анализ качества лечебной работы. На практике выявление и изучение ошибок лечебного процесса (кроме ошибок диагностики) перераспределено на этапы анализа летальных исходов, что разгружает патологоанатомическую службу и избавляет ее от ряда несвойственных ей функций. Участие службы в этапах разбора смертельных случаев необходимо. Но служба является в них лишь одним из участников процесса, выступая в качестве профессионального консультанта или эксперта. Одним из этапов анализа летальных исходов, на котором рассматриваются все случаи смерти больных в ЛПУ, является КИЛИ, относящееся к инструментам повышения КМП населения, выявления руководством ЛПУ дефектов оказания медпомощи, а его результат считается основанием для привлечения к дисциплинарной ответственности медперсонала (табл. 3).

Контроль КМП в системе регионального здравоохранения носит сегментарный характер, позволяющий оценить только ряд аспектов лечебного процесса или направлен на исследование случаев, например, по конкретным жалобам пациентов.

При этом в структуре правового регулирования КМП, осуществляемого ОУЗ рассматриваемого субъекта РФ, отсутствует такой элемент, как нормативно-правовое обеспечение проведения систематического контроля за соблюдением правильного выполнения лечебных технологий. Это связано с правовой неразвитостью стандартов на все виды медицинской помощи. В настоящее время введены в действие стандарты диагностики и лечения по ряду нозологий, но все они носят рекомендательный характер.

Эта проблема решена в системе ОМС, что рассмотрено на примере Тульской области. Правовую основу контроля КМП, осуществляемого Тульским территориальным фондом ОМС (ТТФОМС), составляет Положение о вневедомственной экспертизе качества медицинской помощи, утвержденное директором областного департамента здравоохранения и Исполнительным директором ТТФОМС в 2000 г. На территории Тульской области для оценки КМП используется методика автоматизированной экспертизы (АТЭ) КМП, имеющая специализированный программный продукт. Основой для регистрации факта ошибочного действия врача является экспертное заключение, основанное на стандартах лечения и медицинских технологиях. Проведенный нами анализ показал, что оценка КМП посредством АТЭ, осуществляемая ТТФОМС, является единственной методикой сплошного контроля КМП, реализуемой в Тульской области, где выявлено наличие ряда механизмов контроля и повышения КМП, имеющих правовую регламентацию. Но нет единой системы, что требует внимания органов исполнительной власти.

Работа с обращениями населения – основное количество жалоб связано с качеством медицинской помощи (21,2 % от общего числа). В структуре обращений не зафиксировано ни одной обоснованной жалобы по вопросам обеспечения граждан страховыми медицинскими полисами ОМС (по РФ – 55,1 %). В то же время жалобы, связанные с вопросами этики и деонтологии медработников, составляют 9,1 % (по РФ – 0,25 %), а с организацией работы ЛПУ – 7,5 % (по РФ – 0,62 %).

Важное значение в формировании правового пространства имеет профессиональный уровень субъектов исполнения законодательных и иных нормативных актов. Даже совершенные законы могут быть неэффективными в случае низкого правового

уровня и профессиональной квалификации тех, кому предписано реализовывать правовые нормы в своей повседневной работе.

Изучено состояние кадрового обеспечения здравоохранения Тульской области. При этом выявлен ряд негативных тенденций. Это касается качественных характеристик медперсонала, уровень квалификации и сертификации которого см. в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика результатов аттестации и сертификации врачей Тульской области (2002 - 2003 гг.)

Показатели	2002 г.		2003 г.		2003-2002 гг.	
	абс.	в % к общему числу врачей	абс.	в % к общему числу врачей	абс.	%
- высшая	960	20,0	911	19,5	- 49	- 5,1
- первая	1218	25,3	1108	23,7	- 110	- 9,0
- вторая	426	8,9	381	8,1	- 45	- 10,6
Всего	2604	54,2	2400	51,3	- 204	- 7,8
Сертификация	3331	69,3	3336	71,3	+ 5	+ 0,15
Общее число врачей	4804	100,0	4679	100,0	- 125	- 2,6

Результаты изучения уровня правовых знаний путем анкетирования указывают на высокую степень их отсутствия как среди руководящего персонала ЛПУ, так и рядовых медработников не только по вопросам медико-социального законодательства и нормотворчества, но и по правовым принципам оказания медпомощи. Без роста уровня правосознания медперсонала реформа здравоохранения не будет достаточно эффективной.

Правовое регулирование общественно значимых отношений в региональном здравоохранении должно базироваться на научно обоснованных концепциях. Обсуждение сложившейся ситуации в отношении совершенствования и эффективности законодательных и подзаконных НПА в сфере здравоохранения не может обходиться без уяснения состояния и особенностей нормативно-правовой базы по возникшей или существующей проблеме, объективно поставленных целей и задач, профессионального видения дальнейшего их развития.

В сложившейся в стране социально-экономической ситуации в условиях недофинансирования и выживания ЛПУ, неразвитости демократических институтов реформирование здравоохранения и сохранение здоровья граждан являются не слишком привлекательными для региональной и муниципальной власти и для населения РФ. Это следует учитывать при анализе медико-социального законодательства и правоприменительной практики, особенно в связи с ухудшением демографической ситуации и снижением уровня жизни и здоровья населения РФ.

Литература

1. Григорьев И.Ю. Системный анализ нормативно-правового обеспечения регионального здравоохранения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тула, 2004.
2. Основные показатели состояния здоровья населения и деятельности органов и учреждений здравоохранения Тульской области в 2002–2003 гг.: Статист. справочники. – Тула: ДЗАО; ОБМС. – 2003–2004.

CERTAIN ASPECTS OF LEGISLATIVE SUPPORT OF THE REGIONAL HEALTH PROTECTION

YU.I. DRIGORIEV, I.YU. GRIGORIEV

Summary

Under present social-economic conditions with underfinancing of therapeutic and prophylactic institutions all concepts of reforms in the health care sphere are not quite adequate either to regional and municipal governance or to population of the Russian Federation

Key words: legislative support, health protection

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ

УДК 612.821.7-07-056.262

СОН, СНОВИДЕНИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
СЛЕПЫХ ЛЮДЕЙ

В.В. ЛИНЬКОВ, А.Е. НОВИКОВ, Е.В. ПРОШИНА *

Введение. Сновидения представляют собой сложные психические явления, формирующиеся в результате общения человека с внешним миром и характеризующиеся возникновением зрительных образов, звуковых и других ощущений, развитием речи, мыслительных способностей и самого головного мозга человека [3]. Это та область наших прошлых знаний, ассоциаций, переживаний, эмоций, настроений, оценочных чувств, желаний и других психических явлений, которые не оформились в четкие языковые формы, в строгие логические понятия [8]. Запоминание сновидений может привести к более ясному пониманию трудно уловимых переживаний, как во сне, так и наяву [1, 4, 8]. Они обеспечивают адаптацию к эмоциональному стрессу и играют важную роль в механизмах психологической защиты [1, 4, 7]. Особый интерес представляют сновидения людей с полным нарушением функции зрительного анализатора. У слепых людей утрачивается способность воспринимать зрительные образы и усиливается восприятие окружающей действительности другими видами анализаторов, в связи с чем в содержании сновидений могут преобладать другие сенсорные представления, такие как тактильные, слуховые, обонятельные, вкусовые [2–3].

Оценка клинко-функционального состояния ЦНС у незрячих людей делается неврологом по необходимости, больные наблюдаются окулистами с применением стандартного набора методов обследования без нейрофизиологических методов.

Цель – анализ структуры и типа сновидений, нарушений сна, параметров биоэлектрической активности мозга и мозгового кровообращения при врожденной и приобретенной слепоте.

Методика. Исследование проводили на кафедре неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО ИГМА МЗ РФ и в нейрофизиологическом центре нейрососудистого отделения МУЗ ГКБ № 3 г. Иваново в 2002–2003 гг. Обследовано 36 пациентов (17 женщин и 19 мужчин) в возрасте 27–78 лет с отсутствием зрения. Обследуемые являлись инвалидами I группы по зрению. Причинами возникновения слепоты у них были: врожденные аномалии развития органов зрения и ЦНС (глаукома, аниридия, миопия, гидроцефалия) – у 16; воспалительные заболевания ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) – у 12; приобретенная патология глазного яблока (пигментная дегенерация сетчатки, экссудативная тотальная отслойка сетчатки) – у 5. Длительность слепоты у 10 лиц – <10 лет, у 17 – >10 лет, у 4 – >50 лет. Группу для сравнения составили 16 здоровых лиц трудоспособного возраста.

Применяли клинко-неврологический (по стандартной методике); анкетный; нейрофизиологический методы исследования. Использовали анкету субъективной балльной оценки сна [6] (суммарный балл 22 и более – сон удовлетворительный, 19–21 балл – пограничные значения, менее 19 баллов – сон нарушен), а также клиническую скрининговую анкету для диагностики синдрома апноэ во сне [5]. Оценивали общую длительность сна, латентный период сна, число спонтанных пробуждений, продолжительность бодрствования после пробуждений, храп и апноэ во сне, продуктивность ночного сна и дневную сонливость. Изучали частоту, характер и структуру сновиденческой активности с помощью формализованной схемы исследования. Учитывали частоту сновидений в течение одной недели; повторяемость сновидений в течение ночного сна; сюжет сновидений (действия, события, воспоминания, обстановка, окружающие люди и т.д.); повторяемость сюжета сновидений на протяжении длительного времени; участие обследуемого в сюжете сновидений; связь

сюжета сновидений с событиями (деятельностью) больного в течение предыдущего дня; содержание сновидений (зрительные, слуховые, тактильные, обонятельные, вкусовые образы, ощущения); цветовосприятие зрительного сюжета сновидения (цветное, черно-белое); эмоциональная реакция на характер сновидений (позитивная, негативная, нейтральная); реалистичность сюжета сновидений; возможность и точность его воспроизведения. Для оценки нейрофизиологических параметров применяли электроэнцефалографию (ЭЭГ) и УЗ-доплерометрию. Регистрация биоэлектрической активности мозга велась по международной системе «10 – 20» на компьютерном ЭЭГ «Нейрон-спектр-3». УЗ-доплерометрическое исследование кровотока в брахиоцефальных артериях – на доплерографе «Сономед 300/М» по стандартной методике. Цереброваскулярную реактивность исследовали путем гиперкапнической пробы с регистрацией показателей кровотока по средней мозговой артерии.

Результаты. При анализе результатов клинко-неврологического обследования мы установили, что наиболее частой жалобой обследуемых была головная боль. Преобладали цефалгии гипертензивного характера у 12 (33,33%), реже – сосудистые и психогенные – у 10 (27,77%) пациентов. У одной из обследуемых (с врожденной гидроцефалией) в связи с декомпенсацией заболевания и потерей зрения в детском возрасте была произведена шунтирующая операция по Торк-Кильдсену. У 6 (16,66%) больных были редкие эпилептические припадки генерализованного характера с клонико-тоническими судорогами у 2 (5,55%) вследствие энцефалопатии дисметаболического генеза, у 4 (11,11%) – как результат рубцово-спаечных процессов со стороны оболочек головного мозга. У 3 (8,33%) чел. были негрубые вестибулярно-мозжечковые атактические, у 4 (11,11%) – рефлекторно-пирамидные, а у 7 (19,44%) – глазодвигательные расстройства. Почти у всех (за исключением имевших глазные протезы) был спонтанный горизонтальный либо диагональный нистагм, у 3 (8,33%) из них – исчезающий после вращательной пробы.

Общая длительность сна у незрячих людей составила $10,36 \pm 1,25$ часа, превышающая этот показатель у лиц контрольной группы без расстройств зрения. Латентный период сна длился $45,12 \pm 10,23$ минут. Число спонтанных пробуждений колебалось от 1 до 7 и в среднем составило 3 раза за ночной сон. Продолжительность бодрствования после пробуждений варьировалась от 1 мин. до 2 часов, причем была обратная зависимость между числом спонтанных пробуждений и длительностью бодрствования после каждого из них. У 27 (75,0%) чел. отмечен ночной храп, а у 3 (8,33%) из них – апноэ во сне. На низкую продуктивность сна указали 19 (52,77%) чел. Дневная сонливость была у 28 (77,77%) пациентов, а 7 (19,44%) из них не могут обходиться без дневного сна. По данным субъективной балльной оценки сна 27 (75%) человек имели суммарный показатель <19 баллов.

У людей со слепотой сновидения в среднем возникали $4,25 \pm 0,12$ раза в неделю. В течение ночного сна у них могло появиться до 3 сновидений. Нередко обследуемые лица отмечали повторение сновидений после длительного промежутка времени. Сюжет сновидений чаще всего содержал воспоминания прошлого у 24 (66,66%) и окружающих людей у 22 (61,11%) пациентов и практически не зависел от событий и действий обследуемого в течение предшествующего дня. Лишь в 54% случаев сновидения имели реалистичный сюжет, а в контрольной группе этот показатель равен 98%. Активное участие в сюжете сновидений отметили 28 (77,77%) опрошенных. Содержание и степень эмоциональной окраски сновидений часто зависели от эмоционального состояния человека в течение предыдущего дня. Лишь у 7 (19,44%) из них сновидения сопровождалась нейтральной эмоциональной реакцией, а у здоровых – в 64% случаев. Позитивные сновидения – у 25 (69,44%) лиц, негативные – у 4 (11%).

У людей с врожденной слепотой сновидения характеризовались отсутствием зрительных образов и наличием слуховых,

* ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ

обонятельных, вкусовых и тактильных представлений. Характер сновидений у лиц с приобретенной слепотой зависел от продолжительности заболевания. Пациенты с длительной потерей зрения (более 50 лет) кроме сновидений без зрительных образов отмечали т.н. «слепые сны», когда зрительный сюжет нуждался в осязательном подтверждении. У людей, потерявших зрение >10 и <50 лет назад, в содержании отчетов о сновидениях отмечены не только цветные, но и черно-белые сновидения (в случае, если человек «познакомился» с приснившимися ему предметами после потери зрения). Если же снились люди, которых больной знал до потери зрения, то в сновидениях они выглядели такими, какими он их помнил. Незнакомые люди виделись во сне часто в виде контуров одежды, общих силуэтов, с плохо различимыми лицами, сновидения были не цветными, а черно-белыми. Обследуемые с продолжительностью слепоты <10 лет не отмечали разницы в частоте и характере сновидений после потери зрения.

По данным электроэнцефалографии, у лиц со слепотой наблюдали фоновое снижение амплитуды альфа-ритма до $32,3 \pm 6,64$ мкВ справа и $35,2 \pm 8,04$ мкВ слева в сравнении с таковыми показателями у лиц контрольной группы ($67,6 \pm 17,1$ и $64,4 \pm 17,2$ мкВ соответственно). Достоверных различий по частотным характеристикам альфа-ритма получено не было (у больных доминирующая частота составила $10,4 \pm 0,21$ Гц, а в группе сравнения – $9,91 \pm 0,19$ Гц). При выполнении пробы с открыванием глаз статистически достоверно отличалась депрессия альфа-ритма по амплитуде ($20,9 \pm 16,72\%$) у слепых людей в сравнении со здоровыми ($50,5 \pm 19,05\%$), а также по индексу ($49,9 \pm 17,0\%$ и $89,8 \pm 6,63\%$ соответственно). В состоянии гипервентиляции у обследуемых больных не изменялись как частотные, так и амплитудные характеристики биоэлектрической активности мозга.

При доплерометрическом исследовании внутренних сонных (ВСА), средних мозговых (СМА), надблоковых (НБА), вертебральных (ВА) и основной артерий (ОА) получены достоверные различия ($p < 0,05$) линейных показателей кровотока в сравнении с лицами контрольной группы. Средняя линейная скорость кровотока по ВСА составила $51,7 \pm 9,1$ см/с, СМА – $82,7 \pm 15,4$ см/сек, НБА – $32,4 \pm 6,6$ см/с, ВА – $32,5 \pm 5,1$ см/с, ОА – $55,3 \pm 11,6$ см/с, против соответствующих показателей – $78,6 \pm 9,8$ см/с, $103,0 \pm 8,5$ см/с, $41,8 \pm 5,3$ см/с, $54,1 \pm 10,7$ см/с, $71,9 \pm 7,8$ см/с у здоровых. Однако скоростные характеристики кровотока по задним мозговым артериям (ЗМА) достоверно не отличались от таковых в контрольной группе ($52,8 \pm 9,2$ и $58,6 \pm 6,4$ см/с соответственно). В 2 наблюдениях выявлялись доплерографические признаки критических стенотических процессов со стороны экстракраниальных сегментов внутренних сонных артерий. Более чем в 50% случаев определялись признаки венозных дизгемических нарушений в виде ретроградного флэбопотока по глазничным венам. Средняя скорость кровотока при выполнении гипоксически-гиперкапнической пробы составила в контроле $127 \pm 13,3$ см/с, а в группе незрячих – $99,1 \pm 12,1$ см/с. Показатель прироста скорости кровотока по сравнению с исходной ($16,4 \pm 3,3$ см/с) соответствовал пограничной ауторегуляционной реакции против нормальной ($24,0 \pm 5,2$ см/с) у здоровых.

У слепых людей были выявлены нарушения сна как преинтра-, так и постсомнического характера более чем в 75% наблюдений. Это касалось увеличения латентного периода сна, частых спонтанных пробуждений и длительных периодов бодрствования после них, а также дневной сонливости, в связи с отсутствием зрительной афферентации. Более чем у половины незрячих лиц страдало качество и продуктивность сна. Нами выделено несколько вариантов сновидений у слепых людей.

1. Сновидения без зрительных образов, но со слуховыми, обонятельными, вкусовыми и тактильными представлениями – у лиц с врожденной слепотой или с длительностью слепоты свыше 50 лет. Нередко у них отмечались т.н. «слепые сны».

2. Сновидения с видоизмененным цветовосприятием зрительных образов – у лиц с длительностью слепоты более 10 лет.

3. Сновидения со зрительными образами без нарушения цветовосприятия – у пациентов со сроком слепоты до 10 лет.

Наблюдаемые характеристики биоэлектрической активности мозга и реактивность основного ритма отображали общую закономерность – наличие альфа-ритма при дефиците зрительной афферентации и его депрессия при зрительной активации. В то же время, депрессия основного ритма у людей со слепотой менее выражена, чем у здоровых, что говорит о меньшей функциональной активности зрительного анализатора. Выявленные доплеро-

графические признаки дизгемии мозгового кровообращения и низкого цереброваскулярного резерва, клинко-неврологические нарушения являются результатом ранее перенесенных (менингоэнцефалит и др.) или текущих (атеросклероз церебральных сосудов, гидроцефалия и др.) заболеваний ЦНС. Последнее обстоятельство надо учитывать при проведении комплексной реабилитационной терапии лиц с врожденной и приобретенной слепотой.

Литература

1. Голубев В.Л., Корбельникова Е.А. // Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С.Косакова. – 2001. – №10. – С.4–7.
2. Даннелл С. Позы спящего. Ночной язык тела. – Н.Новгород, 1994. – С. 50–51.
3. Касаткин В.Н. Теория сновидений. – М., 1983. – С. 54–60.
4. Корбельникова Е.А., Голубев В.Л. // Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С.Косакова. – 2001. – №12. – С. 51–54.
5. Левин Я.И. Нарушения сна: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. – М., 2000. – С.182–212.
6. Левин Я.И. и др. // Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С.Косакова. – 2001. – №12. – С.37–39.
7. Ротенберг В.С. Сновидения, гипноз и деятельность мозга. – М., 2001. – С.26–27.
8. Тейлор Дж. Работа со сновидениями. – М., 2000. – С.33.

SLEEP, DREAMINGS, AND NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN BLIND PEOPLE

E.V. PROSHINA, V.V. LIN'KOV, A.E. NOVIKOV

Summary

Research of sleep, dreamings and neurophysiological parameters of 36 blind persons was carried out. The data of encephalogram revealed general law – presence of an alpha-rhythm at deficiency visual afferentation and its depression at visual activation.

Key words: sleep, dreaming, blindness

УДК 616.441-006.03

СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭТАНОЛОМ РЕЦИДИВНОГО УЗЛОВОГО ЗОБА

А.Н. БАРСУКОВ*, Е.В. КИСЕЛЁВ**

Рецидивный узловой зоб (РУЗ) является частой причиной повторных операций на щитовидной железе (ЩЖ). Частота этих вмешательств составляет до 5–7% от всех операций на ЩЖ [2, 5]. Вероятность рецидива узлового нетоксического зоба велика (13,7–31,3%) даже при лечении в условиях специализированного стационара, особенно при полинодозном зобе, непрерывно нарастая со сроками наблюдения [3, 5]. Способствуют рецидиву заболевания продолжающиеся действие струмогенных факторов, радикальные операции, неадекватная заместительная гормонотерапия в послеоперационном периоде [2, 5]. Т.н. «ложные» рецидивы диагностируются в первые 1–3 года после операции, «истинные» – в более поздние сроки [2]. Особенностью оперативных вмешательств по поводу РУЗ является техническая сложность их выполнения в связи со спаечным процессом и изменением топографо-анатомических взаимоотношений органов шеи, трудностью их визуализации. Этими обстоятельствами объясняют значительную частоту специфических послеоперационных осложнений, таких как повреждение возвратных и верхнегортанных нервов, гипопаратиреоз, регистрирующихся в 3–7 раз чаще, чем при первичных вмешательствах на ЩЖ [3, 5].

Медикаментозная терапия супрессивными дозами тиреоидных гормонов имеет побочные эффекты, особенно для пожилых, и эффективна лишь у 15–31,6% больных с узловыми образованиями размером ≤ 3 см. У лиц с длительным анамнезом (более 7–10) лет и размерами тиреоидных узлов > 3 см не удаётся до-

* Смоленская государственная медицинская академия (Смоленск)

** Брянская областная больница (Брянск)

биться уменьшения их объёма длительным приёмом тиреоидных гормонов даже в супрессивных дозах [5]. В связи с высоким риском послеоперационных осложнений всё чаще публикуются сообщения об использовании чрескожной склерозирующей терапии этанолом (ЧСТЭ) для лечения РУЗ [1, 5].

Материал и методы исследования. Для сравнительной оценки лечения РУЗ посредством операции и ЧСТЭ мы провели анализ собственного клинического материала за последние 9 лет. Пациентов после операции и ЧСТЭ наблюдали не менее 1 года. В 1-ю группу вошли 115 лиц в возрасте 27–74 лет (женщины), которые через 1,5–37 лет после операции по поводу узлового коллоидного зоба оперировались повторно по поводу рецидива в Брянской и Смоленской областных больницах. 2-ю группу (61 пациент) составили женщины 24–78 лет с рецидивом узлового коллоидного зоба через 1–32 года после резекции ЩЖ, лечение которых проводили методом ЧСТЭ. Все пациенты обследованы: осмотр, УЗИ, ТТГ, титр антител к микросомальной фракции тиреоцитов, тонкоигольная аспирационная биопсия, сцинтиграфия ЩЖ при подозрении на автономно функционирующий узел или аденому, рентгенологическое исследование с контрастированием пищевода при симптомах механического сдавления органов шеи, ЭКГ и профиль АД. Непременным условием для проведения сеанса ЧСТЭ был благоприятный цитологический анализ, чёткие контуры образования, АД не выше 160/100 мм рт.ст., эутиреоидное состояние и удовлетворительное самочувствие.

ЧСТЭ шла без анестезии в положении лёжа на спине с валиком под шею или лопаточную область для придания запрокинутого зрелища положения головы. Узловое образование после обработки кожной поверхности шеи спиртом фиксировалось пальцами левой руки. Стандартной одноразовой иглой размером 0,7×40 мм (22 G) производили пункцию узла. Если получали коллоид, то удаляли его полностью, вводили в кистозную полость 96% этанол в объёме 1–3 мл, который извлекали через 1–2 минуты. Если инстиллировали этанол в солидное образование, то в один участок вводили не более 1 мл. Иглу извлекали и повторяли инстилляцию в соседнюю зону узловой паренхимы. За один сеанс даже для крупных узлов (объём >20 мл) опасно вводить более 3–4 мл этанола – возможно развитие выраженной воспалительной реакции, особенно, если узел расположен не интрапаратироидно, а под фасцией покрывающей ЩЖ. Общий объём этанола, введенного в узловое образование за сеанс, не должен превышать 20–30% объёма узла, иначе этанол, просачиваясь через капсулу образования, вызовет повреждение интактных тканей [1].

Таблица

Частота послеоперационных осложнений в зависимости от объёма повторного оперативного вмешательства

Объём резекции ЩЖ	Число больных	Послеоперационный гипотиреоз	Парез возвратного или верхнегорт. нерва	Гипопаратиреоз
Резекция в пределах 1 доли	13	3 (23,1%)	-	-
Субтот. резек. обеих долей	45	45 (100)	5(11,1%)	4(8,9%)
Гемиструмэктомия	28	26 (92,9%)	2(7,1%)	1(3,6%)
Тиреоидэктомия	29	19(100%)	4(13,8%)	7(24,1%)
Итого	115	103(89,6%)	11(9,6%)	12(10,4%)

Полученные результаты оперативного лечения рецидивного узлового коллоидного зоба представлены в табл. и указывают на очень высокий риск специфических послеоперационных осложнений. У 9,6% оперированных больных было повреждение возвратного или верхнегортанного нервов. В 3-х случаях двухстороннего пареза возвратных нервов экстренно пришлось прибегнуть к трахеостомии. У 10,4% оперированных выявлен гипопаратиреоз разной степени тяжести. Двое больных вынуждены постоянно принимать препараты Са. 90% женщин нуждалось в пожизненной заместительной гормонотерапии.

При лечении РУЗ инстилляций 96% этилового спирта было 2 (3,3%) осложнения: преходящий парез возвратного нерва при склерозировании узла расположенного по задней поверхности

левой доли ЩЖ, разрешившийся через 3 недели; острый воспалительный процесс в зоне инъекции этанола в кистозный узел. Осложнение было вызвано погрешностями при инстиляции спирта, попавшего за пределы узла и ЩЖ. В течение 4-х дней отмечался отёк тканей на соответствующей половине шеи, повышение температуры до 39°C. Пациенты после курса ЧСТЭ разделились на две подгруппы: А – лица с РУЗ объёмом 1,2–10,5 мл (36 женщин), которые были под наблюдением эндокринологов и хирургов и подверглись ЧСТЭ через 1–4 года после рецидива заболевания. При ультрасонографии рецидивные узлы были однородны, гипоэхогенны. При пальпации – мягко- или плотно-эластичной консистенции. В среднем на каждый 1 мл нодулярной ткани инстиллировано 0,64 мл этанола. Степень редукции составила 68% (объём склерозированного узла в ср. уменьшился до 32% от его исходного) через 1 год после терапии.

У лиц подгруппы Б (25 чел.) продолжительность наблюдения после выявления РУЗ составляла от 5 до 32 лет. Объём узлов равен 4,3–78 мл. При УЗИ образования были неоднородны со множественными гиперэхогенными и кистозными включениями. При пальпации – плотные, малоподвижные. Основной причиной обращения пациентов являлся эутиреоидный РУЗ III-IV степени с явлениями компрессии органов шеи. В среднем на каждый 1 мл нодулярной ткани было инстиллировано 0,35 мл этанола. Средняя степень редукции составила 40,4% через 1 год после окончания терапии. Особенно слабо реагировали на ЧСТЭ гиперэхогенные образования с длительностью наблюдения более 12–15 лет. Важной особенностью ЧСТЭ рецидивного узлового коллоидного зоба является полная сохранность интактной тиреоидной ткани. Контрольные исследования ТТГ в течение 1 года после склерозирующей терапии не обнаружили различий в функциональной активности тиреоидного остатка до и после курса ЧСТЭ.

Сравнение результатов лечения РУЗ традиционным способом – повторной резекцией тиреоидной ткани и методом ЧСТЭ убеждает в необходимости шире использовать склерозирующую терапию. Этаноловая деструкция рецидивных узлов особенно эффективна при своевременной (в первые 1–4 года) диагностике рецидива. Щадящий характер ЧСТЭ, возможность амбулаторного применения, малая вероятность осложнений (3,3%) позволяет рекомендовать данный метод как предпочтительную альтернативу повторному хирургическому вмешательству у пациентов любого возраста. Значительное количество кистозных включений в узловых образованиях у лиц Б-подгруппы обусловлено, по видимому, редукцией выведения коллоида при сохранении его секреции, что согласуется с данными Пинского С.Б. и соавт. [4], показавшими, что именно в кистах внутритканевое давление в 4–9 раз превышает давление в солидных очаговых образованиях ЩЖ. Слабая редукция длительно существующих рецидивных узлов объясняется значительным развитием склеротических изменений перифолликулярной стромы, значительной толщиной капсулы, наличием в «старых» коллоидных и коллоидно-паренхиматозных струмах множественных очагов фиброза и даже кальциноза, являющихся проявлением патоморфогенеза узлового зоба [6]. При рецидивах коллоидного зоба с коротким анамнезом причиной высокой эффективности склерозирующей терапии является малое содержание соединительно-тканых (фиброзных) элементов в паренхиме образований. «Нежность» внутренней структуры рецидивных узлов (на это указывает однородный гипоэхогенный характер ультрасонограмм), отсутствие плотной жёсткой капсулы и кальцинатов способствует значительной редукции их. Поэтому очень важен регулярный (не реже 1 раза в год) динамический УЗИ-контроль для своевременной диагностики и при необходимости ЧСТЭ рецидивов. При этом не имеет значения «истинные» это рецидивы или «ложные».

Выводы. Оперативные вмешательства по поводу рецидивного узлового коллоидного зоба сопровождаются послеоперационными осложнениями (20%), развитием гипотиреоза (89,6%), требующего пожизненной заместительной гормонотерапии. ЧСТЭ является эффективной щадящей альтернативой повторных операций у лиц с РУЗ в любом возрасте. Наибольший эффект от использования ЧСТЭ характерен для рецидивных узлов в первые 3–4 года с момента их появления. 3. Для своевременной диагностики РУЗ пациенты в послеоперационном периоде должны не реже 1 раз в год подвергаться УЗИ-контролю.

Литература

1. Барсуков А.Н. // Евразийск. мед. ж. – 2003, № 1. – С. 30–36.
2. Ветшев П.С. и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат-лы XII (XIV) Рос. симп. по хир. эндокринол. – Ярославль, 2004. – С. 59–61.
3. Мунир Уль-Хак. Прогнозирование функциональных результатов после резекции щитовидной железы по поводу узлового зоба: Дис... канд. мед. наук. – Смоленск, 2001. – 101 с.
4. Пинский С.Б., Алёшин В.Б. // Хирургия эндокринных желез: Мат-лы IV (VI) Рос. симп. по хир. эндокринол. – Уфа, 1995. – С. 100–102.
5. Селивёрстов О.В. Разработка и совершенствование методов лечения послеоперационного рецидивного зоба: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Челябинск, 2003. – 44 с.
6. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: Руководство. – СПб: СОТИС, 2002. – 288 с.

УДК 616.153.495.2-07

МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ МОЧЕВИНЫ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ (Часть I)

М.Ю.АНДРИАНОВА*, О.В.КОРОТКОВА**, М.В.ПАЛЮЛИНА*,
В.Л.ЭВЕНТОВ*

Со времени создания первого аппарата «искусственная почка» началось внедрение в клиническую практику экстракорпоральных методов лечения больных. Сначала это был гемодиализ (ГД), потом наряду с ним появились ультра-, гемо-, гемо-, плазмодифльтрация. Все эти методы объединяет наличие массообменника (диализатора, гемофильтра, плазмодифльтра), через который из крови пациента удаляются те или иные вещества. Современные диализаторы, гемо- и плазмодифльтры выпускаются серийно и сертифицированы *in vitro*. В паспорте на массообменники указан их клиренс по основным компонентам. Но при работе с кровью больных истинный клиренс массообменника значительно отличается от его паспортных данных, что связано с различными характеристиками крови: содержанием в ней метаболитов, величиной гематокрита и другими параметрами. Строить правильный прогноз результатов сеанса экстракорпорального очищения крови, базируясь на паспортных данных диализатора, невозможно. С начала клинического применения ГД велись постоянные поиски объективных критериев для определения соответствующей «дозы» диализа для каждого отдельного пациента и оценки адекватности проводимой терапии [7, 8, 12, 14]. Эти критерии достаточно расплывчаты, поэтому тактика лечения больного зависит от местного стереотипа проведения стандартных диализных процедур, опыта и мнения каждого конкретного врача [1, 2, 5, 9].

Для оценки состояния пациента, которому проводится ГД, применяется ряд параметров. В качестве маркеров используют додиализные концентрации в крови быстро диффундирующих растворенных веществ (мочевина и креатинин), которые точно характеризуют клиническое состояние пациента. Но этих параметров недостаточно для определения тактики ведения ГД. Поэтому внимание исследователей смещается от измерения лабораторных показателей к изучению физических процессов ГД [6, 15].

Sargent и Gotch [16] впервые в 1975 году при обследовании уремических пациентов использовали кинетические уравнения. Анализ результатов их работы привел к разработке хорошо известного термина «*KT/V*», а определение и математическое описание физических показателей, параметров процесса массопереноса и коэффициентов ультрафильтрации способствовали усовершенствованию и оптимизации процедуры ГД. Несмотря на то, что метод моделирования кинетики мочевины (МКМ) используется при проведении гемофильтрации, гемодифльтрации,

перитонеальном диализе, при лечении острой и хронической почечной недостаточности с помощью ГД, он несовершенен. Но для большинства пользующихся этой методикой, метод МКМ – единственно доступное на сегодняшний день средство для максимально адекватной терапии пациентов на ГД.

Математические методы оценки адекватности диализной терапии. Моделирование кинетики мочевины – это синтетический метод, базирующийся на клинической оценке состояния пациента (измерение додиализных концентраций различных растворимых маркеров) и математической оценке адекватности проводимого лечения (концепции клиренса и очищенного объема). Из-за наличия количественной обратной связи, свойственной всем математическим методам, МКМ можно хорошо использовать в качестве инструмента оценки и для индивидуализации режима лечения. Основным параметром в кинетической модели являются концентрация мочевины в крови пациента (*C*), которую используют для оценки состояния азотного баланса пациента и, если это необходимо, для внесения изменений в режим лечения.

Концепции клиренса и очищенного объема. Задолго до использования ГД в качестве заместительной почечной терапии было установлено, что уремия характеризуется накоплением в крови веществ из-за нарушенной почечной функции. Измерение уровня веществ, о которых известно, что они накапливаются при почечной недостаточности, может расцениваться в качестве первого критерия оценки тяжести уремии или – после начала использования ГД – как мера его терапевтической эффективности.

Расчет клиренса является основным параметром при использовании всех математических методов оценки адекватности гемодиализной терапии. Поэтому особенно важно точное определение и понимание этого термина. Схему экстракорпорального очищения крови можно описать так: кровь поступает в диализатор со скоростью *Q_K* и с концентрацией *C_{Ki}* в ней некоторого вещества и покидает диализатор частично очищенной с той же скоростью и с более низкой концентрацией *C_{K0}* в ней этого вещества. Теперь представим себе выходящий из диализатора поток крови, разделенный на две части. Первая фракция *Q_{K1}* крови полностью очищается, то есть концентрация растворенного в ней вещества *C_{K01}* = 0. Вторая фракция *Q_{K2}* сохраняет первоначальную концентрацию, то есть *C_{K02}* = *C_{Ki}*. Скорость потока очищенной фракции является клиренсом диализатора (*Kd*) для данного растворенного вещества. Математически клиренс:

$$Kd = Q_K (C_{Ki} - C_{K0}) / C_{Ki} = (Q_K C_{Ki} - Q_K C_{K0}) / C_{Ki} \quad (1)$$

Скорость потока – это объем, протекающий за единицу времени. Объем, умноженный на концентрацию, дает количество растворенного вещества в этом объеме. Числитель уравнения 1 – это разность между объемом растворенного вещества, поступающего в диализатор из крови (*Q_KC_{Ki}*), и его объемом, выходящим из диализатора (*Q_KC_{K0}*) за единицу времени. Таким образом,

$$Q_K (C_{Ki} - C_{K0}) = Qd (Cd_0 - Cd_i) \quad (2)$$

где *Qd* – скорость потока диализирующего раствора (ДР); *Cd₀* – начальная концентрация растворенного в ДР вещества; *Cd_i* – концентрация этого вещества на выходе из диализатора.

Предположим, что концентрация в ДР растворенного вещества (*Cd₀*), которое надо удалить из крови, равна 0. Тогда (2):

$$Q_K (C_{Ki} - C_{K0}) = Qd Cd_i \quad (3) \text{ и } Kd = Qd Cd_i / C_{Ki}.$$

Из уравнений 1 и 3 следует, что клиренс диализатора можно рассчитать либо только по результатам измерения концентрации мочевины в крови, либо по результатам измерения концентрации мочевины в крови и в ДР. Использование последнего позволяет обойтись без сложного процесса измерения скорости кровотока, и для расчета требуется только проба крови. Это математическая демонстрация главного преимущества расчета клиренса как параметра оценки эффективности ГД. Фраза «клиренс по мочеvine этого диализатора составляет 150 мл/мин при *Q_K* = 200 мл/мин» означает, что три четверти крови, проходящей через диализатор, полностью очищаются от мочевины вне зависимости от ее концентрации в поступающей в диализатор крови.

Однако клиницисты вскоре осознали ограниченность расчета клиренса для оценки эффективности лечения пациента, поскольку еще одним параметром, имеющим важное клиническое значение, является продолжительность сеанса ГД. Комбинация этих параметров привела к развитию концепции очищенного объема [13]. Поскольку по своей физической сущности клиренс фактически является скоростью потока, то скорость потока очищенной фракции, умноженная на время (*Td*), фактически равна очищенному объему (*V_{очищенный}*): *V_{очищенный}* = *Kd Td* (5).

* Российский Научный Центр Хирургии РАМН. 11992, Москва, Абрикосовский пер., д.2. тел. 248-15-87

** «Euro Aqua Drill». 107053, Москва, ул. Большая Спасская, д.12, офис 109-110. тел. 937-89-66

Слово «фактический» используется потому, что нельзя реально очистить этот объем, т.к. очищенную фракцию крови нельзя отделить от неочищенной в потоке крови. Смесь этих двух фракций возвращается в организм и снова смешивается с жидкостями организма. Понятия клиренса и очищенного объема лежат в основе всех математических расчетов, которые можно описать.

Эффективность гемодиализа. Этот критерий явился первой математической теорией адекватности ГД-терапии [3]. Впервые он был применен при изучении среднемолекулярных веществ, клиренс которых не пропорционален скорости кровотока и скорости потока ДР, а определяется площадью поверхности мембраны и длительностью сеанса ГД. Адекватность диализа характеризовалась количеством часов ГД за неделю ($n Td$) и полезной площадью поверхности диализатора (A):

$$n Td A = const \quad (6).$$

То есть теория предполагает, что все режимы лечения ГД при равных условиях (6) обеспечивают лечение одинакового качества. Авторы утверждают, что константа ($const$) в уравнении 6 составляет $0,7 \times 30 = 21 \text{ м}^2$ в час, поскольку эмпирически они выявили, что 30 часов диализа в неделю со стандартным диализатором с площадью поверхности $0,7 \text{ м}^2$ могут предотвратить уремическую нефропатию у среднестатистического пациента. Это предположение является упрощенной версией концепции очищенного объема. Разница состоит в том, что в этой концепции вместо клиренса диализатора используется площадь его поверхности. При этом параметры Kd и A прямо пропорциональны.

Слабой стороной этой концепции является факт, что при лечении двух разных пациентов ГД по одинаковой программе теория не может ответить на вопрос, какого пациента лечили лучше, поскольку не учитываются такие параметры пациента, как размеры тела, остаточная функция почек или скорость образования уремических метаболитов в организме.

Диализный индекс и способы его оценки. Разработка понятия индекса явилась следствием попытки выразить общее количество диализного времени, нужного для адекватного лечения больного с учетом его индивидуальных особенностей. Наилучший из известных индексов – это «диализный индекс» (DI). Он был выведен с учетом того, что даже небольшая остаточная почечная функция может оказать существенное влияние на удаление из организма больного средних молекул [4], и имел следующий вид: DI = расчетное количество растворимого маркера, удаляемого за неделю / минимальное количество растворимого маркера, которое надо удалить за неделю. (7)

Числитель – это сумма остаточной функции почек и работы искусственного органа, знаменатель – минимальное количество удаляемого растворенного вещества, необходимое для поддержания удовлетворительного клинического состояния; при адекватной терапии диализный индекс должен быть больше 1. Поскольку количество любого вещества, растворенного в объеме (V), можно выразить в символах объема и концентрации, и предположить, что концентрации растворимого маркера в числителе и знаменателе равны, уравнение 7 можно переписать следующим образом:

$$DI = V_{\text{расчет}} / V_{\text{необход}} > 1 \quad (8).$$

Фактический объем жидкости организма, очищаемый за неделю ($V_{\text{расчет}}$), является суммой двух составляющих: произведение $Kd Td n$ представляет собой результат лечения (где Kd – клиренс диализатора, Td – длительность каждого сеанса ГД и n – число сеансов в неделю) и $T_w KRu$ – результат постоянной работы самой почки (где KRu – остаточный почечный клиренс и T_w – диализное время за неделю, то есть 168 часов). В соответствии с клиническим опытом того времени, когда разрабатывался этот метод, необходимый или заданный объем, который следовало очистить за неделю ($V_{\text{необход}}$), считали равным 30 литрам для «стандартного» пациента, которым считался пациент с площадью поверхности тела (S), равной $1,73 \text{ м}^2$. Чтобы учесть различия в площади поверхности тела пациентов, в знаменатель уравнения 8 был введен корректирующий фактор – $S/1,73$. Формула:

$$DI = \frac{n Kd Td + T_w KRu}{30 S / 1,73} > 1 \quad (9).$$

Для расчета диализного индекса все составляющие формулы должны выражаться в одних единицах измерения, то есть Td и T_w должны измеряться в часах, а Kd и KRu – в литрах/час. В качестве представителя среднемолекулярных веществ был выбран витамин B_{12} , поскольку его молекулярный вес соответствует предполагаемому диапазону для среднемолекулярных уреми-

ских метаболитов. В качестве Kd использовали клиренс витамина B_{12} . В дальнейшем появилось все возрастающее количество клинических сообщений, в которых высказывалось сомнение в ценности диализного индекса, оцениваемого по клиренсу витамина B_{12} . Это привело к тому, что в качестве эталонного вещества стали использовать креатинин, а заданный объем стали считать равным 70 литрам. Поскольку расчеты, базирующиеся на диализном индексе для средних молекул ($DI\text{-}CM$) и на диализном индексе для креатинина ($DI\text{-}Cr$), при одинаковой величине KRu (остаточную почечную функцию считали одинаковой как для креатинина, так и для среднемолекулярных веществ) давали в результате разные значения времени диализа (Td), был разработан комбинированный подход: при $KRu > 1 \text{ мл/мин}$ для расчета времени Td использовали $DI\text{-}Cr$, а при $KRu < 1 \text{ мл/мин}$ для расчета времени Td использовали $DI\text{-}CM$. Однако такой расчет диализного индекса оказался неудовлетворителен, т.к. он не учитывал скорость генерации катаболитов и их кинетику: при таком расчете получалось, что программный ГД три раза в неделю по 4 часа эквивалентен двум сеансам ГД в неделю по 6 часов, поскольку величина диализного индекса одинакова в обоих случаях.

В работе Ginn с соавт. [11] приводятся похожие расчеты. Их расчет Td базировался на клиренсе креатинина, а их формула позднее стала известна как нефро-клиренс (NC): $NC = (n Kd Td + T_w KRu) / TBW$ (10). Общий объем, который надо очистить за неделю, выражался в тех же цифрах, что при использовании DI , но в мл. Общее количество воды в теле пациента (TBW) в литрах считали равным заданному объему ($V_{\text{необход}}$). NC измерялся в мл очищенного объема на литр жидкости тела в неделю. Статистика клинических исследований установила, что адекватный NC составлял $>3000 \text{ мл/л/за неделю}$; $NC > 3000 \text{ мл/л/за неделю}$ (10).

Несмотря на недостатки, связанные с допущениями при расчете индекса, это был первый метод оценки результатов лечения ГД, учитывающий влияние параметров пациента: остаточная почечная функция и размеры тела. Этот метод также обеспечивал количественную обратную связь, например, в случае неудовлетворительной величины индекса при определенном режиме лечения; на основе (9) и (10) можно рассчитать более подходящий клиренс диализатора, если $Td = const$, или время ГД, если $Kd = const$. Недостатком индекса является оценка экскреторной функции без учета биохимических параметров [10].

Кинетические допущения. Много времени требуется, чтобы проверенный и устоявшийся метод из одной области науки нашел применение в другой области. Так случилось с одной простой формулой: $C = G / K$ (12), применение которой для ГД было предложено Sargent и Gotch [19]. Эта формула применялась в фармакологии для определения дозы лекарства, которую следует ввести пациенту для достижения нужного уровня этого лекарства в организме. В стабильном состоянии концентрация любого вещества в организме (C) есть баланс между скоростью образования этого вещества или его поступлением в организм (G) и скоростью его выведения (K). То же относится и к метаболитам, образующимся в организме и имеющимся в нем при уремии.

Концентрация метаболитов может быть низкой из-за эффективного их удаления или из-за низкой скорости их образования, поэтому она не может служить критерием адекватности лечения. Пациенту с большим G необходимо более эффективное лечение, чем пациенту с низким G . Эту теорию можно проиллюстрировать гидравлической аналогией. Совокупность жидкостей организма – это резервуар, в который непрерывно поступает и одновременно вытекает жидкость. Скорость оттекающего потока аналогична скорости удаления (клиренсу) вещества, скорость притока аналогична скорости образования. При высокой скорости притока уровень жидкости (соответствует концентрации растворенного вещества) будет расти, пока скорость оттока не сравняется со скоростью притока. Низкая скорость притока при неизменной скорости оттока ведет к снижению уровня (соответствует низкой концентрации). Для оценки такой системы в стабильном состоянии необходимо два параметра. Использование любой пары параметров из G , C и Kd равноценно. Если известны два параметра, можно рассчитать третий.

При использовании метода МКМ для оценки эффективности и адекватности ГД-терапии измеряют концентрацию и рассчитывают скорость образования мочевины. Для программирования режима ГД рассчитывают необходимую дозу лечения с учетом скорости образования мочевины, чтобы ее концентрация в крови не превышала желаемой величины. Для получения ур-

нений, связывающих концентрацию мочевины (или желаемые значения определенных переменных) с модельными параметрами, необходимо выбрать эти переменные. Метод МКМ использует уравнения, полученные на основе односточной модели кинетики мочевины. Их применение не ограничивается оценкой состояния пациента и эффективности лечения или разработкой индивидуальных режимов лечения. Эти уравнения также можно использовать для изучения моделей различных режимов лечения, особенно при большом объеме клинических исследований или для их более эффективного проведения.

Литература

1. Земченков А.Ю. // Нефрол. и диализ.– 2001.– № 1.– С. 4.
2. Стецюк Е.А. // Современный гемодиализ.– М.: МИА, 1998.
3. Babb A.L. et al. // Trans Amer Soc Artif Intern Organs.– 1971.– Vol. 17.– P. 81–91.
4. Babb A.L. et al. // Kidney Int.– 1975.– Vol. 7.– P. 23–29.
5. Barth R.H. // Nephron.– 1988.– Vol. 50.– P. 191–195.
6. Daugirdas J.T. // J Soc Nephrol.– 1993.– Vol. 4.– P. 1205.
7. Daugirdas J.T., Schnedits D. // ASAIO J.– 1995.– Vol. 41.– P. 719–724.
8. Depner T.A. et al. // J Soc Nephrol.– 1996.– Vol. 7.– P. 464.
9. Depner T.A. et al. // J Kidney Dis.– 1999.– Vol. 33.– P. 142.
10. Frankenfield D.L. et al. // Am J Kidney Dis.– 1999.– Vol. 33.– P. 584–591.
11. Ginn H.E. et al. // Trans Amer Soc Artif Intern Organs.– 1978.– Vol. 24.– P. 376–381.
12. Gotch F.A. et al. // J Kidney Dis.– 1997.– Vol. 30.– P. 1–15.
13. Renkin E.W. et al. // Trans Amer Soc Artif Intern Organs.– 1954.– Vol. 2.– P. 102–105.
14. Runco C. et al. // Int J Artif Organs.– 1995.– Vol. 18.– P. 534–543.
15. Santoro A. et al. // Nephrol Dial Transpl.– 1996.– Vol. 11.– P. 1084–1092.
16. Sargent J.A., Gotch F.A. // Kidney Int.– 1975.– Vol. 7.– P. 35–44.

UREA KINETIC MODELLING ON HEMODIALYSIS. PART 1.

M.YU.ANDRIANOVA, O.V.KOROTKOVA, M.V.PALYULINA,
V.L.EVENTOV

Summary

At present urea kinetic modeling (UKM) represents the best available means of providing adequate treatment of the uremic patients by hemodialysis. UKM is method for assessing the patient's clinical status and mathematic evaluation of the treatment efficacy.

Key words: urea kinetic modeling, hemodialysis

УДК 616.89-008.46

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ФУЛЛЕРЕНА НА ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ

И. В. ЗАПОРОЦКОВА*, Л. А. ЧЕРНОЗАТОНСКИЙ **

Последнее десятилетие ознаменовалось успешным развитием новой области науки – наномедицины, которая активно изучает, в частности, взаимодействие биологических систем с наноструктурными веществами и привлекает к подобным исследованиям все больше ученых – биологов, химиков, физиков и т.д. Научной экспериментальной группой института теоретической и экспериментальной биофизики РАН под руководством И.Я. Подольского было установлено [1], что соединение фуллерена C₆₀ с поливинилпирролидоном (C₆₀/ПВП) предупреждает нарушение формирования долговременной памяти, вызванное подав-

лением синтеза белка в головном мозге путем прерывания цепочки синтеза за счет включения в нее ингибиторов. Подавление синтеза белка в головном мозге ингибиторами является одной из наиболее хорошо изученных моделей нарушения формирования долговременной памяти. Ингибиторы, не влияя на процесс учения, грубо нарушают сохранение информации [2], вызывая клеточную гибель (апоптоз) нейронов. Наиболее часто применяемым ингибитором биосинтеза белков является циклогексимид – глутарамидный антибиотик [3–4]. Циклогексимид подавляет синтез белка в центральной нервной системе более чем на 90% [4]. Авторы работы [1] показали, что предварительная микроинъекция разведенного в NaCl комплекса C₆₀/ПВП в гиппокамп, играющего ключевую роль в формировании долговременной памяти, полностью предотвращает нарушение пространственной памяти, вызванное введением высокой дозы циклогексимида. Авторы предположили, что фуллерены, обладающие высокой антиоксидантной активностью [5–6], предупреждают апоптоз нейронов в гиппокампе. Апоптоз происходит из-за нарушения синтеза белка, обеспечивающего установление новых связей между нейронами [2], что, в свою очередь, приводит к нарушению формирования долговременной пространственной памяти. Фуллерены защищают клетки гиппокампа, мозжечка и черной субстанции от токсического воздействия активных форм кислорода [5–8], которые также ускоряют гибель нейронов в гиппокампе. Авторы [1] предполагают, что фуллерены могут оказывать эффективными нейропротекторами для лечения таких нейродегенеративных заболеваний человека, как амиотрофический латеральный склероз, болезней Паркинсона и Альцгеймера, для предотвращения радиационных повреждений и т.д.

Эти предположения об эффективном положительном влиянии фуллеренов на процессы восстановления пространственной памяти, подтвержденные экспериментально, в настоящее время не имеют строгих теоретических доказательств. Поэтому мы попытались дать физическое объяснение имеющимся чрезвычайно важным экспериментальным фактам, рассмотрев математическую модель возможных процессов, происходящих в гиппокампе при последовательном введении циклогексимида и фуллерена.

Мы предлагаем следующий механизм взаимодействия ингибитора синтеза белка циклогексимида и аддукта фуллерена C₆₀/ПВП. Как известно, поливинилпирролидон является наполнителем многих медицинских препаратов и используется, например, для выведения токсинов. Однако его аддукт с фуллереном (C₆₀/ПВП) оказывается более эффективным [9–10]. Очевидно, это связано с тем, что фуллерен, известный своей биологической активностью [11–12] и обладающий чрезвычайно высокой адсорбционной способностью [13], выполняет функцию активного адсорбента вредных соединений, в т.ч. и циклогексимида. ПВП, имеющий в своей структуре полости, близкие по размерам молекулам C₆₀ и заполняемые ими без образования ковалентных связей, обеспечивает доступ нерастворимых молекул фуллерена в организм [5]. Можно предположить, что при введении аддукта C₆₀/ПВП в гиппокамп происходит взаимодействие C₆₀ с введенным ранее циклогексимидом, который, встраиваясь в цепочку синтеза белка, прерывает ее, что приводит к нарушению пространственной долговременной памяти. При появлении фуллерена, ингибитор адсорбируется на поверхности молекулы C₆₀. Тем самым цепочка синтеза белка восстанавливается, что приводит к восстановлению памяти. Если же произведена предварительная микроинъекция C₆₀/ПВП, то последующее введение циклогексимида не вызовет заметных негативных последствий, т.к. введенный ранее аддукт создаст т.н. блокаду ингибитора. Значительная часть циклогексимида, адсорбируясь на поверхности C₆₀, не повлияет на процесс биосинтеза белка.

Для того чтобы доказать возможность реализации предложенного нами механизма, необходимо выполнить численные расчеты процесса взаимодействия ингибитора синтеза белка циклогексимида и фуллерена C₆₀. Результаты исследований электронно-энергетических характеристик адсорбционного взаимодействия этих молекул представлены в данной работе. Расчеты выполнены с помощью полумэмпирической квантово-химической схемы MNDO [14], хорошо зарекомендовавшей себя при расчетах огромного числа многомолекулярных соединений. Были проведены MNDO-расчеты молекулы циклогексимида β[2(3,5-диметил-2-оксоциклогексил)-2-оксизтил]-глутаримид (рис. 1). Показана непланарная структура молекулы, что соответ-

* Волгоградский государственный университет, 400062 Волгоград, Университетский пр., 100

** Институт биохимической физики РАН, 117334 Москва

ствует данным, полученным с помощью химических методов и изучением спектров ядерного магнитного резонанса [15].

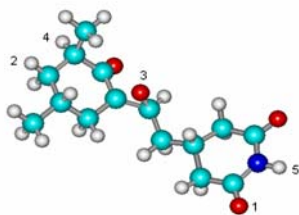


Рис. 1. Возможные адсорбционные центры молекулы циклогексимида (1–5).

Можно предположить существование цис- и транс-форм циклогексимида (речь идет о расположении метиловых групп CH_3 относительно ароматического углеводородного кольца). Нами исследованы обе эти конфигурации. Выполненные MNDO-расчеты доказали возможность реализации обоих типов молекулы, разность полных энергий этих модификаций составила 0,5 эВ. Для исследований использовали только цис-форму циклогексимида, полагая, что транс-конфигурация ведет себя так же.

При проведении расчетов мы рассмотрели два возможных способа присоединения молекулы ингибитора к поверхности фуллерена: а) перпендикулярно поверхности с использованием одного из активных центров молекулы циклогексимида, т.е. одноцентровое взаимодействие; б) параллельно поверхности, используя стерическое соответствие между углеродными гексагонами C_{60} и ароматическими углеводородными фрагментами циклогексимида – многоцентровое взаимодействие. Последнее могло бы объяснить относительную селективность сорбции и выбор фуллереном циклогексимида в качестве лиганда, так как в биосистемах, подобных рассмотренной в [1], присутствуют и другие возможные лиганды, в т.ч. и активный кислород.

Наиболее вариативным является одноцентровое взаимодействие «фуллерен – циклогексимид». В структуре молекулы циклогексимида можно указать несколько наиболее активных центров, которые, на наш взгляд, в состоянии обеспечить устойчивую адсорбционную связь молекулы с поверхностью фуллерена. Во-первых, это признанные радикальные центры молекулы [15]. Во-вторых, это атомы кислорода, которые из-за наличия двойных связей с атомами углерода ароматических циклов, могут активно присоединять к себе различные молекулы. В-третьих, места присоединения отдельных атомов водорода, которые в растворе C_{60} /ПВП могут отрываться от остова молекулы циклогексимида и освобождать тем самым активные адсорбционные центры. Перечисленные вариативные центры указаны на рис. 1. Нами выполнены MNDO-расчеты механизмов адсорбции молекулы циклогексимида на поверхности фуллерена C_{60} для следующих вариантов (рис. 2): молекула циклогексимида присоединяется перпендикулярно поверхности фуллерена, используя активный центр 1 – атом кислорода углеводородного фрагмента; молекула циклогексимида присоединяется перпендикулярно поверхности фуллерена, используя центр 2 – место отрыва атома водорода от остова молекулы; молекула циклогексимида присоединяется перпендикулярно поверхности фуллерена, используя центр 3 – атом кислорода на связи между углеводородными фрагментами; молекула циклогексимида присоединяется перпендикулярно поверхности фуллерена, используя радикальный центр 4 молекулы; молекула циклогексимида присоединяется перпендикулярно поверхности фуллерена, используя центр 5 – место отрыва атома водорода от атома азота углеводородного фрагмента молекулы.

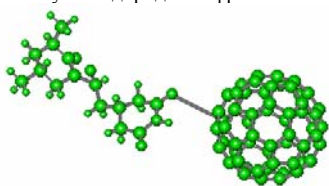
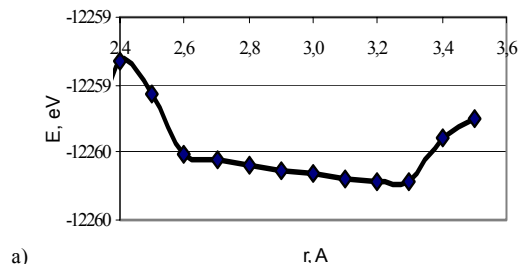


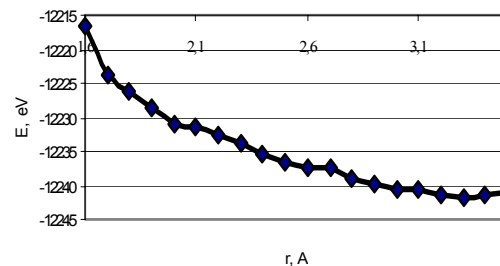
Рис. 2. Вариант 1 перпендикулярной адсорбции молекулы циклогексимида на поверхности молекулы фуллерена C_{60} .

При анализе результатов расчета обнаружено, что адсорбция циклогексимида приводит к удлинению С-С связей поверхности фуллерена на 5%. Анализ зарядового распределения уста-

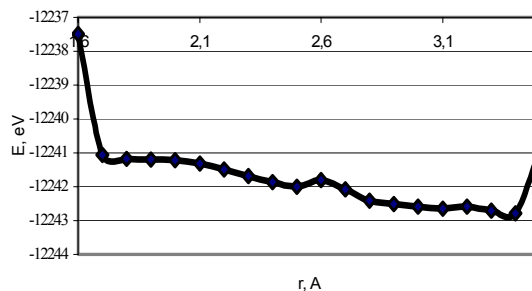
новил, что присоединение ингибитора вызывает возмущение поверхности C_{60} , которое достаточно велико и распространяется вплоть до пятой сферы взаимодействия.



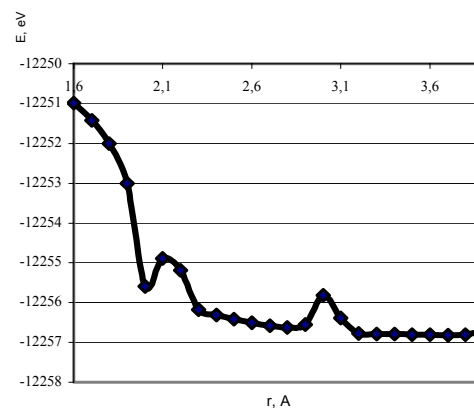
а)



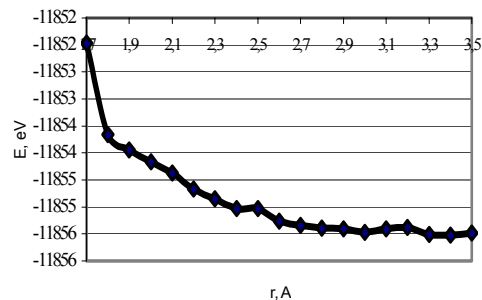
б)



в)



г)



д)

Рис. 3. Зависимость полной энергии одноцентрового взаимодействия молекулы циклогексимида с поверхностью фуллерена C_{60} от расстояния между атомами соединения: а) вариант 1; б) вариант 2; в) вариант 3; г) вариант 4; д) вариант 5.

По рассчитанным полным энергиям построены профили поверхности потенциальной энергии взаимодействия (рис. 3). Анализ графиков показал, что на всех кривых существуют минимумы энергии, т.е. все выбранные варианты адсорбции реализуются. Однако варианты 2, 3, 5 соответствуют нестабильному состоянию системы (табл.). Энергия адсорбции, вычисляемая как разность полных энергий адсорбционного комплекса и невзаимодействующих молекул циклогексимида и фуллерена, для этих вариантов положительна. Значит, достаточно малого внешнего воздействия, чтобы подобный комплекс перестал существовать.

Таблица

Оптимальные расстояния адсорбции, энергии адсорбции молекулы циклогексимида на поверхности C_{60} , заряды на атомах соединения для различных вариантов при перпендикулярном одноцентровом взаимодействии:

Вариант	$R_{ад}, \text{\AA}$	$E_{ад}, \text{эВ}$	Заряды на атомах адсорбционной связи	
			Фуллерен	Циклогексимида
1	3.3	-6.96	0.023	-0.091
2	3.3	11.07	-0.001	-0.007
3	3.2	10.48	0.020	-0.173
4	2.8	-3.56	0.065	-0.489
5	3.3	7.56	0.073	-0.607

Энергетически более выгодным является вариант 1 (табл., рис. 3а): $E_{ад} = -6,96$ эВ. Знак «минус» означает, что такая энергия выделяется при образовании адсорбционного комплекса: наличие двойной связи атома кислорода обеспечивает процесс присоединения циклогексимида к поверхности C_{60} через «кислородный мостик», образуя наиболее устойчивую структуру.

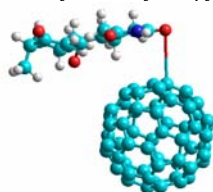


Рис. 4. Способ параллельной ориентации молекулы циклогексимида относительно поверхности фуллерена.

Выполненные MNDO-расчеты 2-го способа присоединения молекулы ингибитора к поверхности фуллерена, когда молекула циклогексимида параллельна поверхности фуллерена (рис. 4), установили, что подобный способ адсорбционного взаимодействия также возможен. Энергия адсорбции в этом случае $E_{ад} = -1,45$ эВ. Сравнение этого результата со значением энергии адсорбции, полученным при расчетах варианта 1 одноцентрового присоединения, позволяет утверждать, что перпендикулярное одноцентровое взаимодействие через атом кислорода оказывается энергетически более выгодным и поэтому более вероятным и чаще реализуемым. Оно дает возможность одновременного присоединения ряда молекул циклогексимида к одной молекуле фуллерена.

Для доказательства возможности множественной адсорбции циклогексимида на поверхности C_{60} мы выполнили MNDO-исследования процесса одновременного присоединения нескольких молекул ингибитора к поверхности фуллерена (рис. 5). Оказалось, что C_{60} достаточно активно присоединяет несколько молекул циклогексимида одновременно. При этом оптимальные расстояния адсорбции не превышают 3 Å.

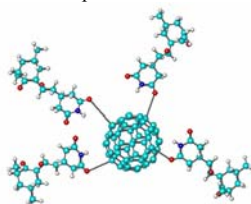


Рис. 5. Одноцентровое присоединение четырех молекул циклогексимида к поверхности молекулы фуллерена

Наши расчеты могут внести свой вклад в объяснение экспериментальных результатов, представленных в работе [16]. В ней указывается, что для появления эффекта подавления формирова-

ния памяти необходимо ввести примерно 200 мкг циклогексимида. Снятие этого эффекта наблюдается при добавлении 1,75 мкг фуллерена. Легко подсчитать, что масса одной молекулы циклогексимида примерно равна $47 \cdot 10^{-35}$ мкг, масса одной молекулы фуллерена $C_{60} = 120 \cdot 10^{-35}$ мкг. Если предположить, что каждый атом углерода поверхности фуллерена присоединяет одну молекулу циклогексимида, то максимально возможное количество ингибитора, которое может быть нейтрализовано одной молекулой C_{60} , составляет $2790 \cdot 10^{-35}$ мкг. Соответственно, введение 1,75 мкг фуллерена при этом предельном допущении уменьшает концентрацию циклогексимида примерно на 25%. Оставшееся активное количество ингибитора уже не вызывает явных негативных последствий. Если же учесть, что кроме фуллерена в гиппокамп попадает и поливинилпирролидон, который также вносит свой вклад в процесс выведения циклогексимида и др. вредных веществ (активного O_2), то эффект подавления памяти снимается полностью, что и было продемонстрировано в [16].

MNDO-исследования множественной адсорбции молекул циклогексимида на поверхности одной молекулы фуллерена, которая наиболее вероятна при одноцентровом взаимодействии, доказывают состоятельность предложенного механизма влияния фуллерена на восстановление формирования долговременной памяти как одного из основных факторов данного процесса.

Основные результаты и выводы. Проанализирована геометрия молекулы циклогексимида, выяснены ее зарядовые и энергетические характеристики. В результате выполненных исследований процесса адсорбции циклогексимида на поверхности фуллерена C_{60} (перпендикулярная одноцентровая и параллельная стерическая) установлены возможные варианты адсорбции, найдены оптимальные расстояния адсорбции и заряды на взаимодействующих атомах C_{60} и циклогексимида, определены энергии адсорбции. Выполненные расчеты позволяют утверждать, что адсорбция ингибитора синтеза белка циклогексимида на поверхности C_{60} является вероятным механизмом восстановления памяти и может считаться одним из основных факторов данного процесса. Фуллерен, адсорбируя молекулу циклогексимида, либо извлекает ее из цепочки синтеза белка, прерванной введением циклогексимида, в результате целостность цепочки синтеза восстанавливается, что ведет, в свою очередь, к восстановлению пространственной памяти, либо блокирует циклогексимида, существенно уменьшая его активную концентрацию.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 04-03-96501), в рамках Российской научно-технической программы «Актуальные направления в физике конденсированных сред» (направление «Фуллерены и атомные кластеры») и Российской программы «Низкоэнергетические квантовые структуры» (проект № 9.21).

Литература

1. Podolsky I.Ya. et al. // Fizika tverdogo tela.– 2002.– Vol. 44.– P. 552.
2. Davis H.P., Squire L.R. // Phchol. Bull.– 1984.– № 3.– P. 518.
3. Ashmarin I.P., Klyucharev L.I. // Inhibitiri sinteza belka.– Leningrad: Medicine, 1975.– P. 3–181.
4. Scheglov I.V. et al. // Neurochymia.– 2001.– № 3.– P. 200.
5. Lin A.M. et al. // J. Neurochym.– 1999.– № 4.– P. 1634.
6. Lotharius J. et al. // J. Neurosci.– 1999.– № 19.– P. 1284.
7. Bisaglia M. et al. // J. Neurochym.– 2000.– № 3.– P. 1197.
8. Tsai M.C. et al. // J. Pharm Pharmacol.– 1997.– № 4.– P. 438.
9. Назаркин О.В. и др. // Dokladi Akademii Nauk.– 2003.– Vol. 391, № 2.– P. 212.
10. Piotrovsky L.V., Kiselev O.I. // Fullerenes, nanotubes, and carbon nanostructures.– 2004.– Vol. 12, Nos. 1& 2.– P. 397.
11. Jensen A.W. et al. // Biorg. And Med. Chemistry.– 1996.– Vol. 4, № 3.– P. 767.
12. Bianco A. et al. // J. Pept. Science.– 2001.– Vol. 7.– P. 208.
13. Dresselhaus M.S. et al. // Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes., N.Y. etc.: Acad. Press., 1996.– 965 p.
14. Dewar M.J.S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc.– 1977.– Vol. 99.– P. 4899.
15. Sysler X., Zigel M. Mechanism deistvia antibiotikov.– M.: Medicine, 1969.– 272 p.
16. Podolsky I.Ya. et al. // Fullerenes, nanotubes, and carbon nanostructures.– 2004.– Vol. 12, Nos. 1& 2.– P. 421.

Раздел VI

ИСТОРИЧЕСКАЯ РУБРИКА ТЕМАТИЧЕСКОГО ВЫПУСКА

УДК 215

ОТЧЕТ О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РУССКОЙ СЕКЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ НАУК В 2004 ГОДУ

История создания. Международная академия наук (МАН) – общественная организация, работающая по принципу клуба, объединяет ученых и философов, политических, общественных и государственных деятелей мира. Среди них более 120 лауреатов Нобелевской премии. В состав МАН входят члены более 80 национальных академий наук. Свыше 70 университетов многих стран и ряд исследовательских институтов стали коллективными членами академии. Работают национальные секции МАН: немецкая, французская, индийская, японская, восточно-европейская, южно-американская и др. В 1993 г. на Учредительной ассамблее при поддержке РАМН учреждена Русская секция МАН (РС МАН). В ее состав вошли члены государственных академий: РАН, РАМН, Российской академии образования, ряда общественных академий, научных и учебных заведений России. У истоков РС МАН стояли нобелевские лауреаты Н.Г.Басов, А.М.Прохоров, ак. В.И.Покровский, Н.Н.Моисеев, К.В.Судаков, Н.П.Лаверов, Ф.И.Комаров, О.Л.Кузнецов и др. В 1999 г. перерегистрирована РС МАН в Минюсте РФ как представительство иностранной общественной организации в России – «Русская секция МСНР/ МАН».

В рядах РС МАН – более 450 академиков РС МАН, иностранных членов РС МАН. В 2004 г. принято 18 новых членов: представители биомедицинских наук проф. Студеникин М.Я., Келешева Л.Ф., точных наук – ак. Гуляев Ю.В., проф. Есиков О.В., Голутвин И.А., Иванов Б.В.; социально-общественных – проф. Курылев В.М., Луков Вал.А. и Луков Влад. А., Тарасов А.Б., Межуев В.М., Ковалева А.И., Носкова О.Г., Тарасов Б.Н., Юдин Б.Г.; представители государственной и исполнительной власти – проф. Коробейников А.А., Варламов А.С. Принята в состав РС МАН группа греческих ученых Университета Салоников. Учитывая многопрофильность проблематики РС МАН, в ее структуре выделены отделения – экологии (1997), медико-биологических наук (1999) и физико-технических наук (2004). Предстоит создание отделения гуманитарных наук. Имеется 28 организаций – коллективных членов РС МАН. Активно сотрудничает РС МАН с Академией естественных наук (президент – О.Л.Кузнецов), Международной Академией творчества (президент – Г.П.Гладышев), Международной академией ноосферы (президент – А.Д.Урсул), Международной конфедерацией спортивных организаций (руководители – Б.Н.Рогатин и А.Н.Ефименко), Общероссийским общественным движением «Россия православная» (Председатель Центрального совета – А.И.Буркин), Международной академии связи (президент – Л.Е.Варакин) и др. Работа РС МАН освещена в журналах «Медикал Маркет», «Поиск», «Медицинская газета», «Вестник эколого-педагогического образования» и др., на сайтах РС МАН в Интернете: www.rsias.nm.ru, www.rsias.ru.

Награды. В 1999 г. учрежден почетный Павловский знак (золотой и серебряный), который вручается ученым РФ и стран СНГ. С 1999 г. вручено более 40 наград, в 2004 г. – 3 (Санкт-Петербург). Отделением экологии РС МАН совместно с Региональной общественной организацией «Обновленное Отечество» учрежден Почетный золотой знак «Вместе», которым награждаются члены МАН, внесшие существенный вклад в разработку проблем экологии, сохранения мира, телесного и духовного здоровья человека и общества; в 2004 г. им награжден председатель совета директоров ЗАО «НПО «Информ-система» В.В. Попов. В 1998 г. по инициативе Президиума МАН и Директората РС МАН учрежден Поощрительный грант (стипендия РС МАН для молодых

ученых РФ и стран СНГ). В 2004 г. лауреатами Павловского гранта стали: Беспамятных Т.А. (Санкт-Петербург), Гагарин А.В. (Москва), Захаров Н.В. (Москва), Бехтерева Т.Л. (Тула), Умрюхин А.Е. (Москва).

Научные проекты. Члены Директората РС МАН участвовали в заседании Президиума МСНР/МАН (Здоровье и экология) в Игуасу, Бразилия (сент. 2004). На ассамблее избран новый состав Президиума Международного Совета научного развития / МАН (Здоровье и экология) на 2004–2006 гг. Вице-президентом МАН избран К.В.Судаков, О.С. Глазачев – в составе президиума как представитель РС МАН. Директорат РС МАН на заседании Президиума Азербайджанской секции МАН принял решение о совместном издании ежеквартального бюллетеня МАН. В Сан-Пауло (Бразилия) организован международный симпозиум «Актуальные проблемы экологии человека». Издаются труды членов МАН «Наука без границ: фундаментальные научные исследования» (англ. яз.), а также Бюллетень МАН, 1-й том вышел в Азербайджане в 2004 г. Ныне идет сбор публикаций для 2-го тома с выходом в конце 2005 г. Редакционным комитетом Директората РС МАН подготовлено и будет выпущено Международное энциклопедическое издание «Кто есть кто в РС МАН» (I том), представляющее деятельность РС МАН (Здоровье и экология). Отделением экологии совместно с Московским госпедуниверситетом им. М.А.Шолохова выпускается ежеквартальный журнал «Экопедагогика», а совместно с Московским независимым эколого-политологическим университетом – аналитический ежегодник «Россия в окружающем мире». В настоящее время Бюро отделения реализует Международный проект «Экологическая культура мира» – издание серии книг о формировании экологического сознания, экокультуры в России и мире, готовится издание монографий с Казахстаном и Бразилией.

РС МАН провела Научно-практическую конференцию «Проблемы профилактики и здоровья человека» (январь 2004, Ижевск, Удмуртия, РФ); Всероссийский научно-практический семинар с международным участием «Междисциплинарные проблемы системологии» (февр. 2004, Новгород Великий, РФ); 2-й международный симпозиум «Проблемы ритмов в естествознании» (март 2004, Москва, РФ); конференцию «Символ в системе культуры» (апр. 2004, Сыктывкар, РФ); международную конференцию «Новые реабилитационно-восстановительные технологии в физкультуре, восстановительной медицине и спорте высших достижений» (май 2004, Тула, РФ); VI международный симпозиум «Проблемы самоорганизации в природе, машинах и сообществах», посвященный 110-летию Н.Винера (дек. 2004, Москва, РФ); при финансовой поддержке Президиума МАН переведена на немецкий язык монография ак. В.А. Филина «Видеоэкология»; президент МАН В.Кофлер анонсировал проект Конвергенции. Его цель – разработка общих теоретических представлений для исследования окружающего мира в противовес специализации научных дисциплин. Такой эпистемологический подход к объяснению взаимосвязей человека с миром будет успешным, т.к. в основу положены теория «Расширенного взгляда на эволюцию человека как биосоциальной сущности во взаимодействии с окружающей средой» и теория функциональных систем. Подписан договор о сотрудничестве (окт. 2004) в рамках «Конвергенции» между МАН, Русской и Азербайджанскими секциями МАН, что предполагает участие в договоре и ряда научных институтов РФ.

Генеральный секретарь РС МАН О.С.Глазачев
Контактные телефоны: (095) 292-5342, (095) 292-4158
E-mail: glazachev@mail.ru