

**НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Том XII, № 3-4, 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  
Научно-исследовательский институт 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. В. Семерджян  
(Ереван); 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. 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);  
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 ТО НИИ НМТ;

Телефон: (0872) 33-22-09

Факс: (0872)33-22-09, 33-22-05

Электронная почта: [NIINMT@mednet.com](mailto:NIINMT@mednet.com)

Отпечатано в Издательстве ТулГУ  
300600, г. Тула, ул. Болдина, 151

Подписано в печать 29.09.05 г.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч.изд.л. 36,3. Усл.печ.л. 46,7

Тираж 1000. Заказ 230

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.	Стр.
Раздел I. БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА		
<b>В.Н. Кидалов и др.</b> Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе	5	<b>Т.Т. Валнев.</b> Течение беременности на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры 58
<b>В. А. Орлов.</b> Технология измерения и оценки физического здоровья	10	<b>И.А. Куприянов и др.</b> Патогенез нарушений функциональной окклюзии при дисплазии соединительной ткани; морфология, клиника и лечение 60
<b>И.А. Попов.</b> Пути формирования здорового образа жизни	12	<b>А.К. Аюпова и др.</b> Воздействие серосодержащего газа на структурно-оптические параметры сыворотки крови больных туберкулезом лёгких (in vitro) 64
<b>О.Д. Доронина и др.</b> Современные подходы к обеспечению биологической безопасности: отечественный и зарубежный опыт	14	<b>Е.В. Купеева, В.Г. Купеев.</b> Методы восстановительной медицины в лечении коксартроза 65
<b>А.Цховребов.</b> Гигиена – основная профилактическая медицинская дисциплина, ориентированная на сохранение и улучшение здоровья населения	16	<b>И.Я. Александрова и др.</b> Клеточные технологии в лечении неспецифического аortoартериита 66
<b>В.М. Еськов, Ю.Г. Бурькин.</b> Фазатон мозга и гомеостаз у людей с эффектом альтернативного зрения.	18	<b>В.М. Бержец и др.</b> Потенцированная форма аллержена для специфической аллержовакцинации больных с atopическими заболеваниями 67
<b>О.А. Ведясова, В.М. Еськов.</b> Электростимуляционные методы в исследованиях управляющих влияний серотонинергической системы на устойчивость дыхательной ритмики	19	<b>Э. К. Минкайлов, К-М.О. Минкайлов.</b> Респираторная симптоматика, бронхиальная проходимость и реактивность бронхов у больных с внелечочными аллержозами 70
<b>Г.Г. Прозорова.</b> Логические модели выбора патогенетической терапии ХОБЛ в условиях промышленного предприятия	22	<b>С.Д. Беляев и др.</b> Новая хронотерапевтическая технология лечения больных нейрциркуляторной дистонией 72
<b>Ю.Б. Абрамов и др.</b> Экспериментальное исследование дистанционного эмоционального резонанса	24	<b>Т.В. Боронихина.</b> Возрастная динамика количества эндокринных клеток в бульбоуретральных железах человека 75
<b>В.Н. Кидалов и др.</b> Изменения формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови, трансформирующихся в пойкилоциты	26	<b>М.К. Аллавердиев и др.</b> Морфологические особенности железистого аппарата желчного пузыря при наличии у него брыжейки 77
<b>С.А. Рукавишников.</b> Технология прогноза индивидуальной устойчивости к экстремальным воздействиям	29	<b>А.М. Шестаков.</b> Морфологические характеристики желез толстой кишки в области сигмовиднободочно-прямокишечного сфинктера 79
<b>Р.А. Кавасма и др.</b> Энергетический и интерквантильный методы анализа электрокардиоинтервалов	30	<b>В.И. Вигдорчик и др.</b> Изменение суточной структуры артериального давления и морфо-функциональных характеристик сердца у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом, в зависимости от приверженности к лечению в процессе трехлетнего наблюдения 80
<b>А.Б. Левинская, Д.Б. Никитюк.</b> Современные методы определения апоптоза	33	<b>И.Б. Глубокова.</b> Регуляция тканевого дыхания после дермабразии 82
<b>С.Ю. Перов.</b> Метод определения поглощенной энергии электрического поля при УВЧ-терапии	33	<b>Н.К. Никифоровский и др.</b> Прогностические факторы перинатального неблагополучия у женщин с клинически эутиреоидным зобом 84
<b>Л.И. Каменев и др.</b> Оценка эффективности БОС-тренинга по изменениям концентрации микроэлементов в биосредах	35	<b>Н.Е. Вознюк и др.</b> Многоузловой коллоидный зоб 86
<b>О.Ю. Калининченко, В.Л. Малыгин.</b> Аддиктивное поведение: определение, модели, факторы риска	36	<b>В.И. Кучерюк, Е.Г. Скрыбин.</b> Методы объективной нерентгенологической диагностики деформаций позвоночника человека 88
<b>Л. В. Веремчук, А. В. Вязова.</b> Метод корреляционных плеяд в определении структуры зависимости заболеваемости выделительной системы с факторами окружающей среды	39	<b>С.А. Ерофеев и др.</b> Биохимические исследования сыворотки крови и скелетных мышц при удлинении голени аппаратом Илизарова с темпом distraction 3 мм в сутки в автоматическом режиме 89
<b>С.В. Жуков и др.</b> Прогнозирование риска прогрессирования сердечно-болевого синдрома у подростков-допризывников	41	<b>Г.Г. Прозорова.</b> Алгоритм ранней диагностики ХОБЛ на промышленном предприятии 92
<b>М.Г. Залеский, А.В. Гетлинг.</b> Конвективные потоки в каплях воды и в биологической жидкости («ЛИТОС-системе») на твердой горизонтальной подложке	43	<b>С.Н. Башкирова и др.</b> Фармакологическое изучение композиции на основе витаминов, микроэлементов и фитоконпонентов с иммуномодулирующей направленностью действия 92
<b>П. Ф. Забродский и др.</b> Модуляция дипиросимом реакции гиперчувствительности замедленного типа при острой интоксикации дихлорэтаном	45	<b>А.В. Крикова, Э.Ф. Степанова.</b> Возможность коррекции кардиотоксического действия противоопухолевых антибиотика растительными флавоноидами 94
<b>П. Ф. Забродский и др.</b> Влияние иммунофана на показатели системы иммунитета и перекисного окисления липидов при остром токсическом действии хлорированных углеводов	46	<b>Наумова Э.М., Б.Г. Валентинов.</b> Борнеол как компонент лекарственных препаратов: опыт и перспективы применения в клинике 96
Раздел II. КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.		<b>Б.Г. Валентинов и др.</b> Сырье традиционной китайской медицины. Rhizoma Chuapixiong – корневище Любистока сычуаньского 97
<b>В.В. Линьков, Л.И. Краснощекова.</b> Возрастные особенности этиологических факторов церебрального инсульта у детей	48	<b>В.В. Яснецов, Л.Д. Смирнов.</b> Исследование противогипоксических и антиагнестических свойств новых производных 3-гидроксипиридина 100
<b>Н.Г. Абдулкина и др.</b> Особенности дневной динамики показателей мозгового кровотока у подростков с хронической вертебробазилярной недостаточностью	49	<b>А.В. Пантюхин, А.Ю. Петров.</b> Разработка и изучение стабильности фармацевтических эмульсий на примере эмульсии винилина 102
<b>А.Ф. Виноградов и др.</b> Нарушение минерального и энергетического обмена как фактор риска формирования хронического аденоидита у детей	51	Раздел III. РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
<b>В.В. Андрианов, Н.А. Василюк.</b> Особенности сенсомоторной деятельности и вариабельности сердечного ритма мужчин и женщин при различных условиях зрительного восприятия	52	<b>В.Л. Глотко.</b> Автоматизированные информационно-интеллектуальные средства профессиональной деятельности врачей-специалистов военно-медицинских учреждений 103
<b>Ю.А. Алексеева и др.</b> Внутривидные особенности подростков-допризывников с сердечно-болевым синдромом	54	<b>С.М. Афанасьева.</b> Применение компьютерных технологий для автоматизации анализа медицинской информации 104
<b>Ю.Б. Абрамов и др.</b> Применение методов символической динамики для анализа нарушений сердечного ритма при ноцицептивной стимуляции	55	

	Стр.		Page
<b>О.Н. Бодин.</b> Принципы построения, структура и особенности компьютерной диагностической системы «КАРДИОВИД»	107	<b>И.А. Попов, Т.Г. Дубова.</b> Особенности организации психопрофилактической и психотерапевтической помощи	156
<b>М.Ю. Андрианова и др.</b> Гемодиализная аппаратура для работы в выездных условиях	109	<b>И.В. Агличева, В.Л. Малыгин.</b> Распространенность и динамика психопатологических нарушений у студентов медфакультета	159
<b>П.Н.Афонин и др.</b> Применение искусственных нейронных сетей для дифференциальной диагностики нейрогенной и васкулогенной ишемии нижних конечностей	110	Все статьи публикуются в реферативном журнале «Медицина» и реферативных сборниках (в частности, «Результаты и интенсивная терапия»), издаваемых во Всероссийском институте научной и технической информации (ВИНИТИ) РАН и отражены в базе данных ВИНИТИ	
<b>Ф.А. Егоров и др.</b> Волоконно-оптический термометр для гипертермической терапии онкологических больных	112	<b>На 1-й странице обложки:</b> «Печаль» Ю. Шокорев, 2001, масло	
Раздел IV. Медицинское образование. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ		<b>На 4-й странице обложки:</b> Платная скорая помощь «Медлайн»	
<b>Н.Г. Куракова, В.И.Стародубов.</b> Планирование рыночно ориентированных научных исследований в области биологии и медицины	113	CONTENTS	
<b>Р.В. Чеминава.</b> Медико-экономическое значение современных медицинских технологий в диагностике перфоративной язвы желудка и 12-перстной кишки	115	I. BIOLOGY OF COMPLICATED SYSTEMS. PHYSICO-BIOLOGICAL AND MATHEMATICAL SIMULATION OF ORGANS-AND-SYSTEMS FUNCTIONING	
<b>Ю.И. Григорьев, М.В. Жукова, Е.Г. Суворов.</b> Некоторые аспекты дополнительного платного обслуживания населения в ведомственном лечебном учреждении	116	<b>V.N. Kidalov, A.A. Khadartsev, G.N. Yakushina.</b> Sanogenesis and Sanogenic Reactions of the Erythron	5
<b>Ю.И. Григорьев, И.Ю. Григорьев.</b> Анализ роли и места охраны здоровья населения в правовой системе Российской Федерации	118	<b>V.A. Orlov.</b> Technology of Measurement and Estimation of Physical Health	10
<b>К.М. Козырев, З.Р. Тутаева.</b> Патогенез и клинко-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа	120	<b>I.A. Popov.</b> The Means of Formation of Strong Mode of Life	12
<b>А.В. Ершов, И.И. Силни.</b> Проблемы качества подземных питьевых вод Калужской области на урбанизированных территориях и меры по их целенаправленному применению и улучшению	124	<b>O.D. Doronina, A.B. Levitskaya, D.B. Nikityuk.</b> Modern approaches to biological security: domestic and foreign experience	14
<b>С.Н. Гонтарев.</b> Заболеваемость детей неосложненным кариесом в территориально распределенных системах	129	<b>A. Tskhovrebov.</b> Hygiene as a Main Prophylactic Medical Discipline Oriented to Keep and Improve of the Population Health	16
<b>В. Р. Шашмурина, В. А. Правдивцев.</b> Компенсаторные процессы в иммунной системе пациентов в период первичной и повторной адаптации к съемным зубным протезам	130	<b>V.M. Es'kov, YU.G. Burykin.</b> Brain Fasaton and Homeostasis of People with Effect of Alternative Vision	18
<b>Н.М. Агарков и др.</b> Распространенность и лечение заболеваний мочеполовой системы	131	<b>O.A. Vedyasova, V.M. Es'kov.</b> Electrostimulative Method in Research of Controlling Effects of the Serotonergic System on respiratory-Rhythm Stability	19
Раздел V. ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ		<b>G.G. Prozorova.</b> Logical Models for Choice of Pathogenetic Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Bronchitis under Industrial Conditions	22
<b>Е.А. Уланова.</b> Утренняя скованность при ревматоидном артрите: роль сенсорных механизмов (гипотеза)	132	<b>Yu.B. Abramov, N.A. Vasilyuk, K.V. Sudakov.</b> Experimental Research in Remote Emotional Resonance	24
<b>М.Ю. Андрианова и др.</b> Моделирование кинетики мочевины на гемодиализе (обзор литературы II)	134	<b>V.N. Kidalov et al.</b> Changes of the Form, Ultrastructure and Fluorescence of Peripheral Blood Erythrocytes in their Transformation into Poycilocytes	26
<b>В.А. Иванов, Е.А. Яковлева.</b> Количественная характеристика насыщенности нервами и корреляционная взаимосвязь анатомических (акупунктурных) зон ушной раковины человека	137	<b>S.A. Rukavishnikova.</b> Technology of Prognosis of an Individual Resistance to Extreme Effects	29
<b>Л.В. Галимова, С.В. Дианов.</b> Динамика температуры доброкачественных костных опухолей при криовоздействии	143	<b>R.A.Kavasma et al.</b> Energetic and Interquantile Methods of the Electrocardiointerval Analysis	30
<b>Е.В. Литвинов.</b> Оценка вегетативной нервной системы у некурящих и курящих студентов с холм при сравнительном исследовании вариабельности сердечного ритма	145	<b>A.B. Levitskaya, D.B. Nikityuk.</b> Contemporary Methods of Detection of Apoptosis	33
<b>В.Р. Мкртчян.</b> Эстрадиол при вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии различного генеза	147	<b>S. Yu. Perov.</b> Method of Definition of Absorbed Energy of an Electrical Field in UHF Therapy	33
Раздел VI. РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ		<b>L.I. Kamenev et al.</b> An Estimation of BFB-Training Effectiveness according to Changes of Trace-Element Concentration in Biomedica	35
<b>С.В. Ермоленко и др.</b> Трудности в реализации энтерального зондового питания и антирефлюксной защиты при острых перфорационных медиастинитах	149	<b>V.L. Malygin, O.Yu. kalinichenko.</b> Addictive Behaviour: Definition, Models, Risk Factors	36
<b>В.М. Бельских и др.</b> К вопросу о реконструктивно-восстановительном этапе лечения у больных послеоперационными стерномедиастинитами	150	<b>L. V. Veremchuk, A. V. Vyazova .</b> Method of Correlation Pleiades in Estimation of the Structure of Relation of sickness of the excretory System Rates with environmental Factors	39
<b>В.В. Бульнин и др.</b> К вопросу о достижении гемостаза при пищеводно-сосудистых фистулах у больных острыми перфорационными медиастинитами	151	<b>S.V. Zhukov et al.</b> Prognosis of Risk of Advancing Heart Pain Syndrome in Premilitary Teenagers	41
<b>Н.Е. Буров и др.</b> Показатели иммунитета и их динамика под влиянием факторов хирургического стресса и общей анестезии	152	<b>A.V. Getling, M.G. Zaleskiy.</b> Convective Flows in Drops of Water and Biological Liquids (Litos-System) on a Horizontal Solid Support	43
<b>Т. А. Андреева, И. А. Платонов.</b> Роль барьерных функций головного мозга, тимуса, селезенки и надпочечников в патогенезе и фармакокоррекции отека-набухания головного мозга	155	<b>P. F. Zabrodskiy et al.</b> Modulation of Delayed-Type Hypersensitivity with dipyrroxime at Acute Intoxication with 1,2-Dichlorethane	45
		<b>P.F. Zabrodskiy et al.</b> Influence of Imunofan on parameters of the Immunity System and Lipid Peroxidation at Acute Poisoning with Chlorinated Hydrocarbons	46
		II. CLINIC AND THERAPEUTICAL METHODS. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSIS. MODERN MEDICAMENTAL FORMS	
		<b>V.V. Lin'kov, L.I. Krasnoshchekova.</b> Age Structure of Stroke Etiological Factors in Children	48

	Page		Page
<b>N.G. Abdulkina et al.</b> Peculiarities of Daily Dynamics of Cerebral Circulation Indices in Teenagers with Vertebrobasilar Insufficiency	48	<b>III. DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC-DIAGNOSTIC INSTRUMENTATION. CONTROL SYSTEMS IN MEDICINE AND BIOLOGY. SOFTWARE SUPPORT OF MODERN MEDICAL TECHNOLOGIES</b>	
<b>A.F. Vinogradov et al.</b> Disorders of Mineralize Metabolism as a Risk Factor of Formation of Chronical Adenoiditis in Children	49	<b>V.L. Glotko.</b> Automated Informational-Intelligent facilities for Support of Professional Activity of Medical Specialists in Military-Medical Institutions	103
<b>V.V. Andrianov, N.A. Vasilyuk.</b> The Peculiarity of the Sensomotor Activity and Heart Rate Variability in Men and Women under Different Conditions of Visual Perception	51	<b>S.M. Afanasieva.</b> Using of Computer Technologies for Automation of Medical Information Analysis	104
<b>Yu.A. Alekseeva et al.</b> Inside-Personality of Premilitary Teenagers with Heart Pain Syndrome	52	<b>O.N. Bodin.</b> Constructional principles, Structure and Features of the Computer-Aided Diagnostic System «Cardiovid»	107
<b>Yu.B. Abramov et al.</b> Application of Symbolic Dynamics Methods for the Analysis of Heart Rate Disturbances in Nociceptive Stimulation	54	<b>M.Yu. Andrianova et al.</b> Mobile Hemodialysis Equipment	109
<b>T.T. Valiev.</b> Pregnancy in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	58	<b>D.N. Afonin et al.</b> Making Use of Artificial Neuronal Networks for Differential Diagnosis of Neurogenic and Vasculogenic Ischemia of Lower Extremities	110
<b>I.A. Kupriyanov et al.</b> Pathogenesis of Functional Occlusion Disturbance in Connective Tissue Dysplasia; Morphology, Clinical Manifestations and Treatment	60	<b>F.A. Egorov et al.</b> Fiberoptic Thermometer for Hyperthermal Treatment Of Oncological Patients	112
<b>A.K. Ayupova, O.A. Ryzhkova, E.N. Strel'tsova.</b> An Effect of a Sulphur-Containing Gas on Structural and Optical Parameters of the Blood Serum of patients with Pulmonary Tuberculosis (in vitro)	64	<b>IV. MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMICAL AND JURIDICAL PROBLEMS OF MEDICINE</b>	
<b>V.G. Kupeev, E.V. Kupeeva.</b> Methods of Reparative Medicine in Treatment of Coxarthrosis	65	<b>N.G. Kurakova, V.I. Starodubov.</b> Planning of Market-Oriented Scientific Research in Biology and Medicine	113
<b>I.Ya. Aleksandrova et al.</b> Cellular Technologies in the Treatment of Nonspecific Aortoarteritis	66	<b>R. V. Cheminava.</b> Medico-Economical Role of Modern Medical Technologies in Diagnosis of Perforative Ulcer of the Stomach and Duodenum	115
<b>V.M. Berzhets et al.</b> A Potentiated Shape of Allergen for Specific Hyposensitization of the Patients with Atopic Diseases	67	<b>Yu.I. Grigoriev, M.V. Zhukova, E.G. Suvorov.</b> Some Aspects of Additional Paid Medical Attendance of the Population in Departmental Medical Institutions	116
<b>E.K. Minkailov, K.M.O. Minkailov.</b> Respiratory Symptomatics, Bronchial Passability and Bronchial Reactivity in Patients with Exopulmonary Allergosis	70	<b>Yu.I. Grigoriev, I.Yu. Grigoriev.</b> Analysis of a Role and Place of Population Health Protection in the Legislative System of the Russian Federation	118
<b>S.D. Belyaev, A.L. Zasseeva, L.G. Khetagurova.</b> A New Chronotherapeutical Technology for Treatment of Patients with Neurocirculatory Asthenia	72	<b>K.M. Kozyrev, Z.R. Tutayeva.</b> Pathogenesis and Clinico-Morphologic Peculiarities of Neurodegenerative Diseases in Long-Lived Persons of Different Climatic Regions of North Caucasus	120
<b>T.V. Boronikhina.</b> Age-Related Changes in the Number of Endocrine Cells of Human Bulbourethral Glands	75	<b>A.V. Ershov, I.I. Silin.</b> Problems of the Underground Potable Water Quality in the Kaluga region on Urbanized Territories and Measures for its Purposeful Utilization and Improvement	124
<b>M.K. Allakhverdiev et al.</b> Morphological Peculiarities of the Glandular Apparatus of the Gall Bladder with Mesentery	77	<b>S.N. Gontarev.</b> Children's Non-Complicated Caries Morbidity in Regionally Distributed Systems	129
<b>A. M. Shestakov.</b> Morphological Characteristics of the Colonoc Glands in the Zone of the Sigmoid-Rectum Sphincter	79	<b>V.R.Shashmurina, V. A. Pravdivtsev.</b> The Compensating Processes in Patient's Immune System during the Primary and Recurring Adaptation to Dental Removable Prosthesis	130
<b>V.I. Vigdorchik, V.D. Prokopenko, D.V. Simonov.</b> Change of a Daily Structure of Arterial Tension and Morphofunctional Characteristics of the heart in Patients with Arterial Hypertension Associated with the Metabolic Syndrome in Dependence on Adherence to Treatment in the Process of Triennial Control	80	<b>N.M. Agarkov et al.</b> Abundance and Medical Treatment of Urogenital Diseases	131
<b>I.B. Glubokova.</b> Regulation of Tissue Respiration after Dermabrasion	82	<b>V. DEBATABLE SECTION AND LETTERS TO THE EDITORIAL OFFICE. LECTURES</b>	
<b>N.K. Nikiforovskiy et al.</b> Prognostic Criteria of Perinatal Pathology in Pregnant Women with Euthyroid Goiter	84	<b>E.A. Ulanova.</b> The Morning Digital Motion Rheumatoid Arthritis: the Role of Sensory Mechanisms (Hypothesis)	132
<b>N.E. Voznyuk et al.</b> Polynodular Colloid Goiter	86	<b>M.Yu.Andrianova et al.</b> Urea Kinetics Modelling on Hemodialysis. Literature Review II.	134
<b>V.I. Kucheryuk, E.g. Skryabin.</b> Methods of an Objective Non-X-Ray Diagnosis of a Human's Spinal Column Deformation	88	<b>V.A. Ivanov, E. A. Yakovleva.</b> Quantitative Characteristic of Impregnation of a Human Auricle with Nerves and Correlative Interconnection of its Anatomical (Acupuncture) Auricular Zones	137
<b>S.A. Erofeev et al.</b> Biochemical Study of Blood Serum and Skeletal Muscles During Tibial Lengthening with the Rate of 3 mm per Day in Automatic Mode	89	<b>V.A. Ivanov, E. A. Yakovleva.</b> Quantitative Characteristic of Impregnation of a Human Auricle with Nerves and Correlative Interconnection of its Anatomical (Acupuncture) Auricular Zones	143
<b>G.G. Prozorova.</b> Algorithm of Early Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary bronchitis at Industrial Enterprises	92	<b>L.V.Galimova, S.V.Dianov.</b> Dynamics of Temperature of Benign Osteunder Tumours under Cryoexposure	145
<b>S.N. Bashkirova, E.F. Stepanova, R.A. Hanferyan.</b> Pharmacological Study of Compositions on the base of Vitamins, Trace Elements and Phytocomponents with Immunomodulating Effect	92	<b>V.R. Mkrtschan.</b> Estradiol in Vegetative-Dishormonal Myocardiodystrophy of Different Genesis	147
<b>A.V. Krikova, E.F. Stepanova.</b> Opportunity of Correction of Cardiotoxic Action of an Antineoplastic Antibiotic with Vegetative Flavonoides	94	<b>VI. EDITOR'S PORTFOLIO</b>	149
<b>E.M. Naumova, B.G.Valentinov.</b> Borneol as a Component of medical Preparations: Experience and Prospects of its Clinical Application	96		
<b>B.G. Valentinov, E.M. Naumova, M.M. Oleynikova.</b> Starting Materials of Traditional China Medicine: Rhizoma Chianxiong	97		
<b>V.V. Yasnetsov, L.D. Smirnov.</b> Research on Antihypoxic and Antiamestic Effects of New 3-Hydroxypyridine Derivatives	100		
<b>AV. Pantyukhin, A.Yu. Petrov.</b> Development and Studying of Pharmaceutical Emulsion Stability on an Example of Vinylin Emulsion	102		
		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	
		<b>On the 1<sup>st</sup> page of the cover:</b> «Melancholy» by Yu. Shokorev, oil	
		<b>On the 4<sup>th</sup> page of the cover:</b> Commercial ambulance «Medline»	

Раздел I.

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

УДК 616-006.432; 616.155.11

САНОГЕНЕЗ И САНОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ ЭРИТРОНА. ПРОБЛЕМЫ  
МЕДИЦИНЫ И ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О САНОГЕНЕЗЕ

В.Н. КИДАЛОВ, А.А. ХАДАРЦЕВ, Г.Н. ЯКУШИНА\*

В медицине можно объективно выделить три вектора развития: 1-й – «научная» узкоспециализированная модель, распространенная в развитых странах; 2-й – традиционная модель (основанная на опыте поколений), представитель – китайская медицина; 3-й – интегративная медицина, в основе которой лежат принципы холизма и синтеза традиционных и научных знаний, включение сведений о естественной регуляции организма для приспособления к изменяющимся условиям. Изучение механизмов поломки здоровья на основе узкоспециализированной модели оказалось бесперспективным [10].

В настоящее время здравоохранение не может поставить под контроль последствия «плодов технического прогресса» и добиться адаптации людей к быстро меняющимся экоусловиям [13]. Продолжается увеличение объема CO<sub>2</sub> в атмосфере (за 40 лет концентрация CO<sub>2</sub> в атмосфере повысилась на 13%); ПДК различных веществ – промышленных отходов в атмосфере городов превышены в 5 и более раз; сокращаются площади лесов (со скоростью потери 11 млн. га в год), площади пустынь растут со скоростью 6 млн. га в год; приближается агония бензиновой энергетической эры; истощаются запасы пригодной к питью воды (2 млрд. человек на Земле потребляют плохую питьевую воду); нарастает инфекционная заболеваемость (инфекционные гепатиты, СПИД, туберкулез, венерические и другие болезни); 95% населения Земли рождается и умирает в бедности; число голодающих во всем мире насчитывает более 750 млн. человек); ежегодно умирает 60 млн. человек, из них 20 млн. – от голода; развитие авто- и авиатранспорта повышает риск гибели людей; развитие технологий на основе радиации ведет к медико-биологической модификации природных саногенетических механизмов организма человека и животных.

Медицина, ориентирующаяся на концепцию патогенеза, не обеспечила уменьшения заболеваемости и увеличения продолжительности жизни современной популяции людей. Саногенез – sanogenesis – процесс противоположный патогенезу. Патогенетическое направление проявило свой недостаток: оно не создало возможности раскрытия самых ранних стадий заболевания, когда выраженные отклонения от нормы еще отсутствуют, но уже обнаруживается снижение активности саногенных реакций. При этом российское здравоохранение, вопреки 41 статьи Конституции о доступной и бесплатной медицинской помощи, способно оказать 80–90% населения лишь фельдшерскую помощь. Прогресс медицины несущественен и в диагностике, и в терапии. Несмотря на рост инвестиций эффективность диагностики улучшилась всего на 5–7% [12]. Актуальными стали «псевдодостижения» имеющейся модели здравоохранения: узкий врач-специалист научился определять у больного «свою» болезнь; больным приходится «путешествовать» по кругу узких специалистов; возникло множество «научных школ», работы которых часто приводят к противоположным выводам; малая эффективность лечебных учреждений усугубляется их коммерциализацией: учреждению важен не выход здоровых, а приток новых больных; ведущие «светила» часто становятся заложниками своего

окружения; теряется цель медицины как науки, которая – по И. Ньютону способна «объяснить как можно большее количество фактов, как можно меньшим числом исходных положений».

Интегративная медицина учитывает, что человек исходно целостен и неправильным является подчинение его целостности, например, дуальным представлением простой суммой психического и соматического. Целостность предопределяется саногенетическими процессами на основе функциональной и структурной гармонии различных составных частей целого.

Системы организма имеют в основе золотые пропорции [8–9]. Отход (отклонение) от гармонических отношений или от производных числа π между системными элементами целого может отражать снижение «саногенного потенциала» и стать основой формирования «дискомфортного синдрома», который характеризуется полимикросимптоматикой: от нарушений сна, летучих болей в мышцах, до ухудшения самочувствия и появления невротических реакций [5, 13].

Концепция саногенеза сформировалась в России в 60 годах XX века, в ее основу положена необходимость обоснованных приемов реабилитации для поддержания здоровья. В 60-х годах патологи С.М. Павленко и С.Ф. Олейник обосновали научное направление под названием «санология», определив его как «общее учение о противодействии организма болезни» и, отметив, что в основе противодействия лежит саногенез – динамический комплекс приспособительных механизмов, возникающий при действии чрезвычайного раздражителя. Но до сего времени сведения о саногенезе расплывлены по представлениям об адаптации, реактивности, резистентности организма или его систем. Требуется формирование общего представления о компенсаторных и защитных механизмах этого точного приспособительного комплекса, обеспечивающего оптимальное приспособление организма к воздействиям различных факторов среды. Важно обобщение представлений о саногенных возможностях различных систем организма, включая систему крови. Организм для поддержания жизни использует комплексы реакций саногенетического плана, часто эти реакции переходят друг в друга. Одной из целей саногенетического подхода является сохранение физического, духовного и социального здоровья, повышение качества жизни человека (при нарастающем прессинге стрессовых ситуаций, неблагоприятных изменений в экологии, увеличении плотности населения, снижении качества пищевых продуктов и т.п.). Важнейшей мерой качества жизни должно стать здоровье человека [13].

Для понимания сути саногенеза необходимы медицинские знания, увязывающие весь комплекс частичного знания о строении, функциях организма и возможных процессах жизнеобеспечения. При этом следует учитывать, что нервно-психические, биоэнергетические и информационные процессы живого организма невозможно точно описать законами точных наук, законами физической и биологической химии. К сожалению, медицинская общественность долго не признавала концепцию саногенеза, хотя частично позволила ее воплотить во взглядах валеологии. В конце 80-х прошлого века академик Ю. П. Лисицын в серии статей «реанимировал» понятие санологии, назвав ее теорией общественного здоровья, базовым понятием которой является образ жизни. В 1982 году выпускник Военно-морской медицинской академии И. И. Брехман заявил о важности изменения всей стратегии тогдашнего здравоохранения путем изучения этиологии, диагностики качества и количества здоровья индивида.

Новое санологическое направление в медицине должно ставить задачу выздоровления пациента, а не симптоматическое

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

пособие [1, 12]. В настоящее время около 40% горожан-американцев пользуются услугами альтернативной медицины с элементами саногенетического подхода. Подобное санологии направление развивается в Германии. Многих жителей этой страны интересуют возможности лечения методами, включающими использование химических препаратов или оперативное вмешательство. Опросы общественного мнения показали, что около 80% жителей Европейских стран с доверием относятся к ним, а 60% всех пациентов, посещающих врачей общей практики, высказываются за применение *неконвенциональных* методов лечения (фитотерапии, парафармацевтических биопрепаратов, гомеопатии), основанных на саногенетических принципах. Эти средства могут заменить обычные фармакологические средства (особенно при функциональных расстройствах), а также эффективно дополнять их в виде фоновой терапии, существенно снижая дозу фармпрепаратов [11, 13]. Принципиальной особенностью восстановительного лечения является преимущественное воздействие, основанное на достаточно изученных механизмах саногенеза (реституции, регенерации и компенсации сниженных или утраченных функций органов и систем).

Реабилитация, основанная на концепции саногенеза, развивается в двух направлениях. Первое – предусматривает коррекцию функциональных нарушений экзогенным воздействием природных лечебных факторов (климатотерапия, бальнеотерапия, пелоидотерапия, лечебная физкультура, массаж и т.д.). В ряде стран используются также разработки ультратонкой биокibernетики с использованием ЧИП-технологий. Второе направление – борьба с факторами риска, провоцирующими возникновение и прогрессирование патологических изменений в организме. Вместе с тем, саногенетическая концепция остается мало знакомой на Западе, хотя частично понятие «саногенетическое лечение» в западных публикациях скрывается под другими терминами.

#### **Многообразие естественных саногенных механизмов.**

В здоровом организме саногенные механизмы функционируют как обычные физиологические, обусловленные естественными генетическими программами гармонизации функционального состояния организма.

Рост уровня углекислого газа в артериальной крови обеспечивает увеличение оксигенации тканей организма. Дополнительный кислород активизирует метаболические процессы в клетках тканей, что ведет к нормализации работы организма в целом [7].

Полноценно работающий орган стремится очиститься от шлаков и продуктов распада, в чем ему активно помогает углекислый газ, а также влияет на сопряженные другие органы, способствуя нормализации их деятельности. Происходит саногенная чистка организма кислородом и углекислым газом.

Процессы очищения и оптимизации работы органов можно усилить активацией кровотока с помощью физических упражнений. Ходьба, вращение рук в плечевых суставах способствует усилению кровотоку в тканях, прилегающих к суставам. При применении дыхательных техник В.Бутейко, тренажеро-капнметров увеличение концентрации  $CO_2$  в крови ведет к более легкой отдаче эритроцитами  $O_2$  в ткани. При этом в тканях накапливаются  $O_2$  и  $CO_2$ . Взаимодействие локомоторной системы и системы крови – еще один механизм саногенеза.

Функциям нейромоторного аппарата в поддержании здоровья человека отводится главное место. Нейромоторная система, как активная структура, определяет параметры саногенных и патогенных реакций пассивных элементов двигательного аппарата. Имеется пограничная зона перехода саногенных реакций в патогенные, которая связана с понятием барьерных свойств любой системы.

К активным структурам локомоторной системы относят мышцы, связки и фасции. Пассивными структурами считаются кости, суставы, суставные хрящи, межпозвонковые диски, надкостница. С позиций саногенеза костная ткань полифункциональна. Она участвует в комплексе физиологических реакций, среди которых можно выделить ряд механизмов саногенного характера: через ферментативно-гормональные пути регуляции она участвует в распределении кальция, фосфора, магния и др. элементов, в чем проявляется ее гомеостатическая функция. В плазму крови кальций поступает из желудочно-кишечного тракта и из костной

ткани и циркулирует в ней в виде комплексов с альбумином, бикарбонатом, лактатом, цитратом, фосфатом и в виде метаболически активного ионизированного кальция. [2]. Ежедневный обмен фонда Са составляет 10 ммоль или 0,4 г. Важно участие костной ткани в обмене соединительной ткани (90% органического матрикса кости составляет коллаген I типа); ремоделирующая функция связана с процессами резорбции и формообразования костей с участием остеокластов, остеобластов и остеоцитов. Она обеспечивает формирование двух типов костной ткани губчатой ткани и ткани кортикального слоя; костная и мышечная системы играют роль амортизатора и гармонического стимулятора функций внутренних органов, соединенных с ними связочным аппаратом [18]. При общем ослаблении саногенетических механизмов в организме становятся заметными изменения различных элементов локомоторной системы:

- *мышечная ткань* – миофасцикулярный алгический гипертонус (миогенный триггер), патологическое укорочение мышцы, изменения координационных отношений;
- *фасции* – локальное укорочение (фасциальный триггер);
- *связки* – болезненное укорочение (лигаментный триггер);
- *надкостница* – периостальный триггер;
- *суставы* – функциональные, т.е. обратимые блокады;
- *кожа* – участки укорочения.

В обычных для организма условиях пассивная граница движения представляет собой двухфазный подвижный процесс. Его физиологический смысл заключен в формировании остаточной деформации системы, выступающей в виде буфера для смягчения завершения движения (пассивный тормоз или резерв движения). Возможный объем активного движения «до упора» (у физиологов и мануальных терапевтов считается характеристической первого барьера активных движений). При продолжении движения внешним усилием до упругого упора системы (сустава, мышцы, фасции) идет достижение 2-го барьера – упругого барьера. При дальнейшем движении и увеличении усилия пассивных движений возникает ощущение жесткого упора – 3-й барьер. Это характеризует достижение границы, выход за ее пределы сопровождается патогенной реакцией разрушения: разрывом мышц, переломом кости. Физиологический резерв движения любого элемента локомоторной системы есть разница между барьерами.

Скелетная мускулатура также может находиться в разных функциональных состояниях: состоянии нормы, укорочения, вялости (признак снижения саногенного потенциала), а также местного миофасцикулярного гипертонуса мышцы с развитием болезненного мышечного уплотнения (признак выраженной патогенной реакции). Упругий и жесткий барьеры мышцы достигаются дополнительным ее растяжением за счет переразгибания в суставе или деформацией мышцы в виде зигзага и др. В норме этот резерв определяется дополнительным удлинением мышцы на 5–10%. За счет саногенетических программ мышцы могут восстанавливать свою структуру и функции. Но физиотически перерожденная мышца будет характеризоваться уменьшением в одинаковой степени объемов активного и пассивного растяжения, при резком ограничении резерва движения и локальным извращением микроциркуляции крови. Саногенные реакции часто переходят в патогенные при изменении функций суставов. Функциональная патология сустава характеризуется рядом особенностей. В основе ограничения объема и резерва движений в суставе лежат структурные изменения в суставе и периартикулярных тканях, спазмы околосуставных мышц, функциональные блокады суставов и др. Объем активных движений в суставе определяется состоянием мышц, осуществляющих движение в каком-либо направлении. Саногенными в отношении суставов могут быть и приемы ограничения подвижности и приемы постепенного увеличения его двигательной активности.

Физиологическое значение фасций в кинематике ныне оценивается по-новому. Им приписывается не только роль пассивного субстрата движения, удерживающего мышцы, связки и органы в анатомических границах и выполняющих роль амортизаторов. Выявлена активная роль фасций и связок в реализации контрактильности. Однако в них сократительный процесс (укорочение) совершается медленнее, чем в поперечно-полосатой мускулатуре. Изолированное сокращение фасций и связок предназначено для

изменения положения мышц, и суставов, что часто ошибочно оценивается как результат деятельности мышц. Существует саногенный комплекс активной стабилизации аппарата движения, в котором одновременно участвуют мышцы, фасции и связки.

*Кожа*, хотя не принадлежит к локомоторному аппарату, но рефлекторное ее взаимодействие с мускулатурой, выражается феноменами изменения микроциркуляции, тремора при охлаждении, стимуляции роста или снижения мышечного тонуса (т.н. дерматомоторные отношения). Над участком мышечного гипертонуса или по соседству часто формируются зоны кожной гипералгезии с одновременной пилomotorной реакцией. При поверхностной пальпации (при скользящем касании) эти участки определяются как препятствие скольжению пальцев – «феномен прилипания». Это один из признаков напряжения саногенетических реакций, в которых участвуют кожа, элементы локомоторной системы и сосуды с циркулирующей кровью. Гармоничность функции локомоторной системы обеспечивается микроциркуляцией крови и *саногенными реакциями эритрона*.

Саногенные реакции крови встроены в более высокие по структурной организации и взаимосвязям реакции, которые обеспечивают гармоничное функционирование организма и его состояние здоровья. Саногенез в системе крови сопряжен с физиологическими процессами двигательной активностью различных участков локомоторной системы (физический труд), микроциркуляцией и комплексными реакциями метаболизма питательных веществ, клеточного дыхания, сопряженного с окислительным фосфорилированием, нервно-психической деятельностью – восприятием, запоминанием и переработкой информации, количественными и качественными проявлениями нервно-гуморальных реакций с чередованием возбуждений и торможений структур ЦНС и центров вегетативной регуляции; перевариванием пищи и реакцией желудочно-кишечного тракта, обеспечивающих необходимую трофику тканей; процессами разграничения «свое – чужое», характерными для нервной и гемоиммунной систем; обеспечением репродукции и рождения жизнеспособного потомства.

В новых экоусловиях при снижении подвижности человека неспецифические механизмы саногенеза системы крови оказываются наиболее лабильными и повреждаемыми. Повышенная или пониженная реактивность ее составных частей часто вызывает напряжение адаптационно-защитных механизмов, что может вести к их постепенному истощению. Усиленные реакции и гиперергические процессы не выгодны для организма и могут принести ему ущерб (пример – сосудистая гипертензия).

Система крови обладает собственными глубинными саногенными комплексами с запасами устойчивости и прочности к природным экстремальным факторам (гипо- и гипердинамии, белковым и инфекционным агентам, колебаниям барометрического давления, температуры, газового состава атмосферы, к свету, шуму, радиации). Этим комплексам свойственна собственная амплитуда и ритмика различных физиологических реакций, которые не выходят за рамки среднестатистической нормы. Снижение саногенных процессов в системе крови часто проявляется явлением сенсibilизации (не только к белковым раздражителям, но и к физическим факторам) либо нейро-трофической дисфункцией с дезорганизацией тех или иных компонентов саногенных комплексов. Определены [6] типовые реакции периферического звена эритрона при патологических процессах. Существуют типовые реакции периферического звена эритрона, имеющие санологическую направленность, которые обнаруживаются при нервно-психических, структурно-метаболических и функциональных изменениях в организме.

Саногенетические реакции эритроцитов включают: изменения газотранспортной функции; поддержание стабильности кислотно-щелочного состояния, вводно-солевого обмена с участием буферной системы гемоглобина и мембранного аппарата клеток; изменения конфигурации клеток, взаимосвязанные с изменениями их структуры и функции (при этом динамичность структуры иногда в прямой, иногда в обратной зависимости, также влияет на функцию и форму клеток); сохранение гармонических количественных, качественных и функциональных отношений между элементами крови и в самих клетках крови; обес-

печение микрореологических свойств клеток через липид-белковые взаимодействия, контролирующие микровязкость мембран эритроцитов и обуславливающие активность катион- и анион-транспортных систем, а также деформационную и агрегационную активность клеток. Эти реакции тесно сопряжены с функциями костного мозга – продуцента ядросодержащих форменных элементов крови и эритроцитов. Эритроцит выполняет более двух десятков саногенных функций [7]. Главной из них следует считать газотранспорт – снабжение клеток тела  $O_2$  и удаление  $CO_2$ . Для выполнения этой функции эритроцит человека лишен ядра и наполнен железосодержащим белком гемоглобином, периодически активно связывающим и отдающим эти газы. За день эритроциты здорового человека обеспечивают перенос из легких тканям около 600 л  $O_2$  и удаление 480 л образовавшегося в тканях в процессе обмена веществ  $CO_2$ . Они вынуждены «трудиться», беспрерывно циркулируя от сердца и легких к самым дальним уголкам организма, перенося туда запасы окислителя ( $O_2$ ), питательных веществ (углеводов, белков и жиров, микроэлементов, зарядовой и др. видов информации) и унося из этих районов отработанные продукты обмена. При этом сами эритроциты используют на нужды своего обмена получаемые из слизистой желудка и тонкого кишечника только малую часть питательных веществ. Эритроциты «не затрудняют себя питательной функцией», и с этой целью в организме человека действует программа рождения и созревания этих клеток, которая заставляет эритроциты освободиться от ядра и внутриклеточных органелл. В случае поражения при заболевании какого-либо органа, ткани или травмировании тела – эритроциты вместе с тромбоцитами используются для того, чтобы остановить кровотечение, образовав сгусток. А позднее их мембраны и внутриклеточное содержимое используется как резерв, служащий для восстановления пораженного участка. При ослаблении саногенного потенциала эритрона в организме возникают заболевания красного ростка крови, но они менее часты, чем заболевания тканей, которые обеспечиваются эритроцитами [4, 11]. Особенности строения и полифункциональность позволяет эритроцитам подлаживать свои транспортно-обменные и информационные способности к изменившимся условиям существования.

Обычная форма эритроцита в потоке крови близка к овальной, в истекающей наружу крови масса эритроцитов имеет округлую, дискоидную (дискотороидальную) форму [3, 11]. Внешне такой эритроцит похож на тор, середина которого закрыта тонкой слоистой мембраной. Эритроциты богаты ферментами, позволяющими им использовать информационный канал – работу с сигнальными для многих процессов молекулами окислов азота. NO-синтаза расположена на мембранах эритроцитов, в зонах рецепции этих молекул. В эритроцитах имеется ряд мишеней для молекул NO. Это системы металлосодержащих белков – гемоглобин, аденилатциклазы и др., кислород с неспаренными электронами (кислородные радикалы) и ферменты с SH-группами. При взаимодействии с этими системами эритроцитов NO может превращаться в биологически высокоактивные молекулы ONOO (нитрит со свойствами перекиси) и  $NO_2^+$ . Воздействие внешних стресс-факторов и прием внутрь ряда лекарств и др. веществ могут оказывать влияние на процессы этого превращения. Мишенями воздействия факторов среды, действующих через красную кровь, могут стать процессы внутриклеточного дыхания, обеспечивающего физиологические тканевые процессы.

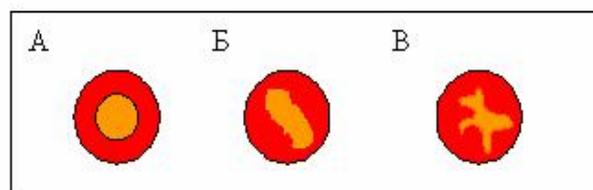


Рис.1. Зона пеллора эритроцитов с формированием условно-полиморфных форм (УПС) А – дискотит с обычной зоной пеллора, Б – продолговатая УПС, В – УПС трудноописываемой формы.

С внутриклеточными окислительными процессами связаны изменения конфигурации внутренней части тора клеток (пеллор) с образованием УПС. Они появляются на ранних этапах изменения среды, окружающей эритроциты (рис. 1). При выздоровлении в крови уменьшается число клеток с деформацией внутренней части тора. УПС, при этом либо исчезают вообще, либо сохраняются самые начальные УПС в форме овалов. Саногенный характер носят и умеренные изменения формы эритроцитов: обратимая трансформация дискоцитов в паноциты, стоматоциты I–III (при определении формы клеток по методике количественной эритрограммы [3]). Умеренный рост числа эхиноцитов имеет двойной смысл: крупношиповые клетки участвуют в депонировании токсических молекул плазмы крови; третья-четвертая степени эхиноцитарной трансформации могут отражать нарушения энергоемкости самих эритроцитов и быть причиной расстройств нарушений энергообмена у клеток, снабжаемых кровью тканей, что подтверждает снижение интенсивности флуоресценции эхиноцитов по сравнению с дискоцитами и стоматоцитами.

К саногенным реакциям эритрона на клеточном и ультраструктурном уровне можно отнести: колебания в полипептидном составе мембран эритроцитов, умеренное повышение или снижение структурного мембранного белка – спектрина, ферментативной активности ряда молекул клеток, небольшое увеличение или уменьшение числа локальных дефектов плазмолеммы в виде ее истощений, разрыхлений, утолщений, отслоений от стромы, микроразрывов, фрагментаций, образования эндо- и экзovesикул; изменение активности межклеточных контактов, адсорбции антигенов и микробных тел (реакции иммуноприлипания и т.п.); умеренную активацию или снижение активности эритродиереза, обусловленной аутоиммунными, осмотическими и электрофизиологическими процессами (рис. 2). При снижении саногенного потенциала в крови растет уровень пойкилоцитов и гемолизирующихся клеточных форм, энергообмен которых так ослаблен, что уровень их аутофлуоресценции снижен по сравнению с дискоцитами более чем в 1,6 раза. Преобладание патогенетических механизмов над саногенетическими ведет к преобладанию в крови трансформированных клеток, росту числа пойкилоцитов и гемолизирующихся форм. Снижение активности саногенных реакций крови проявляется в переходе выстраивания эритроцитами краевой линии с 1 типа ВКЛ к 3–5 типам [4]. Если же имеется обратная динамика этой реакции, то это свидетельство повышения саногенных возможностей выздоравливающего человека.

Научно-практическое значение имеет количественный учет комплекса ультраструктурных изменений в эритроцитах с аналогичной (при слабой выраженности) и патогенным значением (рис. 2).



Рис. 2. Ультраструктурные изменения в эритроцитах, несущие санно- и патологический характер. Электронная микроскопия. Ув. 10 000–24 000.

Очевидной становится недостаточность обычного анализа крови для заключения о характере саногенетических реакций. Для получения более полной информации надо использовать динамичные и высокоинформативные реакции эритрона.

Свечение эритроцитов – их люминесценция в УФ-, фиолетовых и др. световых лучах носит энерго-информационный

характер. Интенсивность аутофлуоресценции этих клеток отражает динамику саногенетических процессов энергообразования и энергообмена внутри клеток. Значение феномена аутофлуоресценции эритроцитов мало исследовано, но установлены факты спада интенсивности флуоресценции и ее направленности при трансформации дисковидных эритроцитов в шпиковидные формы и при развитии деструктивных внутриклеточных процессов. Это одна из лабильных реакций [11], важная для оценки изменений крови при оздоровительных процедурах, т.к. может отражать последствия изменения в крови уровня активных радикалов.

При действии на организм химических веществ, консервантов, различных излучений, стрессов, чрезмерных физических и умственных нагрузок, уровень свободных радикалов – нестабильных агрессивных молекул и атомов ( $H_2O_2$ ,  $O^-$ ,  $HO^+$ ,  $HOCl$  и др.) во внутренней среде организма резко (часто в геометрической прогрессии) повышается, они начинают взаимодействовать с непредусмотренными для этого молекулами, чаще с жирными кислотами клеточных мембран [7]. Это приводит к потере клетками свойственных им питательно-обменных и других функций. Иногда нарушаются процессы клеточного дыхания – перенос электронов и протонов по биологическому ферментативному конвейеру, обеспечивающему выработку и накопление запасов энергии в форме макроэргических веществ. Если радикальному окислению подвергаются внутриклеточные мембраны, то нарушаются функции ядерных, микросомальных и митохондриальных оболочек. В последнем случае нарушается работа «энергетических (силовых) станций клеток» – митохондрий. Они начинают производить активные радикалы, которые, накапливаясь, выходят в межклеточное вещество. При воздействии стресс-факторов к признакам повышенной генерации свободных радикалов в организме относят недомогание, быструю утомляемость, снижение работоспособности. Известно, что за 1 час стрессового состояния организм теряет 1 г аскорбиновой кислоты. Стресс может нанести вред работе «дыхательного клеточного конвейера» во всех тканях. Эти процессы можно нейтрализовать применением противорадикальных средств – антиоксидантов, которые быстро связывают свободные радикалы и выводят из организма. Сочетание антиоксидантов более физиологично и оказывает выраженное действие при нейтрализации ядов. Растительные антиоксиданты препятствуют возникновению в организме опухоли.

При длительном нахождении организма в зоне «плохой» экологии эритрона растрчивает свой саногенетический потенциал и приобретает особенности предболезни. При этом количественные характеристики эритроцитов могут быть без изменений, а функциональные характеристики эритрона выходят к пределам нижних или верхних границ статистической нормы: возможны преходящие появление и исчезновение нечетких признаков раздражения красного ростка крови или угнетения эритрона, специальными исследованиями обнаруживаются признаки ранней клеточной реакции на воздействие стресса. В их числе – искажение трансмембранного транспорта, электрических процессов на мембранном уровне, изменения жидкокристаллических характеристик жидкой части крови. В числе первых ответных реакций на стресс регистрируются изменения спектриноподобных белков, вызывающих локальные изменения клеточного тора (формирование УПС), изменения текучести цитозоля и перераспределение гемоглобина в различных частях клеток, мембранную модификацию. Затем возможно развитие частичного распада клеток с изменениями активности межклеточных взаимодействий. Страдает фильтрационная клеток крови, а затем и др.

#### Возможные пути поддержания саногенных реакций.

В XX века на Западе началась 2-я эпидемиологическая революция. Медицинские исследования были переориентированы с инфекционной патологии на хроническую неинфекционную заболеваемость [12]. К 60-м годам перечень заболеваний пополнился хроническими неспецифическими бронхолегочными болезнями, эндокринопатиями, иммуноаллергической патологией, язвенной болезнью, психическими болезнями, хроническими поражениями печени, почек и кишечника. Были обнаружены факторы риска болезней цивилизации – гиподинамия, психоэмоциональный стресс, нерациональное питание и изменения экологического плана. Казалось, что стоит устранить факторы риска, и болезни исчезнут. Большой бросал курить, а хронический бронхит не проходил. Большой исключал из рациона соль,

а хроническая гипертензия не исчезала. Тогда решили, что снижение заболеваемости состоит в воздействии на факторы риска для недопущения болезней. В основу здорового образа жизни был положен принцип личной ответственности за свое здоровье.

Активно пропагандировался здоровый образ жизни с отказом от вредных привычек, активные занятия физкультурой, рациональное питание, умение справляться со стрессом, рациональный режим труда и отдыха. В 70-е годы эти меры, реализованные на государственном уровне в комплексе с экологическими мерами по нейтрализации болезнетворных факторов риска, стали приносить плоды: в США, Японии, Финляндии, ФРГ и Канаде смертность от сердечно-сосудистой патологии – главной формы хронической неинфекционной заболеваемости – снизилась почти на 40%. Саногенетический подход к проблеме здоровья углубил понимание технологий его охраны у индивидуума. За основу их взяты закономерности гармонии физиологических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма. К ним можно отнести реакцию на первое раздражение (например, антиген) и сниженную реакцию на последующее раздражение (например, закон Старлинга в отношении миокарда). При сохранении здоровья и продлении жизни надо учитывать механизм формирования комплекса межсистемных связей в организме. Этот комплекс связей обеспечивает устойчивое функционирование организма, даже когда он становится не полностью адекватным задаче сохранения здоровья в перспективе.

*Методы оптимизации саногенеза обязательно должны быть физиологичными, «прицельными», с определением источников и гиперактивированных саногенных комплексов, с тем, чтобы умерить активность последних и повысить потенциал первых. Оздоровляющие меры должны основываться на холистическом подходе, предполагающем оздоровление организма, его нервно-психической, соматической и социальной составляющих. Одним из главных приемов могут стать физические упражнения стимулирующие большинство физиологических реакций организма и усиливающие образование эритроцитов с оптимальными свойствами, которые могут длительно сохраняться. Физические упражнения дают высокую текучесть крови и обогащение ее молодыми эритроцитами. Самыми «текучими» оказываются молодые клетки спортсменов; но даже и старые эритроциты у них агглютинируют на 28% реже, чем у просто здоровых людей. При артериальной гипертензии даже молодые эритроциты ригидны, не говоря о старых. Органы таких больных не всегда получают достаточно кислорода, что уменьшает выработку энергии в клетках и снижает возможность реализации естественного потенциала саногенных реакций. Для тренировки саногенных механизмов необходимо шире использовать дозированное охлаждение, гипоксические тренировки – дыхание пониженным содержанием кислорода, что стимулирует полноценное образование функционально активных эритроцитов.*

При использовании специальных дыхательных упражнений проявление реакции саногенеза у людей проходит по-разному. У одних растет температура, появляется тошнота, рвота, понос. У других – сильные головные или мышечные боли. У третьих обостряются заболевания. Квазипатогенные проявления иногда преобладают. Но это проявления восстановления саногенеза. Такие реакции сигнализируют о благоприятных процессах, идущих в организме. Наблюдается давно и хорошо известный врачам эффект – выздоровление через обострение.

Элементом сохранения и продления жизни является протон (атом водорода). Изменение содержания в организме этого элемента стимулирует снижение саногенетических фильтрационных функций всех клеток и тканей организма. Одним из способов гармонизации функционального состояния может стать модификация саногенных реакций крови слабыми воздействиями физических факторов. Каждую секунду в живой клетке протекает примерно  $10^{12}$  реакций, а непрерывное инфракрасное излучение имеет частоту  $10^{12}$ – $10^{14}$  Гц. Это оптимальный диапазон воздействия на молекулярном и клеточном уровнях, поскольку при совпадении частот колебаний появляется хорошо известное явление резонанса, активирующее клетки организма.

В живом организме существуют различные условия для прямого влияния на частотные, фазовые, амплитудные характеристики электромагнитного поля факторов внешней среды. По данным спектроскопического анализа, каждой молекулярной

структуре соответствует уникальная частотная комбинация определенной суммы всех частот химических связей. В процессе жизнедеятельности организма индуцируется широкий спектр частот физиологических (гармонических) осцилляций. При патологии образуются новые источники электромагнитных колебаний – дисгармонические колебания, которые нарушают кибернетическую систему регулирования процессов жизнедеятельности. С этих позиций **болезнь – это состояние, когда организм не может поддерживать саногенетическими механизмами равновесие между гармоническими и дисгармоническими колебаниями и не способен свести последние до их минимального уровня.** Поэтому с целью оздоровления на эти частоты внешним воздействием электромагнитных волн (лазер, электромагнитное излучение) могут быть наложены частоты, соответствующие функциям живого организма, способные активировать процессы саногенного характера [11]. Прилагая внешнюю энергию к относительно замкнутой системе, можно выборочно возбудить осцилляцию ее структур и энергообмен по механизму резонанса. Можно добиться лечебного эффекта, фиксируемого обычными методами. Есть возможность путем контактного или бесконтактного электрического или электромагнитного воздействия навязать сигнал, схожий с сигналом собственной саногенной реакции, вследствие чего можно ожидать ликвидацию патологических изменений. На этом принципе основаны методики адаптивной биорезонансной терапии (БРТ), использующие собственные электромагнитные колебания пациента. Специальные устройства регистрируют эти колебания, обрабатывают их с разделением физио- и патологических частот, а затем вновь электромагнитные волны направляются в организм пациента в определенных амплитудных и фазовых отношениях для подавления патологических колебаний и усиления физиологических. БРТ можно считать вполне перспективным приемом уничтожения патологической импульсации и повышения возможностей для реализации саногенных процессов в организме.

Надмолекулярные комплексы плазматических мембран (потенциалзависимые, хемоправляемые ионные каналы, ионные насосы, специфические рецепторы и др.) играют важную роль в рецепции информационных сигналов, используемых в БРТ. В плазматической мембране информационные сигналы, используемые в БРТ, трансформируются в сигналы, понятные клеткам. Они передаются при помощи локальных потенциалов, потенциалов действия, ацетилхолина, норадrenalина, гормонов, медиаторов боли и др. биоактивных веществ эффекторным клеткам. При помощи вторичных посредников (ионы кальция, ц-АМФ, диацилглицерина, инозитолтрифосфата) информационные сигналы передаются с плазматической мембраны эффекторных клеток на их внутриклеточные структуры и вызывают восстановление функции клеток, органов и систем.

Нормализация работы систем, органов и клеток, функционирование которых ослаблено, требует комплекса мероприятий. В каждом случае нужен подбор средств восстановления физиологических защитных функций, устранения истощения ферментных систем органа или типа клеток. При снижении насыщенности гемоглобином и укорочении срока циркуляции в организме красных клеток крови при нахождении людей в неблагоприятных условиях, надо использовать способы стимуляции кровотока и добиться перемещения в более благоприятные условия.

Восстановление саногенных реакций – времязатратный процесс. Снижение функционального состояния «зарабатывается» годами, его восстановления нельзя добиться с хирургической скоростью лечения. Это прежде всего касается системы крови.

Планируемые продолжительные оздоровительные мероприятия в отношении эритрона должны быть направлены на достижение: высокой функциональной активности в отношении газообмена, выраженной средством гемоглобина к кислороду и углекислоте, преобладание среди клеток «красной крови» дискотитов или дискотороидальных клеток над недискотидными формами (желательно, чтобы соотношения «красных» клеток различной конфигурации были близкими к гармоничным), уменьшения в циркулирующей крови числа «недозревших» предшественников эритроцитов, высокой пластичности клеточной оболочки, оптимальной упругости или «тургора» клеток, которые зависят от достаточной насыщенности ее гемоглобином и от оптимального содержания внутри клетки микроэлементов и воды, высокого запаса энергетических материалов – макроэргов, фи-

зиологически достаточного содержания глюкозы и пластических материалов, оптимальной активности ферментов перекисного окисления, устранения перегруженности клеток иммунными комплексами, метаболитами, в том числе токсическими, активного участия буферной системы гемоглобина в поддержании гармоничного кислотно-щелочного состояния внутренней среды организма, оптимизации фильтрационной активности клеток в отношении метаболитов и малой зашлакованности эритроцитов; адекватного уровня участия эритроцитов в иммунологических процессах и в функционировании свертывающей и противосвертывающей системы организма и т.д.

**Заключение.** Поддержание высокого уровня и качества здоровья современного человека требует учета естественных механизмов жизнеобеспечения, свойственных организму и его системам, включая систему крови, а саногенез должен стать основой практики оздоровления и квалиметрии жизни – теории оценки ее качества и измерений.

**Литература**

1. Амосов И.С. и др. // Проблемы донозологической гигиенической диагностики: Мат-лы науч. конф.– Л.: АН СССР.– 1989.– С. 229–231.
2. Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н. // ВИНТИ.– Вып.7.– М., 2001.– С. 24–60.
3. Кидалов В.Н., Лысак В.Ф. // Лаб. дело.– 1989.– № 8.– С.36–40.
4. Кидалов В.Н. и др. // Межакадем. Информ. бюл.– 2001.– № 16.– С. 82–84.
5. Комаров Ф.И. Вопросы реактивности организма и функциональная патология внутренних органов/ Исследование предболезненных состояний.– Таллин: ДКБФ.– 1973.– С. 15–22.
6. Рязанцева Н.В. и др. // Бюл. сибирской мед-ны.– 2002.– № 1.– С. 29–34.
7. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран.– М.: Наука, 1989.– 564 с.
8. Сороко Э.М. Критерий гармонии самоорганизующихся социоприродных систем.– Владивосток: ДВО АН СССР.– 1989.– 56 с.
9. Суббота А.Г. / Гармония и дисгармония в медицине.– Вып. 1.– СПб.: СПб НИИ скорой помощи им И.И. Джанелидзе.– 2002.– С. 22–32.
10. Толстой Л.Н. Христианская этика.– СПб.: Альфа, 1994.– 224 с.
11. Хадартцев А.А. и др. Теория и практика восстановительной медицины.– Т.1.– Тула–М.: РАМН.– 2004.– 248 с.
12. Шабров А.В. и др. Интегративная медицина.– СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова и др.– 2004.– 60 с.
13. Ушаков И.Б. Качество жизни и здоровье человека.– М-Воронеж: Истоки.– 2005.– 130 с.

SANOGENESIS AND SANOGENIC REACTIONS OF THE ERYTHRON

KIDALOV, A.A. KHADARTSEV, G.N. YAKUSHINA

**Summary**

To support a high level and quality of human health, it's necessary to take account of natural life-support mechanisms being inherent in an organism and its systems including the blood system. It is the sanogenesis that must be a basis of the practice of life sanitation and life qualitymetry (the theory of life quality estimation and measurements).

**Key words:** qualimetry, sanogenesis

УДК 312.6-056.22

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗМЕРЕНИЯ И ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

В. А. ОРЛОВ\*

Необходимость повышения медико-гигиенических знаний населения, формирования высокой культуры здоровья и здорового стиля жизни отмечается всеми специалистами здравоохранения. Для решения этих социально значимых задач нужны ежегодные диспансеризации и профилактические осмотры, которые при выполнении эффективной донозологической программы обследования дадут объективную оценку уровня здоровья и

функциональных резервов систем организма человека с предоставлением рекомендаций по индивидуальному оздоровлению.

В доступных публикациях не удалось найти приемлемую программу контроля уровня физического здоровья с оценкой функциональных резервов организма. Анализ разработок по этой проблеме показывает, что предлагаемые программы оценки уровня физического здоровья имеют недостатки, которые не позволяют рассматривать их как универсальное средство контроля состояния здоровья населения. Это и ограничения возрастного диапазона, и отсутствие единой системы индивидуального и группового анализов тестирования и программного средства формирования базы данных. Недостаточна и обоснованность расчетов интегрального показателя здоровья, предлагаемых нормативов и оценок по ряду показателей.

Предлагаемая технология контроля физического здоровья состоит из двух блоков: блока сбора информации в ходе проведения тестирования и блока обработки результатов обследования. В первом решающая роль отводится качеству информации, получаемой при измерении показателей физического здоровья и развития, физических качеств, функционального состояния систем организма в покое и при выполнении двигательных тестов с физическими нагрузками. В блоке два комплекса обследования: для детей 6–13 лет и для возрастной категории 14 лет и старше. Многообразие процедур тестирования, способов измерений и расчетов показателей потребовало анализа для выбора оптимального варианта, а иногда – даже модификации наиболее приемлемого. Критериями отбора показателей, процедур измерений и расчетов были простота выполнения, надежность измерения, чувствительность, воспроизводимость и валидность тестов, простота и доступность измерений, не требующих сложной аппаратуры и квалификации персонала.

КОМПЛЕКС (6 - 13 лет)		
1	Ширина плеч и Плечевая дуга, см Индекс осанки	
2	Окружность груди, см Гармоничность телосложения (индекс Эрисмана)	
3	Форма позвоночника Состояние позвоночника	
4	Форма стопы Форма стопы	
5	Проба Ромберга, сек Устойчивость статического равновесия	
6	Прыжок в длину с места, см Борьба с силой мышц ног	
7	Вес тела, кг Беспокойный показатель Кетле (гр/см)	1
8	Пульс (ЧСС) в покое, уд/мин	2
9	Систолическое и диастолическое давление крови, мм.рт.ст. Артериальное давление крови	3
10	Жизненная Емкость Легких (ЖЕЛ), мл Функциональная жизненная емкость легких (мл/кг)	4
11	Задержка дыхания (проба Тифно), сек Устойчивость к гипоксии	5
12	Тест с падающей линейкой, см Зрительно-двигательная реакция	6
13	Наклон туловища из положения стоя или сидя, см Гибкость позвоночника	7
14	Сгибания рук в упоре лежа, кол-во отжиманий за 30 или 10 сек Функциональная работоспособность мышц плечевого пояса	8
15	Сгибания туловища из положения лежа, кол-во за 30 сек Функциональная работоспособность мышц брюшного пресса	9
16	Ступенчатый тест (РМС 170) Общая физическая работоспособность (кг/кг в минуту)	10
17	Восстановление ЧСС ЧСС через минуту после ступенчатого теста (уд/мин) Тест Риды (30 прыжков за 45 сек) Адаптивность ССС (индекс Ручье-Диксона, усл.ед.)	11
	Бросание в стену и ловля мячей, кол-во пойманных из 6 попыток Координация движений (ловкость)	13
	Изменение ЧСС за время релаксации, уд/мин Способность к релаксации	14
КОМПЛЕКС (14 лет и старше)		

Рис. 1. Набор тестов и измерительных процедур при обследовании

Различия в наборе измерений и тестов продиктованы возрастной спецификой параметров и характеристик, определяющих физическое здоровье человека. Акцент сделан на показатели, характеризующие физическое развитие организма. Упрощены сложные для выполнения детьми тесты (рис. 1). В 14 лет и старше определяют показатели, характеризующие работу сердечно-сосудистой системы в покое, потенциал кардиореспираторной и нервно-мышечной систем, состоятельность адаптационных и регуляторных механизмов. Блок ввода, расчетов и выведения результатов обследования выполнен в виде программного продукта (имеющего модульную структуру), устанавливаемого на персональном компьютере. Программа снабжена: «Методическим руководством» по проведению обследований с описанием методики и последовательности проведения измерений и тестов; «Руководством пользователя» с описанием всех функций программы и операций при работе с программой; образцами «Карт

\* МГУ

обследования». Ввод информации на каждого обследованного ведется путем заполнения полей входной формы «Карта». Для уменьшения ошибок при вводе информации в модуль встроена система контроля. Персональные данные помещаются в одну из создаваемых оператором групп. Первичные и обработанные данные хранятся в базе данных в виде файлов групп.

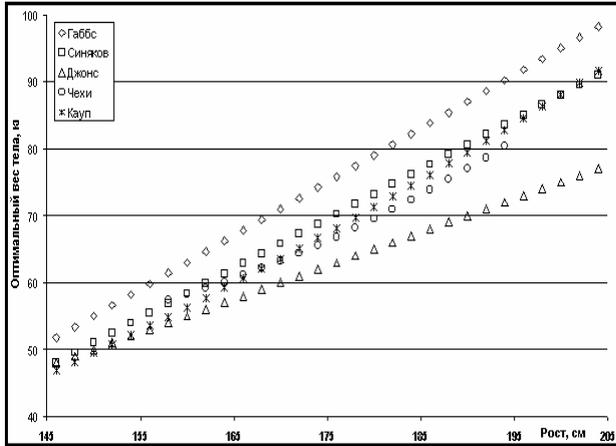


Рис. 2 Оптимальный вес для молодых мужчин в зависимости от роста (расчеты по данным разных исследователей)

Расчетный модуль состоит из функциональных блоков, работающих в определенной последовательности. При обработке результатов тестирования программа присваивает значения переменным «факт» и «идеал». Затем ведется сравнение этих переменных и таким путем рассчитываются «оценки» по каждому показателю и вычисляется интегральная оценка здоровья – индекс физического здоровья (ИФЗ). Индивидуализация и учет всех значимых факторов ведется при вычислении «идеальных» значений, а расчет «оценки» максимально упрощен и унифицирован. Разнообразие норм и их количественные отличия, варибельность градаций и способов расчета оценок, создающие сложности сопоставления результатов, продиктовали необходимость выбора адекватного критерия для каждого показателя, включенного в программу. Т.к. величины показателей здоровья человека характеризуются многофакторностью, а учет этих факторов нужен для корректной оценки, математические выражения расчета переменных «идеал» составлены с учетом значимых факторов – пол, возраст, размеры тела, соматотип и т.п. В результате для каждого обследуемого программа рассчитывает индивидуальные идеальные значения, расчеты которых для всех показателей выведены на основании аппроксимации данных, опубликованных исследователями, и массива собственных данных.

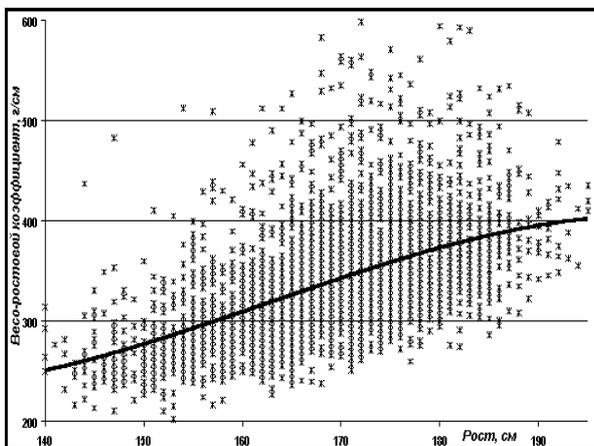


Рис. 3. Вес-ростовой показатель у 14–15-летних юношей в зависимости от роста

Для оценки соответствия массы тела антропометрическим размерам тела, в программе используется вес-ростовой коэффи-

циент (индекс Кетле) с размерностью г/см. Нет единого мнения по расчету оптимального веса. Расхождения по оптимальному весу для мужчин показаны на рис. 2. Даже в зоне среднего роста различия нормы веса составляют 2–12 кг. При анализе нормативов весо-ростового коэффициента различия оптимальных значений между вариантами расчетов достигают 20%. У человека соотношение веса тела и роста имеет нелинейный характер. Аппроксимация литературных и собственных данных показывает, что зависимость идеального значения весо-ростового коэффициента от роста описывается полиномом третьей степени. Для 20–25-летних мужчин нормального телосложения расчет идеального весо-ростового коэффициента в зависимости от роста имеет вид:  $y = -0,0004x^3 + 0,2x^2 - 30x + 1655$

На рис. 3 представлены результаты расчетов весо-ростового коэффициента у более 4 тысяч юношей школьников 16–17 лет: взаимосвязь между ростом и весо-ростовым коэффициентом имеет сложный и нелинейный характер.

Расчет значения идеального весо-ростового коэффициента по настоящей программе имеет следующий вид:

$WHI_i = BW_i * 1000 / H$ , где:  $WHI_i$  – «идеал» весо-ростового коэффициента, г/см;  $BW_i$  – идеальный вес тела, кг;  $H$  – рост, см

Сложность аппроксимации и необходимость учета возрастных особенностей телосложения потребовали деления расчета идеального веса тела ( $BW_i$ ) на 4 возрастных диапазона:

$$BW_i = \begin{cases} (a(H_N)^2 - b \times H_N + c) + d(H/H_N)^2 - d(H/H_N) & \text{при Age} < 14 \text{ и } H \leq H_N; \\ (a(H_N)^2 - b \times H_N + c) + h \times \ln(H/H_N) & \text{при Age} < 14 \text{ и } H > H_N; \\ (h(H_N)^2 - k \times H_N + m) + p(H/H_N)^2 - p(H/H_N); & 13 < \text{Age} < 19, H \leq H_N; \\ (h(H_N)^2 - k \times H_N + m) - q(H_N/H)^2 + q(H_N/H); & 13 < \text{Age} < 19 \text{ и } H > H_N; \\ 70 + p(H/H_N)^2 - p(H/H_N), & \text{при } 18 < \text{Age} < 31 \text{ и } H \leq H_N; \\ 7 - q(H_N/H)^2 + q(H_N/H), & \text{при } 18 < \text{Age} < 31 \text{ и } H > H_N; \\ (70 - r((\text{Age} - 30)/4)^2) + p(H/H_N)^2 - p(H/H_N); & \text{Age} > 30 \text{ и } H \leq H_N; \\ (70 - r((\text{Age} - 30)/4)^2) - q(H_N/H)^2 + q(H_N/H) & \text{при Age} > 30 \text{ и } H > H_N; \end{cases}$$

где:  $\text{Age}$  – возраст, лет;  $a, b, c, d, h, k, p, q, r$  – коэффициенты пропорциональности;  $H_N$  – возрастной норматив роста для мужчин, см;

$$H_N = \begin{cases} 5,4 \times \text{Age} + 83 & \text{при Age} < 14; \\ 36 \times \text{Age} - (\text{Age})^2 - 148 & \text{при } 13 < \text{Age} < 18; \\ 176 & \text{при Age} > 17. \end{cases}$$

Аналогичный подход расчета переменных «идеал» был использован для других показателей, имеющих многофакторную зависимость. Например, расчет «идеала» ЖЕЛ (в мл на кг веса тела):  $VC_{ii} = VC_i / BW_i$ , где  $VC_{ii}$  – «идеальное» значение ЖЕЛ, мл/кг;  $VC_i$  – «идеальное» абсолютное значение ЖЕЛ, мл;  $BW_i$  – «идеальный» вес тела, кг

$$VC_i = \begin{cases} (a \times (H_N)^2 - b \times H_N + f) + k \times (H/H_N)^2 - k \times (H/H_N) & \text{при Age} < 14 \text{ и } H < H_N; \\ (a \times (H_N)^2 - b \times H_N + f) - k \times (H_N/H)^2 + k \times (H_N/H) & \text{при Age} < 14 \text{ и } H \geq H_N; \\ (c \times (H_N)^2 - d \times H_N + f) + k \times (H/H_N)^2 - k \times (H/H_N); & 13 < \text{Age} < 18; H < H_N; \\ (c \times (H_N)^2 - d \times H_N + f) - k \times (H_N/H)^2 + k \times (H_N/H); & 13 < \text{Age} < 18; H \geq H_N; \\ g + k \times (H/H_N)^2 - k \times (H/H_N) & \text{при } 17 < \text{Age} < 30 \text{ и } H < H_N; \\ g - k \times (H_N/H)^2 + k \times (H_N/H) & \text{при } 17 < \text{Age} < 30 \text{ и } H \geq H_N; \\ (g + k \times (H/H_N)^2 - k \times (H/H_N)) - l \times (\text{Age} - 29)^2 - m \times (\text{Age} - 29) & \text{при Age} > 29 \text{ и } H < H_N; \\ (g - k \times (H_N/H)^2 + k \times (H_N/H)) - l \times (\text{Age} - 29)^2 - m \times (\text{Age} - 29) & \text{при Age} > 29 \text{ и } H \geq H_N \end{cases}$$

Как следует из приведенных выше выражений расчета идеальных значений показателей, учет роста осуществляется введением поправочного коэффициента в виде отношения роста обследуемого к росту среднего человека данного возраста ( $H/H_N$ ).

В основе любого из известных способов оценки показателей лежит преобразование диапазона возможных значений показателя в шкалу оценок. Использование перцентильных шкал и оценка по сигмальным отклонениям наиболее корректны и универсальны, при этом в последнем случае в качестве точки отсчета принимается среднестатистическое значение. Однако для его выявления требуется большой массив измерений репрезентативной выборки с нормальным распределением данных. Причем эти способы не годны для оценки показателей, имеющих оптимум внутри диапазона (вес тела, артериальное давление).

Другим приемом является произвольная разбивка всего диапазона значений показателя на поддиапазоны, с присвоением каждому качественных (хорошо, плохо и т.п.) или количественных (баллы, очки и т. п.) значений. Градуировка ведется по абсолютным значениям показателя или по проценту отклонения от норматива. Значение показателя, принимаемое в качестве точки отсчета, различные авторы трактуют по-разному и обозначают как среднее, нормальное, должное, оптимальное, идеальное и т. п. Разбивка на поддиапазоны ведется подчас без учета закономерностей функционирования и возрастных изменений организма. Кроме того, сложно сопоставить оценок показателей при расчете итогового уровня здоровья.

В основу расчета переменной «оценка» положена разработанная автором универсальная рейтинговая шкала (УРШ), дающая оценку от 0,1 до 6,0 баллов с градацией в 0,1 балла. Алгоритм расчета оценки конкретного показателя подбирался так, чтобы математическая функция, описывающая его изменения в зависимости от значения переменных, имела бы точки, принадлежащие нормативным значениям. Оценка в 4,0 балла присваивается фактическому значению каждого показателя здоровья при его соответствии нормативному значению или верхней границе нормы. Для большинства показателей расчет «оценки»:

$$\text{Оценка} = a \times (\text{Факт} / \text{Идеал})^2 + b \times (\text{Факт} / \text{Идеал}) + c \text{ или}$$

$$\text{Оценка} = a \times (\text{Факт} - \text{Идеал})^2 + b \times (\text{Факт} - \text{Идеал}) + c,$$

где *Оценка* – значение оценки в баллах; *Факт* – реальное значение показателя в соответствующих единицах измерения; *Идеал* – идеальное значение показателя; *a*, *b*, *c* – коэффициенты пропорциональности. Для показателей, имеющих экстремум внутри диапазона возможных значений (индекс Кеттле, АД, индекс осанки), расчет переменной «оценка» производится аналогично, но для двух условий – когда значение «факт» больше значения «идеал», и когда «факт» меньше значения «идеал». Рассчитанные оценки каждого показателя проставляются в индивидуальной выходной форме – «Профиль физического здоровья» (рис. 4), в виде значений от 0,1 до 6,0. Дополнительно для наглядности (справа от цифровых значений) эти же оценки графически отображаются на качественной шкале поддиапазонов.

ИФЗ имеет ту же размерность, что и оценки отдельных показателей здоровья. Использование УРШ для оценки ИФЗ и показателей обеспечивает сравнимость уровня здоровья у людей различного пола, возраста, социального статуса и т.п. Этот подход позволяет выявлять недостатки развития у детей или слабые стороны потенциала здоровья у взрослых. Появляется возможность отслеживать изменения уровня здоровья в динамике.

Алгоритм расчета ИФЗ представляет собой вычисление среднеарифметической «оценки» всех показателей здоровья, каждая из которых имеет свой весовой коэффициент. Так повышена значимость неудовлетворительных оценок показателей в расчете итоговой оценки ИФЗ. Пропуски при заполнении «Карты», т. е. отсутствие данных для расчета одного или ряда показателей (рис. 4, поз. 12 и 13) расцениваются программой как невыполнение теста и сопровождаются надписью «нет данных для расчета»; оценке показателя присваивается значение 0, и на «Профиле» она не выставляется, но учитывается при расчете ИФЗ. Результатирующее занижение интегральной оценки уровня здоровья тем значимее, чем больше «не выполненных тестов».

При невыполнении более трех тестов, внизу «Профиля» выводится надпись «Внимание!!! ИФЗ рассчитан по неполным данным обследования», поясняющая наличие пропусков заполнения «Карты». Модуль формирования и выведения информации программы обеспечивает вывод на монитор компьютера и на печать результатов обследования в виде индивидуальных и групповых форм. Индивидуальные данные выводятся в форме «Профиль физического здоровья» (рис 4) с паспортной частью и кратким заключением результатов обследования. Групповые данные представлены несколькими выходными формами: «Распределение по шкале ИФЗ», «Статистика отклонений», «Рейтинг по шкале ИФЗ» и др. Каждая из форм содержит цифровое и графическое отображение результатов обследования выборки (по полу, возрасту, ИФЗ) из группы, отобранной для анализа. Такой подход позволяет вести сравнительный анализ результатов обследований выборок из общей базы данных, в т.ч. и в динамике.

Эта технология, получившая название «Навигатор здоровья», прошла длительную практическую апробацию в ряде регионов страны с участием специалистов многих ЛПУ и получила

высокую оценку. Технология «Навигатор здоровья» сертифицирована Минздравом РФ, защищена рядом патентов и сертификатов Роспатента, а также включена в каталог новых диагностических и восстановительных технологий Минздрава РФ в 2003 г., предназначена для массового мониторинга и повышения физического здоровья и функциональных резервов организма практически здорового населения и, прежде всего, детей и молодежи.

ПРОФИЛЬ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ									
Фамилия И.О. - Иванов И.И.		Место работы (учебы) - ЗИГТУ		Класс (группа) - ОЭТ-13					
Дата обследования - 02.02.02		Пол - М	Возраст - 14	Вес - 55	Рост - 170	ИФЗ - 3,7			
№	Наименование	Показатели		Оценка показателей					
		Факт	Идеал	Баллы	оч. плохо	плохо	не удовл.	удовл.	хорошо
1	Вес-ростовой коэффициент, кг/м	399	369	4,2	[График]				
2	Избыток (недостаток) жира, %	8	±4	4,4	[График]				
3	Пульс (ЧСС) в покое, уд/мин	70	≤65	5,0	[График]				
4	Способность релаксации (ЧСС), уд/мин	2	≥7	5,6	[График]				
5	Артериальное давление крови, ммртст	130/100	120/80	5,4	[График]				
6	Жизненная емкость легких, мл/кг	65	≥75	2,8	[График]				
7	Устойчивость к гипоксии, с	95	≥75	6,0	[График]				
8	Адаптивность ССС, услед	9,1	≤2,8	5,8	[График]				
9	Зрительно-двигательная реакция, с/п	20	≤17	5,2	[График]				
10	Гибкость позвоночника, см	-12	≥10	0,8	[График]				
11	Координация движений, услед	2	6	2,0	[График]				
12	Мышцы плечевого пояса, раз	20	≥26	4,4	[График]				
13	Мышцы брюшного пресса, раз	22	≥25	5,6	[График]				
14	Общая работоспособность, кг/м в мин	15,1	≥16,5	4,8	[График]				
15	Потребление кислорода, мл/кг в мин	49	≥55	4,4	[График]				
16	Ударный объем крови, мл	119	≥135	5,0	[График]				
17	Минутный объем кровообращения, л	15	≥20	4,2	[График]				
18	Восстановление ЧСС, уд/мин	151	≤135	1,8	[График]				
Индекс Физического Здоровья (ИФЗ), бал		3,8	6,0	5,3	[График]				

Рис. 4. Пример «Профиля физического здоровья» для возраста 14 лет и старше

Практическое использование технологии оказывает целый ряд положительных эффектов: программное физическое тестирование человека выполняет прямой оздоровительный эффект на его организм; компьютерная оценка по 20 психофизическим показателям раскрывает сильные и слабые звенья организма на основе сравнения с возрастными медико-физиологическими эталонами; обосновываются цели индивидуального оздоровления и рекомендуемые естественно-терапевтические и физкультурные средства и методы; повышается уровень медико-гигиенических знаний населения, формируется культура здоровья и мотивация к здоровому стилю жизни; повторное обследование человека объективно отразит динамику состояния организма и создаст условия для реального управления физическим здоровьем человека и групп населения. При самых минимальных затратах, технология «Навигатор здоровья» может в кратчайшие сроки начать эксплуатироваться специалистами первичного звена здравоохранения, как самостоятельная региональная оздоровительная программа или как часть профилактических осмотров и диспансеризации населения.

УДК 312.6-056.22

ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

И.А. ПОПОВ\*

Единственно правильного определения здорового образа жизни (ЗОЖ) – нет. Здоровье людей лишь частично зависит от уровня здравоохранения и медицинского обеспечения. Укрепление здоровья требует усилий Федерального правительства, орга-

\* ГУЗ ТО «Тульский областной Центр медицинской профилактики», Тула, пр. Ленина, 97, тел. (0872) 31-24-67

нов здравоохранения, неправительственных и добровольных организаций, муниципальных властей, промышленных предприятий и средств массовой информации, самого человека. Здоровье общества надо рассматривать как ресурс национальной безопасности, средство, дающее людям жить благополучной и качественной жизнью. Здоровье – одно из основных прав человека, предпосылка социально-экономического развития, совершенствования личности и один из критериев качества жизни.

Ныне тесно увязываются понятия ЗОЖ и социально-психологической адаптации человека. Декларативно ЗОЖ стал политическим лозунгом, прибыльным внесоциальным и непрофессиональным бизнесом. Под маской ЗОЖ вовсю идет реклама и продажа лекарств от всех болезней, новых омолаживающих средств и т.д. По важнейшим показателям здоровья Россия уступает многим развитым странам: продолжительность жизни на 10 и более лет ниже, неблагоприятная демографическая ситуация, суженное воспроизводство населения. Прогнозируется низкий уровень рождаемости в стране в связи с сокращением числа лиц до 18 лет. Рождаемость не покрывает естественную убыль: в 2004 г. по России на 1000 чел. населения: рождаемость – 10,2, смертность – 16,4, естественная убыль – 6,2; в Тульской области – 7,8 рождений, 21,4 смертей, естественная убыль населения составляет 13,6, что превышает общероссийские показатели в 2 раза. В 2005 г. отрицательная динамика демографических показателей в РФ и Тульской области продолжается. За 4 месяца текущего года смертность выросла на 6,8% по отношению к этому же периоду 2004 г. Это обусловлено ростом смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и внешних причин. Несмотря на рост заболеваемости и смертности, система сотрудничества и координации деятельности общественных секторов (здравоохранения, образования, социальной защиты и др.) в решении проблем здоровья нации, остается формальной.

Реализация федеральных и областных целевых профилактических программ позволит систематизировать и активизировать профилактическую работу. Финансирование таких программ позволит создать систему профилактики заболеваний и пропаганды ЗОЖ (обучение и подготовка кадров, разработка технологичной профилактической работы, проведение социологических эпидемиологических исследований, создание компьютерных баз данных, повышение активности совместной работы со СМИ, разработка и издание методических пособий и рекомендаций, доведение их до первичного звена здравоохранения, издание научно-популярной литературы для населения, оснащение оргтехникой и т.д.). Но отсутствие финансирования областных целевых программ не позволяет решить задачи профилактики заболеваний, укрепления здоровья населения и ЗОЖ. Низкая эффективность проводимых профилактических мероприятий зависит и от отсутствия системного подхода к здоровью человека на уровне государства, несмотря на ряд Федеральных постановлений и программ. В профилактической работе важным является формирование ЗОЖ, что требует серьезного финансирования социальных программ, психогигиены и психопрофилактики, сбалансированного и рационального питания, занятий физкультурой и спортом, разработки мероприятий по снижению потребления психоактивных веществ (ПАВ) и т.д.

Проблемой для общества стали социально обусловленные болезни – алкоголизм, наркомания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, заболевания, передающиеся половым путем. Снижено качество жизни значительной части населения, наличие чрезмерные стрессовые нагрузки, снижение общего уровня культуры, что способствует распространению зависимости от ПАВ, алкоголя, табака и нездорового образа жизни. До 70% населения не занимается физкультурой, распространенность гиподинамии среди школьников достигла 80%, более 30% населения имеет дефицит веса и столько же – избыточный вес из-за нерационального питания.

Система здравоохранения ориентирована на оказание лечебной помощи, изучение и лечение болезней. Больницам выгоден больной человек (чем больше больных, тем больше бюджет и рост платных услуг), профилактика (принципы здоровья и ЗОЖ) вступает в конфликт с лечебной и фармацевтической системой. В условиях реформирования здравоохранения и обязательного медицинского страхования времени у медработников на проведение профилактических мероприятий и пропаганду ЗОЖ не остается. Работа по профилактике мало оплачивается и не престижна. Кадровая проблема в медицинской профилактике стоит очень остро не только в Тульской области, но и в России. Вся работа

держится на энтузиастах. Отсутствует подготовка специалистов по медицинской профилактике. Нуждаются в поддержке общественных организации и инициативы местных властей, которые берутся за решение программ по ЗОЖ. Надо поддерживать тот сектор бизнеса, который формирует индустрию здоровья.

Основная роль в ведении здорового образа жизни принадлежит человеку. Однако не определены ответственность и обязанности самого человека и социальных секторов и государственных структур в достижении приемлемых уровней индивидуального и общественного здоровья, что снижает эффективность профилактики. Одной из проблем является формирование личности свободного человека и культуры здоровья, повышение престижности здоровья и ответственности человека его сохранение, а государства – за здоровье каждого человека. Необходимо начать формирование ЗОЖ с конкретного человека. Но у населения России еще не сформирована потребность к укреплению здоровья, у родителей – к рождению и воспитанию здорового ребенка. Остается низкой мотивация ЗОЖ. Требуется переориентация системы здравоохранения: медработники призваны убедить людей, что необходимо позитивное отношение к своему здоровью, к самому себе. Это очень сложный и длительный процесс.

Нормативные документы по профилактике заболеваний на федеральном уровне ныне носят декларативный характер, так как не определены механизмы их реализации, контроля и принятия санкций при их нарушении: «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан»; «Концепция охраны здоровья населения Российской Федерации на период до 2005 г.», утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации № 1202-р от 31.08.2000 г. Решение Коллегии Министерства здравоохранения РФ № 5 от 15.03.2000 г. «Об итогах хода реформ и задачах по развитию здравоохранения и медицинской науки в стране на 2000–2004 годы и на период до 2010 года»; приказ МЗ РФ № 455 от 23.09.03 г. «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации».

На уровне Тульской области действует Закон Тульской области «О здравоохранении в Тульской области» № 41/1149 от 10.06.1999 г.; принято и реализуется 12 областных целевых программ; разработан и действует приказ департамента здравоохранения Тульской области от 23.01.04 г. № 8 «О мерах по выполнению приказа МЗ РФ № 455 от 23.09.03 г.». Деятельность Тульского областного центра медицинской профилактики (ТОЦМП) ведется в рамках приказа департамента здравоохранения от 23.01.04 г. № 8 «О мерах по выполнению приказа МЗ РФ № 455 от 23.09.03 г. «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации». ТОЦМП является организатором работы по профилактике заболеваний и формированию ЗОЖ населения г. Тулы и Тульской области, медицинскому обеспечению лиц, занимающихся физкультурой и спортом. Структура ТОЦМП: организационно-методический отдел с методическим кабинетом; отдел организации и координации профилактической работы ЛПУ; отдел межведомственных и внешних связей; отдел мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний; отдел социально-психологической и психотерапевтической помощи; консультативно-оздоровительный отдел; информационно-аналитический кабинет с учебной деятельностью; кабинет профилактики неинфекционных заболеваний и факторов риска; отдел санаторно-курортной помощи; отделение спортивной медицины; отделение лечебной физкультуры. Основные направления деятельности: организационные мероприятия; профилактика неинфекционных заболеваний; пропаганда ЗОЖ; создание информационного компьютерного банка данных по вопросам здоровья; профилактика зависимостей от ПАВ; выявление лиц с признаками дизадаптации, проведение адаптационных и психокоррекционных мероприятий; диспансерное наблюдение за лицами, занимающимися физкультурой и спортом.

С выходом приказов Департамента здравоохранения области № 30 от 17.03.2003 г. «О мерах по выполнению приказа МЗ РФ № 337 от 20.08.2000 г. «О дальнейшем развитии и совершенствовании спортивной медицины и лечебной физкультуры» и № 8 от 23.01.04 г. «О мерах по выполнению приказа МЗ РФ № 455 от 23.03.09 г. «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации» повысился уровень работы главных и областных специалистов Департамента здравоохранения области,

Комитетов по здравоохранению муниципальных образований, ЛПУ по вопросам медицинской профилактики, спортивной медицине. Для создания системы формирования ЗОЖ и профилактики заболеваний надо разработать Федеральную Концепцию (цель, задачи и механизм реализации), которая должна представлять систему принципов и приоритетов в сфере государственного, правового и экономического регулирования этой проблемы, план по реализации Концепции и нормативные документы, а также финансируемую целевую программу. Необходимо поддерживать работу центров медицинской профилактики и активизировать работу всех ЛПУ по вопросам медицинской профилактики, мотивации человека к сохранению здоровья, адаптации населения к современным условиям жизни и ведению ЗОЖ.

Основные проблемы медицинской профилактики: отсутствие нормативно-правовой базы; центры медицинской профилактики – это комплексные ЛПУ, по целям и задачам отличающиеся от домов санитарного просвещения. Их структура, штаты и функции не отвечают современным требованиям; отсутствие Федерального Центра медицинской профилактики; отсутствие методов формирования мотивации у населения к сохранению и укреплению здоровья, адаптации к современным условиям; не разработан системный подход к мониторингу показателей уровня здоровья и факторов риска развития неинфекционных заболеваний; нет системы экспертной оценки профилактических программ, методических пособий, рекомендаций и т.д.; неуклюжесть ЛПУ специалистами по медицинской профилактике; при декларированном приоритете медицинской профилактики остается остаточным принцип распределения финансов, материально-технического и кадрового обеспечения.

Пути решения поставленных проблем: совершенствование нормативно-правовой базы и унификация понятийного аппарата по медицинской профилактике; с учетом современных целей и задач Центров медицинской профилактики надо внести изменения в структуру, штаты, должностные инструкции. В приказ МЗ РФ № 337 от 27.08.99 г. «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения РФ» внести изменения в наименование врачебной должности – «врач по организации здравоохранения и общественному здоровью», в наименование врачебной специальности – «Организация здравоохранения и общественное здоровье», в наименование должности среднего медицинского работника – «фельдшер (медсестра) по медицинской профилактике»; совершенствование системы медицинской профилактики, определение уровней взаимодействия органов и учреждений здравоохранения и уровней разграничения их полномочий, определение функций главных и областных (городских, районных); кадровое обеспечение специалистами по медицинской профилактике, подготовка и издание для медработников и педагогов методических разработок, справочно-информационных материалов по вопросам ЗОЖ, создание информационно-аналитической базы данных по вопросам профилактики заболеваний, формированию ЗОЖ (нормативные и методические документы, программы, аргументы, цифры, факты); разработка эффективных программ по первичной и вторичной профилактике заболеваний, формированию ЗОЖ. Разработка критериев оценки эффективности этих программ; внедрение мониторинга здоровья и обеспечение раннего выявления больных; обеспечение межведомственного взаимодействия учреждений здравоохранения с органами местного самоуправления, учреждениями образования, общественными и религиозными организациями; разработка мотивации у населения к сохранению и укреплению своего здоровья и раннему выявлению заболеваний, адаптации к современным условиям жизни; увеличение финансирования и материально-технического обеспечения по медицинской профилактике. В связи с приоритетом медицинской профилактики внести изменения в приказ МЗ РФ № 377 от 15.10.99. «Об утверждении Положения об оплате труда работников здравоохранения» в части Приложения № 1, п. 3.10: «Центры медицинской профилактики относятся к 1–3 группе по оплате труда руководителей»; усиление роли научных исследований и международного сотрудничества.

Основные задачи совершенствования нормативно-правовой базы, унификации понятийного аппарата по медицинской профилактике и системы медицинской профилактики должны включать в себя подготовку следующих документов: Приказ Минздравсоцразвития РФ «О совершенствовании медицинской профилактики в органах и учреждениях здравоохранения Российской Федерации», в котором должны быть определены цели, задачи и функ-

ции по данной проблеме, механизмы взаимодействия и разграничение полномочий между различными структурами здравоохранения; Положение «О деятельности по медицинской профилактике главных специалистов Министерства здравоохранения и социального развития РФ, главных и областных специалистов органов управления здравоохранением субъектов РФ, муниципальных образований»; Положение «О деятельности по медицинской профилактике специализированных лечебно-профилактических учреждений (диспансеров)»; Положение «О деятельности по медицинской профилактике областных, городских, районных лечебно-профилактических учреждений»; Положение «О Федеральном Центре медицинской профилактики»; Положение «О территориальном (краевом, областном, окружном, городском) Центре медицинской профилактики»; Положение «О враче по организации здравоохранения и общественному здоровью Центра медицинской профилактики» (согласовать с Министерством труда); Положение «О фельдшере (медсестре) медицинской профилактики Центра медицинской профилактики»; Положение «О деятельности отделений (кабинетов) медицинской профилактики»; Положение «Об организации и работе школ здоровья»; Положение «О единой форме планирования, учета и отчетности по медицинской профилактике в учреждениях здравоохранения»; Положение «Об экспертном Совете по медицинской профилактике»; Положение «О мониторинге показателей уровня здоровья и факторов риска развития неинфекционных заболеваний»; Проект Положения «О межведомственном Совете по профилактике заболеваний при правительстве РФ (субъектов РФ)»; Проект концептуальных направлений по межведомственному взаимодействию по вопросам профилактики заболеваний и формированию ЗОЖ; Проект концептуальных направлений работы здравоохранения со СМИ; Глоссарий по терминам, используемым в работе по медицинской профилактике.

Решение этих задач обеспечит реальную профилактику заболеваний и формирование ЗОЖ народов России.

УДК 574.41.5.001.25

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ: ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

О.Д. ДОРОНИНА, А.Б. ЛЕВИЦКАЯ, Д.Б. НИКИТЮК\*

Выживание человечества обусловлено состоянием биосферы, которая сложилась в результате эволюции живой материи на Земле. Будущее человечества связано с сохранением на Земле условий, пригодных для жизни. Экосистемы находятся в состоянии непрерывной трансформации, вызванной колоссальной антропогенной нагрузкой в результате роста промышленного производства. Это сопровождается спадом показателей здоровья, дизадаптацией, ограничением социально-экономического развития общества. Мир оказался в положении, когда эпидемии бесконтрольно распространяются, но на этот раз в результате глобализации – с беспрецедентной скоростью. И все это – на фоне пороговых стрессовых нагрузок, ослабления иммунного статуса, разбалансированного питания.

Масса микроорганизмов определяет газовый состав атмосферы, плодородие почвы, формирует полезные ископаемые, участвует в пищевом цикле, они же утилизируют и обезвреживают загрязняющие планету вещества. На Земле существует около 100000 видов бактерий, 270 000 видов грибов, множество вирусов и простейших. Лишь десятая часть процента микроорганизмов является безвредной, но наносит огромный ущерб человечеству. Появление новых вирусов или новых штаммов микроорганизмов обусловлено изменениями природной среды. Путем манипулирования молекулами ДНК и РНК человек произвольно меняет наследственность – бактерий, растений, животных и самого человека, что обеспечивает прогресс биотехнологии и биоинженерии, революционные прорывы в медицине (генная

\* ГУ НИИ питания РАМН

терапия) и сельском хозяйстве (трансгенные растения и животные) [7]. Появилось осознание проблем, связанных с биобезопасностью, биологическим терроризмом и моральными аспектами.

Экологические, медицинские, социальные, экономические и этические проблемы, связанные с биотехнологией, поднимают дебаты в обществе на уровень дебатов вокруг ядерных технологий [4]. Биобезопасность означает предотвращение ущерба и достижение защищенности человека, общества и государства от биологических угроз. Урбанизация, ухудшение социально-экологических условий жизни, изменения в технологии приготовления, хранения и транспортировки пищевых продуктов, миграционные процессы и международная торговля способствуют появлению новых и распространению известных возбудителей болезней [6]. В борьбе между человеком и патогенными микроорганизмами неуспешная бдительность – цена выживания.

В начале развития международного сотрудничества по проблемам окружающей человека среды основное внимание уделялось лишь биофизическому состоянию среды – деградации земель, загрязнению вод, утрате лесов и живой природы. Человек рассматривался лишь как разрушающий фактор, вызывающий деградацию окружающей среды. Не оценивалось, что не только человек воздействует на окружающую среду, но и она влияет на человека, его здоровье. Новые подходы к оценке состояния окружающей среды имеют в основе причинно-следственные связи во взаимоотношениях между человеком и природой.

Человечеству грозит череда биокатастроф, связанных с перенаселенностью ряда регионов земного шара, развитыми транспортными связями, неблагоприятной экологической обстановкой. Деятельность международного сообщества в области биобезопасности эволюционировала от одномоментных действий, направленных на решение какой-либо конкретной проблемы до разработки комплекса мероприятий, предусматривающих одновременно превентивные и компенсационные меры [4].

По оценке [6], на рубеже XX и XXI веков на первый план выдвинулись две проблемы в аспекте биобезопасности: первая проблема связана с опасным ростом инфекционной заболеваемости населения и ухудшением демографических показателей; вторая – с опасностью распространения искусственно модифицированных микроорганизмов в связи с развитием биотехнологии, генной инженерии и угрозой биопреступлений. До сих пор человечество не имеет надежной защиты от безвредных вирусов, бактерий, микроскопических простейших и других патогенных и условно-патогенных биологических агентов. Микроорганизмы быстро размножаются, мутируют и адаптируются к новым условиям. По данным ВОЗ [12], в мире около 70% регистрируемых ежегодно болезней являются инфекционными. Из 51 млн. человек, ежегодно умирающих от болезней, смертность от инфекций составляет 16 млн. человек. В России ежегодно регистрируется до 35 млн. случаев инфекционных заболеваний.

Инфекции угрожают здоровью населения России; за последние 10 лет имеется рост заболеваемости почти всеми известными инфекционными и паразитарными болезнями, появилось 20 новых инфекций. Санитарно-эпидемиологическому благополучию постоянно угрожают 5–6 особо опасных инфекций из-за активизации энзоотий или экологических катастроф на территории РФ, а также около 10 экзотических инфекций, которые могут быть завезены из-за рубежа [1].

ВИЧ-инфекция распространилась в масштабах, угрожающих безопасности всего мира. По данным ВОЗ, число умерших от СПИДа достигло 16 млн. человек, а вирусом ВИЧ с момента начала эпидемии инфицировано более 60 млн. По мировой статистике, 40 млн. человек стали вирусносителями. Борьба с распространением ВИЧ-инфекции становится государственной проблемой [6]. Основной причиной смертности остается туберкулез. У 8 млн. человек ежегодно развивается активная форма туберкулеза, и каждые 15 с в мире кто-то умирает от этого заболевания [8]. В России на долю инфекционных заболеваний приходится около 6% от общего уровня заболеваемости, но именно с этим эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ связывают опасность выхода ситуации из-под контроля и взрыва роста заболеваемости [4]. Предполагаемые масштабы пандемии гриппа позволяют делать прогнозы, согласно которым ресурсы системы здравоохранения и служб Госсанэпиднадзора недостаточно для сдерживания эпидемии.

Вторая угроза в аспекте биобезопасности исходит от успехов генной инженерии и биотехнологии, которые становятся ключевым элементом медико-биологической надежности и

безопасности общества, определяя способность защититься от угрозы биологических агрессий. Большие проблемы могут возникнуть в результате работ по воздействию на геном бактерий. Генетически модифицированные организмы (ГМО) могут стать возбудителями эпидемий из-за непредсказуемости эпидемиологических и экологических последствий при их попадании во внешнюю среду. Опасны ГМО, которые используются для приготовления вакцин, лекарств, витаминов, ферментов, пищевых продуктов и др. Угрозу здоровью людей представляют чрезвычайные биосоциальные ситуации из-за аварийных сбоях на биотехнологических производствах, при бесконтрольной утечке биоматериала и выбросе биоактивных веществ в окружающую среду в процессе микробиологического синтеза [1, 2, 5].

Потенциальную угрозу национальной безопасности представляет использование террористами природных или искусственно созданных (генно-инженерных или трансгенных) биологических агентов (бактерий, вирусов, токсинов) для поражения людей, животных и растений с целью подрыва экономики, вывода из строя воинских подразделений, провоцирования паники в обществе. Инфекционные агенты, рассматриваемые в качестве средств биотерроризма, имеют природное происхождение. Именно поэтому анализ природных эпидемических вспышек особо опасных заболеваний представляет стратегический интерес.

Начиная с 40-х годов XX века биологическое оружие стали активно разрабатывать в США. Когда стало известно, что США, Англия и другие страны располагают биологическим оружием, Генеральная ассамблея ООН приняла конвенцию о запрещении биологического оружия. Несмотря на то, что эта конвенция вступила в действие в 1975 году, до сих пор она еще не подписана всеми странами. Прошло более четверти века, однако контроль соблюдения конвенции практически отсутствует. Специалисты в области атомного оружия признают, что биологическое оружие иногда может быть сильнее атомного оружия.

Достижения биотехнологии нельзя использовать бесконтрольно, т.к. помимо позитивного значения для социально-экономического развития, генная инженерия несет в себе опасность. Одним из подходов к решению проблем безопасного использования биотехнологий и генной инженерии является принятие в рамках Конвенции ООН [9, 14] Картахенского протокола по биологической безопасности (январь 2000 года) [11], подготовка которого велась при руководстве со стороны ЮНЕП. Картахенский протокол обеспечивает платформу для разработки режима регулирования биотехнологий, который может гарантировать, что биологическое разнообразие планеты, включая здоровье человека, будет безопасно сосуществовать с этой специфической технологией. Значение для управления рисками, вызванными применением ГМО, имеет научный анализ. На международном уровне достигнуты договоренности по вопросу возможного риска, связанного с международной торговлей ГМО, а также их случайным распространением. Каждой стране надо принять решения, касающиеся импорта и экспорта продуктов, содержащих трансгенные организмы, или продуктов, полученных на их основе, а также их использования [4]. В 1992 году на Конференции ООН по окружающей среде и развитию был принят «принцип принятия мер предосторожности» [14], декларирующий необходимость учета потенциального и будущего ущерба. Именно в этом контексте следует рассматривать принцип 15 Рио-де-Жанейрской декларации (Рио-де-Жанейро, 1992), который гласит: «В целях защиты окружающей среды государства в соответствии со своими возможностями широко применяют принцип принятия мер предосторожности. Когда существует угроза серьезного или необратимого ущерба, отсутствие понимания не может быть причиной для отсрочки принятия экономически эффективных мер по предупреждению ухудшения состояния окружающей среды». Этот принцип обеспечивает в системе ООН основу для принятия мер по охране окружающей среды и здоровья человека и получил отражение в международных конвенциях и соглашениях, включая Монреальский протокол по веществам, разрушающим озоновый слой, Конвенцию об изменении климата, Конвенцию о биологическом разнообразии, Конвенцию по стойким органическим загрязнителям, Картахенский протокол по биобезопасности. Отсутствие общепризнанного правового определения этого принципа придает такому подходу элемент относительности: в рамках законодательства трудно оперировать с неопределенностями. Использование «принципа принятия мер предосторожности» не всегда эффективно, т.к. страны по-

разному оценивают риски и научную неопределенность в данной области. Надо разграничивать «принцип предосторожности», позволяющий решать проблему неопределенности, и «принцип предупреждения», применяемый, когда риск и ущерб вполне определены. Предосторожность предполагает принятие обязательств в плане поведения и получения результатов путем запрещения деятельности, которая оказывает отрицательное воздействие на среду и может оказать такое воздействие в будущем.

Способность общества противостоять внешним воздействиям отстает от быстрых изменений качества окружающей среды, основным индикатором которого может служить уязвимость человека, которой, по оценке ЮНЕП, отведено центральное место при выработке мер для избежания последствий. Подходы к снижению уязвимости человека можно разделить на превентивные и профилактические мероприятия и помощь наименее защищенным социальным группам. Для этого нужны стандарты и нормы контроля качества окружающей среды и развитие международного права в этой области. Становится важной потребность поменять стереотипы деятельности человека по отношению к окружающему миру. У нас в стране отсутствуют мониторинг и общепринятая система оценки уровня биобезопасности. Нужна разработка концепции биобезопасности России, особенно ее промышленной составляющей и реализации мер по наращиванию защитного биопотенциала страны. Должны быть вынесены меры политического, правового, научного, экономического, медицинского, оперативного, информационного, прогностического и образовательного характера: создание государственной системы биобезопасности страны и эффективных экономических механизмов ее обеспечения для поддержания уровня фундаментальной прикладной науки; охрана и защита территории России от заноса инфекций и предупреждение биотерроризма; обеспечение запасов вакцин, средств дезинфекции и лекарственных препаратов для ликвидации эпидемий; совершенствование законодательной базы; обеспечение контроля соблюдения международных договорных обязательств и участие в программах нераспространения оружия массового уничтожения и борьбы с биотерроризмом; повышение информированности населения страны; развитие системы образования и просвещения.

Литература

1. Волков В.А. и др. // Молек. Мед.-на.– 2004.–№ 4.– С.32–37.
2. Воробьев А.А.// Вестник РАМН.– 2002.– № 10.– С. 9–13.
3. Воробьев А.А. // Молек. мед.-на.– 2004.– № 3.– С. 15–19.
4. Доронина О.Д.и др. От Стокгольма до Йоханнесбурга.– М., 2005.– 247 с.
5. Евстигнеев В.И // Молек. мед.-на.– 2004.– № 4.– С.56–58.
6. Покровский В.И // Вестник РАМН.– 2002.– С.7–9.
7. Спиринов А.С. // Вестник РАМН.– 2002.– № 10.– С. 12–14.
8. Шевченко Ю.Л. // Вестник РАМН.– 2002.– С. 3–6.
9. Convention on Biological Diversity.– UNEP/CBD Secretariat, Geneva, 2001.
- 10 Documents of the First Global Ministerial Environment Forum (the 6 Special Session of Governing Council of United Nations Environmental Programme).– UNEP, Malmo.– Sweden, 2000.
11. Documents of the Global Ministerial Environment Forum (the 7 Special Session of Governing Council of United Nations Environmental Programme).– UNEP, Cartagena, 2002.
- 12 Health and Environment in Sustainable Development: Five Years After the Earth Summit.– WHO, Geneva, 1997.
- 13 Plan of Implementation of the World Summit on Sustainable Development. UN.– Johannesburg, 2002.
14. Report of United Nations Conference on Environment and Development (Rio de Janeiro, 1992).– UN, New York, 1993.

MODERN APPROACHES TO BIOLOGICAL SECURITY: DOMESTIC AND FOREIGN EXPERIENCE

O.D. DORONINA, A.B. LEVITSKAYA, D.B. NIKITYUK

Summary

This article is a review of modern domestic and foreign approaches to biological security. Priority measures are validated to construct a reliable system of biodefense in Russia

Key words: biological security, biodefense

УДК 616-083

ГИГИЕНА – ОСНОВНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ДИСЦИПЛИНА, ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА СОХРАНЕНИЕ И УЛУЧШЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

А. ЦХОВРЕБОВ\*

28 февраля 2005 г. исполняется 10 лет, как Северо-Осетинский государственный медицинский институт преобразован в медицинскую академию, где были открыты о медико-профилактический и фармацевтический факультеты, а затем – факультет высшего сестринского образования.

Термин «гигиена» происходит от греческого слова *hygieinos* – целебный, приносящий здоровье. Происхождение его связывают также с именем мифической богини здоровья Гигиен, дочери бога врачевания Асклепия (в римской мифологии – Эскулап), которая изображалась в виде девушки, держащей в руках чашу, обвитую змеей. У древних греков змея олицетворяла символ мудрости, она выпивала яд из чаши жизни и обезвреживала ее. Чаша со змеей сохранилась до сих пор как эмблема медицины.

Основной задачей гигиены является изучение влияния окружающей среды на здоровье и трудоспособность населения, а также разработка оздоровительных мероприятий. При этом под внешней средой следует понимать весь комплекс природных, социальных, бытовых, производственных и иных факторов. Другой задачей гигиены является разработка средств и способов, направленных на повышение сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, на улучшение состояния здоровья и физического развития, повышение работоспособности и ускорение восстановительных процессов после нагрузок. Этому способствуют рациональное питание, физические упражнения, закаливание, правильно организованный режим труда и отдыха, соблюдение правил личной гигиены. В вопросах изучения влияния факторов внешней среды на здоровье человека гигиена тесно взаимодействует с экологической наукой, а точнее экологией человека, изучающей общие законы взаимодействия биосферы и антропосистемы человечества, его групп (популяций) и индивидуумов, влияние природной сферы на человека и группы людей.

Экология занимается изучением «природного дома», живущих в нем организмов (в т.ч. и человека) и процессов, делающих этот «дом» пригодным для жизни. Из формулировки понятия «гигиена» и «экология человека» ясно, что эти науки изучают одни и те же явления: влияние факторов среды на человека и их воздействие на формирование здоровья населения (рис.).



Рис. Факторы, формирующие здоровье населения

Гигиеническая наука выделяет: *наследственные* (генетически обусловленные факторы, формирующие наследственные заболевания – гемофилию, дальтонизм, атасию, альбинизм, ювенильную миопатию, алкаптоурию и др.); *эндемические* (обусловленные биогеохимическими особенностями местности, приводящие к возникновению эндемических заболеваний: флюороз, кариез зубов, эндемический зоб, уролитиаз, стронциевый и молибденовый рахит и др.); *природно-климатические* (характер-

ные для определенных климатических зон, вызывающие рост простудных заболеваний в зоне холодного климата и кожных заболеваний в условиях жаркого климата); *эпидемиологические* (региональные особенности местности, приводящие к возникновению природно-очаговых инфекций (гепатит, холера и др.); *профессиональные* (факторы производственного процесса, способные привести к развитию профессиональных заболеваний); *социальные* (питание, образ жизни, социальное благополучие); *психоземotionalные* (обусловленные воздействием на человека экстремальных ситуаций: стихийных бедствий, аварий и катастроф, военных действий, террористических актов, а других стрессовых ситуаций, если они по своей характеристике не могут быть отнесены к другим факторам, формирующим здоровье, например к профессиональным) и *экологические*. Последние, по данным ВОЗ, формируют до 25% патологии человека, а в ряде стран и регионов этих стран процент экологически обусловленных заболеваний может быть и выше.

Необходимо отметить, что заболевания, связанные с экологией, т.е. обусловленные определенными параметрами окружающей среды, могут быть представлены двумя группами. К первой относятся *экологически обусловленные заболевания* человека, возникающие в результате воздействия экологической составляющей в качестве этиологии заболевания. К ним относятся эндемические заболевания; природно-очаговые инфекции; заболевания, обусловленные радиационным воздействием (лейкоз, злокачественные новообразования); острые и хронические отравления химическими выбросами; злокачественные новообразования, обусловленные загрязнением канцерогенами; заболевания, обусловленные воздействием биологических факторов, в т.ч. лейкозы вирусного происхождения. Вторую группу составляют наиболее многочисленные *экологически зависимые заболевания* неспецифического характера, возникающие на фоне измененной внешней среды. При этом экологические причины выступают в качестве пусковых механизмов патогенетических механизмов. Это – рост общей и детской заболеваемости; рост числа случаев ряда нозологических форм, прямо не связанных с экофакторами, но обусловленных снижением сопротивляемости организма под их воздействием; рост частоты патологий беременности, частоты нарушений внутриутробного развития плода и др. (рис. 2).

Истоки гигиены относятся к глубокой древности. Уже у народов Древней Греции, Рима, Египта, Индии, Китая наблюдались первые попытки создания здоровых условий жизни. Это выражалось в различных мероприятиях, касающихся образа жизни, питания, предупреждения заразных заболеваний и борьбы с ними, физической культуры и т.д. Наибольшего развития гигиена достигла в Древней Греции. Первое обобщение накопленных эмпирических гигиенических знаний сделано основоположником античной медицины Гиппократом. В трактате «О воздухах, водах и местностях» Гиппократ дает систематическое описание природных условий, показывает их влияние на здоровье и указывает на значение санитарных мероприятий в предупреждении болезней. Древнегреческие философы Платон и Аристотель (384–322 до н.э.) развили идею Гиппократа о влиянии внешней среды на здоровье людей. Поэтому в Греции, где вначале обращали главное внимание на индивидуальную гигиену и спартанское воспитание, основанное на физической тренировке, гимнастических играх, закаливании, стали проводить общественные санитарные мероприятия в области водоснабжения, питания, удаления городских нечистот и т.д. Наследниками культурных богатств греков являлись римляне. Гордостью Древнего Рима были крупные водопроводы, купальни и бани, но этими благами пользовались далеко не все граждане, так как вода облагалась большим налогом. Памятником городского благоустройства древних дошла до нас система канализации (с использованием нечистот для удобрения садов и полей). Период Средних веков (конец V–XIV вв.) характеризуется полным упадком личной и общественной гигиены. Войны и низкий культурный и материальный уровень населения служили благоприятной почвой для развития эпидемий. Вспышки оспы, холеры, тифов, массовое распространение проказы, кожных, венерических и глазных болезней были характерным явлением для того времени. Пандемия чумы в XIV в., известная под названием «черной смерти», унесла около 25 млн. человек. Однако многие средневековые врачи высказывали ценные мысли в отношении гигиены. Мировую известность получил «Канон медицины» выдающегося таджикского врача и философа Абу Али Ибн Сины (Авиценны), изданное в XI в.

Эпоха Возрождения (XV–XVI вв.) характеризуется оживлением интереса к гигиене. Более интенсивно гигиена стала развиваться в XVII–XVIII столетиях, особенно в XIX в. Поводом к этому послужили рост крупных промышленных городов и сосредоточение на их территории рабочих, не обеспеченных материально, живущих в антисанитарных условиях, из-за чего намного возросла опасность эпидемий. Отчетственная гигиена развивалась самостоятельно. Например, общественный водопровод в Новгороде существовал в XI в., мощение улиц в Пскове производилось в XII в., тогда как в Западной Европе эти мероприятия были осуществлены на 300 лет позднее.

Формирование гигиены как самостоятельной науки началось во второй половине XIX в. Большую роль в этом сыграла пропаганда идей профилактической медицины крупнейшими представителями русской науки, литературы, педагогики и клинической медицины, выражавшими прогрессивные взгляды (М.В.Ломоносов, В.Г.Белинский, Н.А.Добролюбов, К.Д.Ушинский, Д.И.Писарев, М.Я.Мудров, Г.А.Захарьин и др.). Первая кафедра гигиены в России организована в 1871 г. в Военно-медицинской академии в Петербурге А.П.Доброславиным (1842–1889). Он создал первый русский учебник по гигиене и журнал «Здоровье», первую гигиеническую экспериментальную лабораторию и заложил фундамент, на котором стала строиться отечественная гигиена. А. П. Доброславин был одним из организаторов Русского общества по охране народного здоровья и женского врачебного образования в России. В 1882 г. была создана кафедра гигиены в Московском университете и ее возглавил Ф.Ф.Эрисман (1842–1915). Переехав из Швейцарии в Россию, Ф.Ф.Эрисман стал ее патриотом и внес большой вклад в гигиеническую науку и санитарную практику. Его учебники долго служили источником гигиенических знаний для врачей. Известностью пользуются оригинальные труды Ф.Ф.Эрисмана по школьной, профессиональной гигиене и в области гигиены питания.

Экология, подобно многим другим областям знаний, зародилась и развивалась вместе с человечеством. Древние цивилизации Китая, Месопотамии и Египта накопили множество сведений о растениях, животных, о взаимодействиях между ними, о влиянии человека на природу. Гиппократом были выдвинуты идеи о влиянии среды на здоровье человека. Аристотель классифицирует животных по образу жизни и способу питания, описывает поведение животных с учетом зависимости от климатических и ландшафтных особенностей среды обитания. Французский натуралист Ж. Бюффон (1707–1788) в своем многотомном труде «Естественная история» высказал мысли о единстве животного и растительного мира и их связи с естественной средой обитания, а Карл Линней (1707–1778) признал влияние условий жизни на многообразие животного и растительного мира.

Однако «крещение» экологии как науки произошло в 1866 г., когда вышла в свет книга немецкого биолога Эрнста Геккеля «Общая морфология организмов», в которой впервые прозвучало определение экологии как «общей науки об отношении организмов к окружающей среде, куда мы относим все «условия существования» в широком смысле этого слова». Он дал такое определение экологической науке: «*Экология* – это познание экономики природы, одновременное исследование взаимоотношений всего живого с органическими и неорганическими компонентами среды, включая непременно неантагонистические и антагонистические взаимоотношения животных и растений, конкурирующих друг с другом... Экология – наука, изучающая все сложности взаимосвязи и взаимоотношения в природе, рассматриваемые Ч. Дарвиным как условия борьбы за существование».

Параллельно с Геккелем понятие экологии и ее составляющих было дополнено многими учеными: К.Мебиусом, внесшим понятие «биоценоз»; Д.Гриннелом, обосновавшим понятие «экологическая ниша» (1928); В.Н.Сукачевым, который ввел термин «биогеоценоз»; А.Тенсли, сформулировавшим понятие «экологическая система» (1935); В. И. Вернадским, обосновавшим ряд экологических понятий в книге «Биосфера» (1926), монографии «Химическое строение биосферы Земли и ее окружения».

Однако долгое время термин «экология» употреблялся только сравнительно узким кругом биологов. Крутой перелом произошел в 60–70 гг. XX столетия, когда антропогенные изменения окружающей среды приобрели такие размеры, что человек сам становится их жертвой. В июне 1972 г. Организация Объединенных Наций провела в Стокгольме международное совещание по окружающей среде, на котором обсуждались аспекты эко-

гических проблем, и впервые был четко поставлен вопрос об экологии человека. С этого момента началось бурное развитие «экологии» как науки и «экологии человека». Фактически понятие *экология человека* возникло практически одновременно с классической экологией (биоэкологией). Впервые этот термин был использован в 1921 г. американскими социологами Парком и Е. Берджесом при рассмотрении теории поведения населения в городской среде. В нашей стране в 1974 г. понятие «экология человека» было впервые вынесено на обложку сборника «Теория и методика географических аспектов и экология человека», подготовленного Институтом географии АН и Институтом морфологии человека АМН к одноименной конференции. В 1987 г. Президиум АН принял решение о разработке программы биосферных и экологических исследований. В.П. Казначеевым было сформулировано одно из определений: «*Экология человека* – это комплексное научное и научно-практическое направление исследований взаимодействия народонаселения (популяций) с окружающей социальной и природной средой. Оно изучает социальные и природные закономерности взаимодействия человека и человечества в целом с окружающей космопланетарной средой, проблемы развития народонаселения, сохранения его здоровья и работоспособности, совершенствования физических и психических возможностей человека». Гигиена устанавливает природу факторов, составляющих окружающую среду, сущность их действия на организм, определяет, в чем заключается положительное влияние и границы отрицательного действия, вырабатывает гигиенические нормы и предложения по устранению или ослаблению действия вредных факторов и использованию полезных. Постоянно возрастающая техногенная и информационная нагрузка предъявляет организму человека все более высокие требования и ставит перед гигиеной сложные задачи по укреплению здоровья. Все чаще вопросы гигиены решаются в контексте экологических проблем. Вредное влияние промышленных загрязнений на здоровье достигло опасной черты и в определенной степени объединило цели и задачи, которые решаются гигиеной и экологией человека.

УДК 616.006-01

ФАЗАТОН МОЗГА И ГОМЕОСТАЗ У ЛЮДЕЙ С ЭФФЕКТОМ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ЗРЕНИЯ.

В.М. ЕСЬКОВ, Ю.Г. БУРЫКИН\*

Последние годы усилиями физиологов, психологов и медиков получены новые данные о состоянии функций организма человека, который демонстрирует эффекты прямого видения (без участия органов зрения). Группой академика Н.П. Бехтерева (Санкт-Петербург) получены новые электрофизиологические данные о состоянии и изменениях в показателях электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и вызванных потенциалов структур головного мозга [1]. Эта проблема имеет практический интерес в связи с попытками В.М. Бронникова [2] использовать разрабатываемые им методики для массового применения в обучении альтернативному видению слабо видящих и слепых лиц. Целесообразность подобных действий диктуется не только перспективами обучения чтению текстов лиц, но и ориентироваться в пространстве. Именно последняя задача связана с возможностями трехмерной локации предметов, их формы, размеров, цвета и пр., которые зрячие в полной мере получают с использованием зрения.

Для научной оценки физиологических процессов, происходящих в организме испытуемых, демонстрирующих альтернативное зрение, уже используются различные физиологические, электрофизиологические и биофизические методики [1, 2]. При этом ставится задача объективной оценки состояния функций организма в целях понимания механизмов протекающих процессов. Не вызывает сомнений тот факт, что лица, обладающие экстрасенсорными возможностями, вполне могут производить своеобразную локацию и внутренних органов как своих индукторов, так и других людей, с которыми они вступают в контакт.

Сообщения о подобных возможностях отдельных людей уже поступают, и возникает проблема оценки механизмов подобных эффектов, возможности такого тестирования и его использования на практике. Если определенный процент людей обладает возможностью демонстрировать эффекты альтернативного зрения (у нас – 10–15% от всех у испытуемых), то какая-то часть из них должна обладать и способностью диагностировать патологию внутренних органов человека посредством биолокации. Причем этот процесс имеет вполне определенные материальные носители информации, о которых мы скажем ниже.

Представляем некоторые данные о связи эффектов альтернативного зрения с особым состоянием фазатона мозга (ФМ) человека. ФМ можно контролировать по 12 кластерам, представленным в наших предыдущих публикациях. Мы предполагаем, что лица с альтернативным зрением должны иметь и особое состояние ФМ [3–6], с преобладанием физического состояния над тоническим. Последнее соответствует на фазовой плоскости переходу к краю области N или попаданию в зону F (рис. из [5]).

**Объект и методы исследований.** Работы велись первоначально в Донецком государственном университете, в ряде других учреждений и в Сургутском госуниверситете в лаборатории биокibernетики и биофизики сложных систем. При работах пар «реципиент – индуктор» использовались методики с применением гипноза и без такового, путем вербального общения. Всего обследовано 12 человек, обладающих уникальными способностями альтернативного зрения. Наиболее явные результаты были получены у троих. Именно они оценивались по методикам идентификации степени риска возникновения эпилепсии или состояния, подобных этому заболеванию, а также на предмет диагностики показателей нейровегетативного системного комплекса. Оценивались показатели симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы (СИМ и ПАР соответственно).

Испытуемым закрывались глаза маской из черной плотной светонепроницаемой ткани. После чего предлагалось выполнение задания на идентификацию или картонных карточек с изображением двухмерных предметов, или задания по идентификации формы и цвета трехмерных структур (куб, пирамида, шар), или идентификации местоположения и числа людей, присутствующих в этом (но за ширмой) или в другом помещении. Во время исследований вели запись ЭЭГ с помощью электроэнцефалографа «Энцефалан – 131» НПКФ «Медиком» г. Таганрог, а также применяли датчики (инфракрасные) пульса с последующей обработкой кардиоинтервалов (с помощью специальных программ расчета показателей индекса Баевского, СИМ и ПАР). Мониторинг вели до испытаний, во время испытаний и после. При ЭЭГ диагностике эпилепсии регистрация биопотенциалов проводилась в покое при закрытых глазах, при фотостимуляции с частотой 3, 5, 10, 15 Гц, гипервентиляции в течение 3 минут.

**Результаты,** полученные за 40 лет исследований несут объективный и научный характер. Это базируется на эффектах повторяемости, прогнозируемости, воспроизводимости и формальном описании в рамках теории ФМ и компартментно-кластерного подхода (ККП) [3–6]. У всех испытуемых регистрировали  $\alpha$ -ритм с амплитудой до 80 мкВ с индексом до 70% и частотой 9,3 Гц. При отчетливом зрительно наблюдательная нечеткая модуляция по амплитуде. Открывание глаз (и снятие повязки при этом) приводило к депрессии  $\alpha$ -ритма. Но он восстанавливался при закрытии глаз. Опыты с фотостимуляцией показали, что на частоте 3 Гц наблюдается слабоявленная реакция усвоения световых вспышек на 3-й и 4-й гармониках чаще справа в затылочной, центральной и теменной областях. Световые стимулы 5, 10, 15 Гц таких реакций не давали (активность, близкая к фоновой).

Провокационная проба с гипервентиляцией иногда вела к появлению острых волн с ростом амплитуды  $\alpha$ -ритма до 120 мкВ. Клинический индекс риска при диагностике степени риска возникновения эпилепсии у испытуемых составил около 15 единиц, что говорит о почти нулевой степени риска эпилепсии. Однако у ряда испытуемых возбуждение достигло критических значений, сопровождающихся возникновением судорог и произвольных движений. Одновременно у всех испытуемых было повышение показателей СИМ, изменялась частота дыхания и сердцебиения (рост на 42–64 % от исходного). Повышался и индекс Баевского.

Испытуемых с выраженными способностями к эффектам биоуправления было 4 человека, поэтому говорить о статистических результатах не приходится. Однако эти эффекты были

\* Сургутский государственный университет

повторяемы и воспроизводимы, поэтому можно говорить о возможности набора статистических данных по малой выборке, но при многократных повторениях испытаний с одними и теми же испытуемыми. Поскольку именно эта сторона вопроса вызывает наибольшие дискуссии и недоверие (единичные случаи реципиентов с хорошими эффектами биоуправления и биолокации), то следует сказать несколько слов о нашей позиции в этом вопросе.

Сотрудники лаборатории биокibernетики и биофизики сложных систем при Сургутском госуниверситете действуют в рамках научного подхода, изучают явления и процессы, которые носят повторяющийся характер по независимым от экспериментатора причинам или воспроизводимы и могут быть спрогнозированы. Можно предсказать поведение реципиентов, если знаем условия проведения опытов, и говорить о построении теории этих процессов в рамках теории информации, ФМ и ККП, хотя возможны иные подходы к объяснению этих процессов.

Для получения наибольшего эффекта в выявлении и изучении процессов биоуправления (воспроизведения моторных актов реципиентом при управляющих воздействиях со стороны индуктора) необходимы особые состояния и индуктора, и реципиента, которые определяем как крайне фазическое состояние. В рамках фазатонной теории мозга это состояние индуктора и особенно реципиента представляется областью в фазовом пространстве на границе аттрактора норма (рис. в [5]) – N или даже с переходом в патологическую область F (это наблюдалось для испытуемых А.Б. и М.В.). Препараты, регулирующие положение вектора состояния организма человека на фазовой плоскости в областях T, N или F, влияют на состояние реципиента и индуктора. Эти эффекты (биоуправления и альтернативного зрения) зависят от дозы а фармпрепаратов (феназепам, ЮМЕКС, нифедипин).

Есть различия в модальности по воспроизведению эффектов биоуправления и альтернативного зрения. В ряде случаев регистрировались лица с высокими показателями биоуправления, но с не очень высокими результатами по альтернативному зрению. Однако эти эффекты можно объяснить различиями скорости обучения воспроизводимости биоуправления или альтернативного зрения. Могут быть различия и в степени мотивации, когда незрячим лицам интересно быстрее научиться читать слова и тексты, чем участвовать в опытах по биоуправлению. Тогда они неохотно демонстрируют эффекты биоуправления.

Согласно 2-й теореме Шеннона возможно восприятие слабых сигналов (значительно ниже уровня других стимулов) при условии увеличения числа датчиков (сенсоров). Если у реципиентов могут синергично настраиваться на восприятие слабых сигналов все нервные окончания и рецепторы, то можно предположить и восприятие слабых биотоков не только в эфферентных нервах индуктора, но и в сетевых системах мозга, ответственных за моторику. В рамках этого подхода ищем материальные носители в системах с биоуправлением. Причем эти поиски ведем в двух направлениях, связанных с изменением психофизиологических состояний реципиентов и индукторов (создание условий, усиливающих/ослабляющих эффекты). Еще пытаемся выяснить возможные физические агенты (путем создания помех, например). Оба подхода должны обеспечить идентификацию механизмов восприятия и переработки информации при условии, что генерация самих сигналов ведется на уровнях значительно ниже пороговых, характерных для отдельных сенсоров.

Ныне доказано существование эффектов биоуправления моторными актами в системах «индуктор – реципиент». Эти эффекты требуют тренировок, приводящих к выработке навыков у лиц с фазическим состоянием в системах регуляции ФМ [3–6]. Тестирование же реципиентов по показателям ЭЭГ и нервно-вегетативного системного комплекса показывает повышение клинико-электроэнцефалографического индекса риска эпилепсии за счет перестройки мозга на другой режим функционирования. Это проявляется в гиперсинхронизации электрической активности, появлении  $\alpha$ -ритмов вблизи 10 Гц или даже комплексов «острая волна – медленная волна» с амплитудой до 500 мкВ. Одновременно идет активация и адренергических, симпатотонических систем, представляющих общее возбуждение функциональных систем организма и вегетативной нервной системы [5, 6].

Каждый из этих фактов изучается в аспекте создания управляющих и возмущающих воздействий для получения достоверных знаний о механизмах, объясняющих эти эффекты. Здесь представлены общие закономерности. При этом предлагаем объяснение этим закономерностям в рамках теории информации,

ФМ и ККП [5, 6]. Единственным объяснением эффектам биоуправления моторикой в системе «индуктор – реципиент» может быть резкое понижение порогов возбудимости рецепторного аппарата, нервных окончаний, что является следствием фазического состояния ФМ [4–6], активацией нейротрансмиттерного и нейровегетативного (показатели симпатической вегетативной нервной системы возрастают) системного комплексов. Процессы активации должны сопровождаться высокой степенью синергизма во взаимодействии рецепторов и нервных окончаний, обширных зон головного мозга (неокортекса). Последнее регистрируется в изменениях биоэлектрической активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов [1]. Отметим активность  $\alpha$ -ритма, его 10-герцового компонента в спектральной характеристике электроэнцефалограммы и при регистрации треморограмм у лиц с фазической активностью [5].

Синергические, консолидирующие свойства всех рецепторов и нейронов мозга могут обеспечить реализацию 2-й теоремы Шеннона о возможности восприятия (приема сигнала, его идентификации) на уровнях, которые значительно ниже уровней белого шума (помех). Можно считать, что в обычном состоянии работа рецепторов и мозга в целом происходит рассогласованно (специфично по каждому виду воздействий и видам возбуждений). Однако в специфических, суперсинергических взаимодействиях происходит консолидация в восприятии слабых сигналов, их идентификация, обработка, и человек их воспринимает.

Гипотеза анализируется, т.к. в рамках ККП она может быть объяснена резонансными процессами в компартментно-кластерных нейросетях мозга, которые синергично консолидируют слабые сигналы, поступающие от периферических экстерорецепторов, как неспецифических сенсоров, обеспечивающих восприятие сложных сигналов. Но не исключаем и др. вариантов сигналов в эффектах биоуправления и альтернативного зрения.

#### Литература

1. Бехтерева Н.П. и др. // Физиология человека.– 2002.– Т.28, №1.– С. 28–34.
2. Бронников В.М. Познай себя.– М.: Культура.– 1998.– 95 с.
3. Еськов В.М. Введение в компартментную теорию респираторных нейронных сетей.– М.: Наука, 1994.–160 с.
4. Еськов В.М. Компартментно-кластерный подход в исследовании биологических динамических систем (БДС). Монография.– Ч. I.– Самара: НТЦ, 2003.– 198 с.
5. Еськов В.М. и др. // ВНМТ.– 2005.– Т. XI, №1.– С.14–17.
6. Еськов В.М. и др. Закономерность изменения синергических взаимоотношений в системах регуляции биологических динамических систем организма млекопитающих под действием внешних факторов (диплом на открытие №248) / Научные открытия (сборник кратких описаний).– Вып. 1.– М., 2004.– С.12–13.
7. Хакен Г. Принципы работы головного мозга.– М.: PerSe., 2001.– 352 с.

BRAIN FASATON AND HOMEOSTASIS OF PEOPLE WITH EFFECT OF ALTERNATIVE VISION

V.M. ES'KOV, YU.G. BURYKIN

#### Summary

New data of alternative vision effect and it's connection with effects of muscles bicontrol were presented. The possibility of fasaton brain theory and the compartmental – cluster's theory of biosystem for interpretation of experimental data was presented too. The mechanism of such effects was discussed.

**Key words:** fasaton, alternative vision

УДК 612.28; 612.825.4

ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ УПРАВЛЯЮЩИХ ВЛИЯНИЙ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ РИТМИКИ

О.А. ВЕДЯСОВА\*, В.М. ЕСЬКОВ\*\*

**Введение.** Одним из перспективных подходов к оценке принципов организации центральных механизмов регуляции дыхания является анализ деятельности дыхательного центра (ДЦ) с позиций компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ)

\*443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1. Самарский госуниверситет  
Сургутский государственный университет

[5]. Такой подход позволяет рассматривать ДЦ как биологическую динамическую систему (БДС), имеющую сложнейшую кластерно-пуловую архитектуру. Бульбарный ДЦ представлен билатерально организованными респираторными нейронными сетями (РНС) [10], которые, в свою очередь, состоят из функциональных ансамблей специализированных нейронов, обеспечивающих последовательные этапы регуляции дыхания – собственно ритмогенез [8], посылку выходных сигналов к спинальным моторным центрам дыхательных мышц, формирование паттерна дыхания, адекватного гомеостатическим запросам организма и внешним условиям его существования [7]. Полноценная реализация этих жизненно важных процессов предполагает наличие определенных нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих стабильность и надежность работы кластеров ДЦ в условиях поступления к РНС внешних управляющих драйвов различной модальности и интенсивности [5, 7]. Существенная роль в поддержании деятельности ДЦ как устойчивой БДС принадлежит рефлекторным механизмам, основанным на интеграции специфических афферентных потоков (регуляция по отклонению). Одновременно ДЦ находится под влиянием супрабульбарных структур, регулирующих дыхание по возмущению. Супрабульбарный контроль дыхания базируется на принципах субординации, дублирования и взаимозависимости уровней, благодаря чему, несмотря на постоянные флуктуации активности отдельных компарментов, ДЦ функционирует как устойчивая БДС. В иерархии супрабульбарных структур, управляющих дыханием, важное место занимает передняя лимбическая кора (ЛК), и в частности соответствующая область поясной извилины (ПИ), при воздействии на которую формируются респираторные эффекты [1, 3, 6], которые отличаются вариабельностью и неоднозначностью, что, отчасти, может быть связано со спецификой морфофункциональной организации полей ЛК и путей передачи её влияний к РНС [2, 3]. С учетом сложной синаптологии и гетерохимизма ЛК и ДЦ нельзя исключить вероятности того, что характер дыхательных реакций при стимуляции ПИ может определяться вовлечением в реализацию цингуло-респираторных взаимодействий широкого круга эндогенных регуляторов нейротрансмиттерной природы, в частности, серотонина [4]. Это нуждается в экспериментальном обосновании.

**Цель работы** – анализ роли серотонинергических механизмов ядра солитарного тракта (ЯСТ) в реализации управляющих влияний ЛК на деятельность ДЦ как устойчивой БДС.

**Материалы и методы.** Были проведены острые опыты на белых крысах в условиях нембуталового наркоза (75 мг/кг, внутривенно), у которых изучали респираторные реакции при унилатеральной электростимуляции передней области ПИ правой и левой гемисфер до и через 5-минутные интервалы на протяжении получаса после локального введения серотонина (5-hydroxytryptamine; 5-HT; фирма «Sigma») в вентролатеральное подъядро ЯСТ. Нейромедиаторное вещество инъецировали в виде раствора концентрации  $10^6$  М в объеме 0,2 мкл через стеклянную микропипетку с диаметром кончика 20 мкм, укрепленную на игле микрошприца МШ 1, по координатам стереотаксического атласа [13]. Кору ПИ раздражали биполярным способом сериями прямоугольных импульсов (сила тока 100–300 мкА; длительность импульсов 0,5 мс; частота 50–100 с<sup>-1</sup>; продолжительность серии 5–10 с). При выборе показателей состояния РНС, исходили из положения ККТБ о кооперативной деятельности нейронов ДЦ, согласно которому ответ отдельной нервной клетки представляет собой случайное событие, а реализация функции, связанной с нейронной ассоциацией, является достоверной. Для оценки реакций ДЦ использовали интегральные выходные показатели деятельности РНС, в т.ч. суммарную биоэлектрическую активность наружных интеркостальных мышц, интегрированную биоэлектрическую активность диафрагмы, а также паттерн внешнего дыхания. Электромиограмму (ЭМГ) диафрагмы отводили от одного из её куполов, а ЭМГ интеркостальных мышц – от симметричных участков правой и левой сторон грудной клетки в области 6–7 межреберий. Для отведения ЭМГ применяли биполярные игольчатые электроды с межэлектродным расстоянием 4 мм. Внешнее дыхание регистрировали через трахеостомическую трубку с помощью миниатюрного спирографа, снабженного фотооптическим датчиком перемещений колокола. Спирограмму и ЭМГ записывали на самописце Н-338-6. На полученных кривых анализировали частотно-амплитудные параметры, отражающие продолжительность фаз дыхательного цикла, интенсивность

(амплитуду) разрядов инспираторных мышц, частоту и глубину дыхания. Статобработку данных вели парным t-тестом в программе SigmaStat v.2.0 (Jandel Corp.).

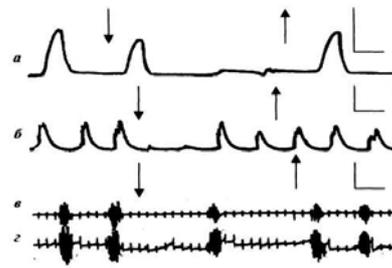


Рис. 1. Респираторные реакции при электростимуляции супракаллозального поля ПИ правой гемисферы: а – спирограмма, б – интегрированная ЭМГ диафрагмы, в – суммарная ЭМГ наружных межреберных мышц правой стороны грудной клетки, г – левой стороны грудной клетки. Стрелками отмечено начало и окончание раздражения. Калибровка: 1мл и 1 с для спирограммы, 100 мкВ и 1 с для ЭМГ

**Результаты.** Установлено, что деятельность ДЦ у крыс находится под эфферентным контролем передней области ПИ, подтверждением чего являются закономерные изменения паттерна внешнего дыхания и реакций инспираторной мускулатуры при электростимуляции различных полей изучаемой корковой зоны. ПИ может оказывать на деятельность РНС разнообразное влияние, характер и выраженность которых зависит от топографических особенностей раздражаемого участка. При электростимуляции передней области ПИ выявлены два типа респираторных ответов, которые по совокупности изменений внешнего дыхания и ЭМГ дыхательных мышц можно охарактеризовать как тормозные и облегчающие. Тормозные ответы формировались чаще при воздействии на супракаллозальный (дорсальный) участок переднего поля ПИ и выражались в ослаблении респираторного ритма. На зарегистрированных спирограммах это проявилось заметным увеличением общей продолжительности дыхательного цикла за счет удлинения фазы экспирации в среднем на 42,0 % ( $p < 0,001$ ; парный t-тест). Колебания показателей инспираторной фазы (дыхательного объема и длительности вдоха) в указанных условиях оказались незначительными, хотя в ряде случаев демонстрировали отчетливую тенденцию к убыванию (рис.1, а). Анализ временных параметров паттерна дыхания позволил выявить почти на 40,0 % ( $p < 0,05$ ; парный t-тест) урежение дыхательного ритма в сочетании с сопоставимым снижением величины полезного цикла (доли вдоха в цикле дыхания). Легочная вентиляция уменьшалась, на что указывают изменения величины минутного объема дыхания, который иногда мог снижаться почти в 1,5 раза относительно первоначального уровня. Перестройки в структуре паттерна внешнего дыхания хорошо коррелируют с изменением паттерна интегрированной биоэлектрической активности диафрагмы (рис. 1, б). Тормозный эффект раздражения супракаллозального поля на ритм дыхания документируется также изменениями суммарной ЭМГ межреберных инспираторных мышц обеих сторон грудной клетки в виде понижения средней амплитуды потенциалов в залпах электроимпульсной активности и увеличения интервалов между залпами (рис.1, в и г). Это свидетельствует о замедлении скорости формирования ритмических разрядов в инспираторных нейросетях ДЦ и уменьшения числа нейромоторных единиц, вовлекаемых в акт вдоха на уровне эфферентного звена дыхательной системы, что позволяет предположить наличие в переднем поле ЛК пула или диффузно рассеянных нейронов, которые формируют зону тормозного синаптического действия на РНС [1].

Электростимуляция инфракаллозального (вентрального) участка передней области ПИ также приводила к достаточно выраженным респираторным ответам, которые в большинстве случаев имели возбуждающий характер. Из представленной кривой интегрированной ЭМГ диафрагмы (рис. 2, а) видно, что типичным эффектом раздражения инфракаллозального поля было увеличение амплитуды инспираторных залповых разрядов (в среднем на 53,4 %,  $p < 0,01$ ; парный t-тест). Длительность залпов менялась в меньшей степени, увеличиваясь не более чем на 24,1 % ( $p < 0,05$ ; парный t-тест). В то же время межзалповый интервал, адекватно отражающий на ЭМГ продолжительность экспиратор-

ной фазы, укорачивался. Совокупность этих эффектов служит коррелятом повышения эффективности вдоха. Дополнительным подтверждением являются изменения суммарных ЭМГ, отводящих от симметрично локализованных межреберных мышц (рис. 2, б и в). Отмечаемые при раздражении вентрального поля ПИ сдвиги временных параметров ЭМГ сочетались с ростом расчетных значений частоты дыхательных движений (в среднем на 36,7%;  $p < 0,01$ ; парный t-тест) и увеличением доли вдоха в дыхательном цикле. Это подтверждается выраженным ростом мощности суммарных инспираторных залпов на ЭМГ межреберной мускулатуры и является отражением усиления центральной инспираторной активности.

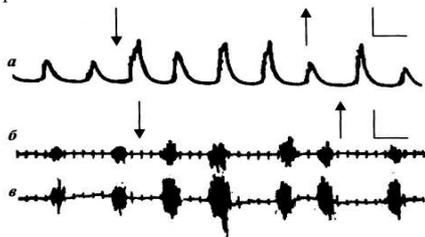


Рис. 2. Респираторные реакции при электростимуляции инфракаллозального поля ПИ правой гемисферы: а – интегрированная ЭМГ диафрагмы, б – суммарная ЭМГ наружных межреберных мышц правой стороны грудной клетки, в – левой стороны грудной клетки. Стрелками отмечено начало и окончание раздражения. Калибровка: 100 мкВ и 1 с.

Полученные результаты хорошо согласуются с обсуждаемой в литературе точкой зрения о пространственном распределении и соотношении представительства висцеральных систем в коре большого мозга. Согласно последним нейроанатомическим и нейрофизиологическим исследованиям, топически организованные представительства ряда вегетативных функций, в т.ч. и дыхания, имеются в лимбической и инсулярной коре [2, 3]. Наши данные дают основание считать, что, вероятно, у крыс в переднем отделе ПИ присутствуют два эфферентных представительства функциональной дыхательной системы – угнетающее супракаллозальное и активирующее инфракаллозальное поля. Аналогичная закономерность в распределении респираторно-зависимых областей в передней ЛК уже была установлена для кошек [3]. Опираясь на выраженность влияний раздражаемых участков передней ЛК на дыхание, исследователи предполагают, что у этих животных в инфракаллозальном поле (поле 25) имеется более высокая плотность эфферентных нейронов, направляющих свой разряд к премоторным структурам ДЦ, обеспечивающим интегральный выход к спинальным центрам дыхательных мышц. Для объяснения причин тормозных или облегчающих эффектов полей ЛК представляется интересной точка зрения о том, в поле 25 располагается фокус максимальной активности выходных нейронов, формирующих нисходящие симпатизирующие разряды. Что касается супракаллозального поля (поля 24), то в нем чаще сосредоточены полисенсорные нейроны, играющие ведущую роль в приеме и обработке афферентной висцеро-соматической информации, и представлены диффузные нейронные механизмы симпатингибирующей направленности [3]. Такая «двойная» вегетативная организация переднего поля ЛК служит одной из принципиально важных основ, обеспечивающих адаптационные перестройки в деятельности ДЦ при возникновении спонтанных флуктуаций состояния внутренней среды организма, а также создает в РНС упорядоченную структуру нового типа, устойчивого к внешним управляющим драйвам.

Центральное место передней области ПИ в субординационной системе супрабульбарных структур, контролирующей дыхание, обусловлено тем, что именно сюда конвергирует вся информация, в том числе interoцептивной модальности, предвительно обработанная последовательными звеньями основного лимбического круга. Такое положение ПИ объясняется особенностями её развития, а также наибольшей сложностью цитоархитектоники и связей, по сравнению с другими отделами лимбической системы, что в итоге обеспечивает её вовлечение в регуляцию активности РНС по принципу так называемых «кортико-висцеральных циклов». Это понятие базируется на работах академика В.Н. Черниговского и подразумевает под собой центральные афферентные висцеральные пути, образующие замкнутые нейросети, ответственные за сложные интегративные функции и поведенческие

реакции организма, осуществляющиеся с участием кардиореспираторной и нейроэндокринной систем. Поскольку нейроны ЛК не могут оказывать непосредственного действия на эффекторные вегетативные органы, то реализация влияний ПИ на дыхание происходит путем модуляции определенных базовых регуляторных механизмов, способных вести рефлекторный контроль деятельности респираторной системы. Узловым звеном в механизмах цингуло-респираторных взаимоотношений следует считать ЯСТ, имеющее кластерную структуру и состоящее из комплекса подъядер с висцеротопической организацией [15]. Импульсы от рецепторов легких и воздухоносных путей поступают в вентральное, промежуточное и вентролатеральное подъядра ЯСТ, причем последнее из подъядер одновременно является местом локализации премоторных респираторных нейронов, образующих дорсальную клеточную группу ДЦ и дающих эфферентный выход к спинальным мотонейронам диафрагмы и межреберных дыхательных мышц. Имеются электрофизиологические доказательства наличия прямых неперекрывающихся билатеральных проекций от ЛК к ЯСТ [3], что служит объяснением наблюдаемых в опытах синхронных изменений электроимпульсной активности инспираторных мышц грудной клетки при унилатеральной электростимуляции ПИ одной из гемисфер мозга.

Ядерный комплекс солитарного тракта включает клеточные группы различной нейромедиаторной природы: ГАМК-, адреналин-, норадреналин- и дофаминергической [9–11]. Имеются также данные о наличии в ЯСТ нескольких типов мембранных рецепторов к серотонину (5-НТ) и высокой плотности серотонинергических терминалей [9, 12]. В ряде работ отмечается участие указанных нейромедиаций на уровне медиулярных РНС в механизмах ритмогенеза и формирования паттерна дыхания [10, 14], в связи с чем вполне закономерной является постановка вопроса о роли нейротрансмиттеров в опосредованной передаче и установлении характера влияний ЛК на ДЦ. В этом плане интересен 5-НТ, который присутствует во всех дыхательных ядрах и одним из первых в онтогенезе начинает оказывать модулирующее действие на респираторный ритм [9, 10, 14].

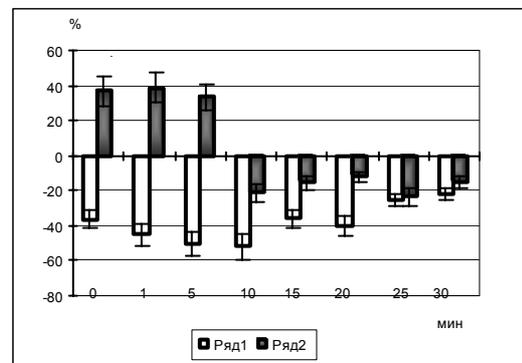


Рис. 3. Динамика изменений частоты дыхания (в % от исходного уровня) при раздражении супракаллозального (ряд 1) и инфракаллозального (ряд 2) полей ПИ до (0) и на протяжении получасовой экспозиции (1–30) после микроинъекции 5-НТ в ЯСТ.

Настоящее исследование показало, что изменение уровня физиологической активности серотонинцептивных элементов РНС путем микроинъекции экзогенного 5-НТ в вентролатеральную часть ЯСТ не только меняет фоновые параметры деятельности инспираторной мускулатуры и паттерна дыхания, но и приводит к преобразованию характера респираторных ответов на электростимуляцию передней области ЛК. Модулирующий эффект 5-НТ на дыхание по-разному проявлялся в отношении влияния со стороны различных полей ПИ, что совпадает с результатами [4]. При активации серотонинцептивных механизмов ЯСТ шло усиление выраженности тормозного действия супракаллозального поля на инспираторные нейросети ДЦ. На фоне этого фармакологического воздействия имело место ограничение облегчающих эффектов, типичных для инфракаллозального поля, и при его раздражении иногда начинало развиваться угнетение дыхания. Модулирующее действие медиатора определялось временем экспозиции и максимально проявлялось в течение 10–15 мин после его введения в ЯСТ. В эти сроки реакции на раз-

дражение ЛК имели характер, противоположный эффектам, наблюдаемым до микроинъекции. Через 20–30 мин после микроинъекции 5-НТ имелась тенденция к восстановлению начального профиля перестроек рисунка спирограмм и ЭМГ (рис. 3).

Не исключено, что наблюдаемая динамика функционального состояния РНС в период экспозиции 5-НТ в ДЦ связана с изменением степени сродства серотониновых рецепторов к специфическим лигандам, проявлением эффектов аллостерической регуляции мембранных мест связывания медиатора или развитием метаболических процессов, инициируемых серотином в нейронах ЯСТ. Зависимость реакций дыхания на раздражение висцерального поля ЛК от уровня функционального состояния 5-НТергических механизмов ЯСТ обусловлена тем, что 5-НТ, являясь одним из распространенных посредников синаптической передачи в РНС [12, 14], может включаться в реализацию кортикальных влияний на нейроны ДЦ, действуя через определенные типы рецепторов. При связывании с 5-НТ1А рецепторами серотонин усиливает разряды инспираторных нейронов ЯСТ и увеличивает частоту дыхания, а при взаимодействии с 5-НТ2 сайтами вызывает деполяризацию экспираторных и инспираторных нейронов и урежает дыхательный ритм [12]. С учетом [4] есть основания утверждать, что серотонинергическая нейротрансмиссия, будучи вовлеченной в поддержание фоновой активности дыхательных нейронов, может менять их чувствительность к внешним сигналам и модулировать на уровне ЯСТ респираторные ответы, вызываемые влияниями со стороны ЛК. Цингулофугальные проекции вступают в район ЯСТ с наибольшей плотностью 5-НТ2 рецепторов, что обуславливает модуляцию влияний переднего поля ПИ чаще по тормозному типу. Этот факт важен, т.к. именно тормозные связи, вызывающие флуктуации активности нервных центров, создают условия самоорганизации последних как стабильно функционирующих БДС [8]. Биологический смысл включения 5-НТ в механизмы реализации тормозных влияний ЛК на дыхание заключается в необходимости снижения интенсивности возмущающих супрабульбарных и иных экзогенных воздействий на ДЦ с целью сохранения стационарных режимов периодической активности ин- и экспираторных нейросетей и поддержания деятельности ДЦ как устойчивой БДС.

Литература

1. Акоюн Н.С. и др. // Успехи физиол. наук.– 2004.– Т. 35, № 4.– С. 41–48.
2. Александров В.Г., Александрова Н.П. // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.– 1998.– Т. 84, № 4.– С. 316–322.
3. Баклаваджян О.Г. и др. // Успехи физиол. наук.– 2000.– Т. 31, № 4.– С. 11–23.
4. Ведясова О.А. и др. // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.– 2005.– Т. 1., № 1.– С. 15–16.
5. Еськов В.М. Компарментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС). Ч. 1. Межклеточные взаимодействия в нейрогенераторных и биомеханических кластерах.– Самара: НТЦ, 2003.– 197 с.
6. Михайлова Н.Л. // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.– 2004.– Т. 90, № 8.– Ч. 1.– С. 517–518.
7. Сафонов В.А., Лебедева М.А. // Физиология человека.– 2003.– Т. 29, № 1.– С. 108–121.
8. Del Negro et al. // Biophys. J.– 2002.– Vol. 82.– P. 206–214.
9. Haxhiu M.A. et al. // Respir. Physiol.– 2001.– Vol. 129.– P. 191–209.
10. Hilaire G., Duron B. // Physiol. Rev.– 1999.– Vol. 79, № 2.– P. 325–360.
11. Kline D.D. et al. // J. Neurophysiol.– 2002.– Vol. 88.– P. 2736–2744.
12. Lalley P. et al. // Brain Res.–1997.– Vol. 747.– P. 156–159.
13. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Ed. 3.– San Diego: Academic, 1998.
14. Richerson G.B. et al. // Respir. Physiol.– 2001.– Vol. 129.– P. 178–189.
15. Zhang L.-L., Ashwell K.W.S. // Anat. Embryol.– 2001.– Vol. 203.– P. 265–282.

ELECTROSTIMULATIVE METHOD IN RESEARCH OF CONTROLLING EFFECTS OF THE SEROTONERGIC SYSTEM ON RESPIRATORY RHYTHM STABILITY

O.A. VEDYASOVA, V.M. ES'KOV

Summary

In the article the authors analyze a role of serotonergic mechanisms of a solitary tract nucleus in realization of controlling effects of

the limbic cortex on activity of the respiratory center as a stable biological dynamic system.

**Key words:** limbic cortex, respiratory center

УДК 616.24-092.002.2

ЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ВЫБОРА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХОБЛ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Г.Г. ПРОЗОРОВА\*

**Введение.** Несмотря на изучение патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), остается много вопросов лечения заболевания в период ремиссии, на ранних этапах, т.к. проблема проградентности течения болезни не решена [1, 4–5].

**Цель** – разработка алгоритма диагностики и терапии на базе информации о ведущих патогенетических систем организма.

**Материалы и методы.** 303 больным ХОБЛ различной степени тяжести определяли холинэстеразу (ХЭ) сыворотки крови, малоновый диальдегид (МДА), фагоцитарную активность клеток и сывороточные иммуноглобулины (табл. 1, 2). Концентрацию МДА в плазме крови определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Определение активности ХЭ проводили фотометрическим методом с использованием автоматического диагностического анализатора «Hitachi-917» фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия). Иммуноглобулины (Ig) определяли турбодиметрическим методом, основанным на использовании моноспецифических антисывороток против Ig классов А, М, G человека. Фагоцитарную активность лейкоцитов оценивали по стандартной методике с живой культурой стафилококка. Метод основан на определении с помощью микроскопа положительной и переваривающей способности нейтрофилов крови по отношению к культуре *Staphylococcus aureus* штамма 209 после совместной инкубации.

Таблица 1

Содержание МДА и ХЭ в крови больных ХОБЛ

Показатели	ХОБЛ 0 n=94	ХОБЛ I n=113	ХОБЛ II n= 78	ХОБЛ III n=16	ХОБЛ IV n=2	Здоровые n=32
МДА Нм/мл	5,9±0,9	7,2±1,2	9,6±1,4	10±1,4	13,5±1,7	
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
P <sub>1</sub>	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	3,2
P <sub>2</sub>	<0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,05	± 0,9
P <sub>3</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	
P <sub>4</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	> 0,05	<0,005	
P <sub>5</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,005	> 0,05	
ХЭ ш/л	8164±2	7590±2	7032±1	6447±	5744±35	
P	72,0	18,6	88,	280,0	5,3	
P <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	8848,7
P <sub>2</sub>	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	± 468,0
P <sub>3</sub>	<0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,001	
P <sub>4</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	<0,05	<0,001	
P <sub>5</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	> 0,05	<0,05	
	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	> 0,05	

Все обследованные больные ранжированы по 4 признакам: по степени тяжести ХОБЛ; количеству ОРВИ и обострений заболевания за год (1 раз в год, 2 раза в год, более 2 раз в год); табакокурению; производственным условиям.

**Результаты обследования.** Об активности процессов свободно-радикального окисления липидов у больных ХОБЛ (табл.1) свидетельствовало повышение вторичного продукта МДА в плазме крови в зависимости от степени тяжести болезни [3]. При нарастании степени тяжести заболевания идет угнетение активности ХЭ. Как видно из табл. 2, начиная с ХОБЛ II, у всех шло достоверное повышение уровня Ig А и Ig М. При анализе динамики содержания Ig G в сыворотке крови идет достоверное снижение уровня Ig данного класса у больных ХОБЛ II–IV по

\* Клиническая медико-санитарная часть ОАО «НЛМК», г.Липецк

сравнению со здоровыми. У больных ХОБЛ имеется угнетение фагоцитарной активности клеток периферической крови, более выраженное при крайне тяжелой форме заболевания. Эти результаты согласуются с данными литературы, указывающими на угнетение фагоцитарной активности клеток периферической крови у больных ХОБЛ [2]. В [5] указано, что высок риск заболевания ХОБЛ у родившихся с малым весом, роль этого фактора заслуживает изучения (табл. 3). Среди больных ХОБЛ высок процент родившихся с малым весом (за исключением ХОБЛ IV, где данные недостоверны из-за малой выборки), а здоровых, родившихся с малым весом, в 2 раза меньше, причем с нарастанием степени тяжести ХОБЛ усиливается их процент.

Таблица 2

Содержание Ig сыворотки крови больных ХОБЛ

	ХОБЛ 0 (n=94)	ХОБЛ I (n=113)	ХОБЛ II (n=78)	ХОБЛ III (n=16)	ХОБЛ IV (n=2)	Здоровые (n=32)
<b>IgA,</b> г/л	2,2±0,3	2,3±0,3	2,4±0,2	2,6±0,1	3,7±0,6	2,2±0,8
<i>P</i>	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,01	<0,01	
<i>P</i> <sub>1</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	
<i>P</i> <sub>4</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	> 0,05	<0,005	
<i>P</i> <sub>5</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	> 0,05	
<b>Ig M,</b> г/л	2,2±0,2	2,4±0,4	2,6±0,2	2,7±0,1	3,2±0,3	1,9±0,2
<i>P</i>	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	
<i>P</i> <sub>1</sub>	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,005	
<i>P</i> <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,01	
<i>P</i> <sub>3</sub>	<0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,01	
<i>P</i> <sub>4</sub>	<0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,01	
<i>P</i> <sub>5</sub>	<0,005	<0,01	<0,01	<0,01	> 0,05	
<b>Ig G,</b> г/л	11,9±0,3	10,8±0,4	10,±0,4	9,3±0,5	7,3±1,3	12±0,6
<i>P</i>	> 0,05	< 0,05	<0,05	<0,005	<0,001	
<i>P</i> <sub>1</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	<0,005	
<i>P</i> <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>4</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>5</sub>	<0,005	<0,05	<0,05	<0,05	> 0,05	
<b>Фагоцитоз,</b> %	87,2±2,1	81,6±4,7	79,4±2,8	71,9±6,6	65,9±7,1	90±3,1
<i>P</i>	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,005	<0,001	
<i>P</i> <sub>1</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>4</sub>	<0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<i>P</i> <sub>5</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>ФЧ</b>	8,2±1,2	7,5±1,1	6,2±0,9	5,4±1,3	3,7±1,3	8,9±0,3
<i>P</i>	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,005	<0,001	
<i>P</i> <sub>1</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,005	
<i>P</i> <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>4</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<i>P</i> <sub>5</sub>	<0,005	<0,05	<0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>ИЗФ</b>	1,01±0,1	0,93±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1	0,6±0,1	1,2±0,1
<i>P</i>	> 0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	
<i>P</i> <sub>1</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>4</sub>	<0,05	<0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05	
<i>P</i> <sub>5</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	> 0,05	

*P* – достоверность различия по сравнению со здоровыми; *P*<sub>1</sub> – достоверность различий по отношению к показателям больных ХОБЛ 0; *P*<sub>2</sub> –ХОБЛ I; *P*<sub>3</sub> –ХОБЛ II; *P*<sub>4</sub> –ХОБЛ III; *P*<sub>5</sub> – ХОБЛ IV; ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза; ФЧ – фагоцитарное число

Обследование больных в зависимости от курения, работы во вредных условиях труда и частоты обострений заболевания, позволило выявить закономерности: во всех группах пациентов, имеющих клинически значимый стаж курения, отмечено повышение уровня МДА, возрастающее с ростом степени тяжести заболевания; у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных вредностей, выявлено снижение сывороточной ХЭ, начиная с ранних стадий болезни; у всех больных ХОБЛ, имеющих инфекционные обострения заболевания 2 и более раз в году,

выявлены нарушения гуморального иммунитета даже на начальных стадиях; при сочетанном воздействии промышленных вредностей и табакокурения у всех отмечено нарушение фагоцитарной активности клеток периферической крови; у лиц, не подверженных воздействию промышленных поллютантов и не курящих, имеющих низкий вес при рождении, уже на стадии ХОБЛ I выявлено снижение ХЭ и рост уровня МДА.

Таблица 3

Число больных ХОБЛ, родившихся с малым весом, в зависимости от тяжести заболевания

Вес при рождении	ХОБЛ 0 n = 94	ХОБЛ I n =113	ХОБЛ II n = 78	ХОБЛ III n = 16	ХОБЛ IV n = 2	Здоровые n = 6
Более 3 кг	63 – 67,0%	75 – 66,4%	52 – 66,7%	10 – 62,5%	–	57 – 83,9%
Менее 3 кг	31 – 32,9%	38 – 33,6%	26 – 33,3%	6 – 37,5%	2 – 100%	11 – 16,1%

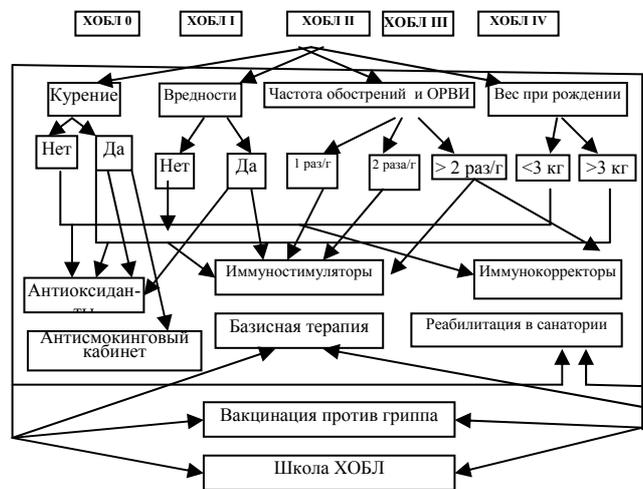


Рис. Структурная модель выявления ХОБЛ и назначения рациональной терапии в условиях промышленного предприятия

В условиях промышленного предприятия, когда экономические стимулы ограничивают возможности цехового терапевта в детальном обследовании больных (отсутствие мотивации работающих без функциональных ограничений в начальных стадиях болезни), выявленные параллели позволяют предложить упрощенную модель обследования и лечения (рис.), упрощающую и оптимизирующую работу по ранней диагностике и терапии ХОБЛ.

Литература

1. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких: Докл. раб. гр. Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ. Краткое изложение. – 2002. – С. 7–20.
2. Макаревич А.Э. // Пульмонолог. – 1994. – №4. – С. 50–54.
3. Мхеидзе М.О. и др. // Пульмонолог. – 1994. – № 3. – С. 42–46.
4. Черняев А.Л., Самсонова М.В. / Чучалин А.Г.: Хронические обструктивные болезни легких. – М.: Изд-во БИНОМ, 1998. – С. 366–398.
5. Федеральная программа. Хронические обструктивные болезни легких. – М., 1999. – С. 25–36.

LOGICAL MODELS FOR CHOICE OF PATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY BRONCHITIS UNDER INDUSTRIAL CONDITIONS

G.G. PROZOROVA

Summary

The structural model for COPB diagnosis, put forward by the author, revealed chronic obstructive pulmonary bronchitis in 15.3% of workers of a shopfloor, while official statistics data registered less than 1% of sick persons.

Key words: structural model, pathogenetic therapy

УДК 612.821.8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО РЕЗОНАНСА

Ю.Б. АБРАМОВ, Н.А. ВАСИЛЮК, К.В. СУДАКОВ\*

**Введение.** В работе [1] показано явление дистанционного бесконтактного эмоционального резонанса у родственных животных, помещенных в разных комнатах одного здания и удаленных друг от друга на расстоянии 12–31 метров. При стимуляции вентромедиального ядра гипоталамуса, вызывавшего у кроликов-индукторов отрицательную эмоциональную реакцию, у кроликов-перципиентов возникали достоверные изменения сердечного ритма, а также кардиоинтервальных гистограмм. Самые значимые изменения кардиоритма были в родственных парах, когда «перципиентами» были «сестры» или в экспериментальных парах «индукторами» были детеныши, а «перципиентом» – их мать.

В серии [2] экспериментальные пары (кролики-индукторы и перципиенты) были размещены в разные изолированные комнаты, удаленные на расстоянии до 40 метров друг от друга. Кроликам-индукторам в процессе эксперимента через определенные промежутки времени наносили электрокожное раздражение в области задних конечностей, вызывая у них отрицательную эмоциональную реакцию, которая сопровождалась вокализацией, двигательными проявлениями и вегетативными изменениями. При этом у кроликов-перципиентов в родственных парах были изменения кардиоритма. Этим еще раз подтверждено наличие дистанционного эмоционального резонанса между живыми объектами, состоящими в родственных отношениях.

Это позволило предположить, что расстояние между индуктором и перципиентом в опытах не оказывает заметного влияния на проявление дистанционного эмоционального резонанса. Было решено изучить возможность дистанционного эмоционального резонанса у кроликов при значительном увеличении расстояния между ними. Для наиболее достоверного подтверждения дистанционного эмоционального резонанса исследовали ряд параметров variability сердечного ритма [3–4].

Таблица 1

Предмет исследования

Группа	№ кролика	Вес (кг)	Пол и родственные отношения
Неродственные (из разных семей)	1	3,8	самец
	2	3,7	самец
	3	4,0	самец
Родственные (одна семья)	4/1	2,3	дочь
	5/2	2,4	дочь
	6/3	2,8	сын
	7/4	3,8	мать

Таблица 2

Пары «индуктор – перципиент»

	№ опыта	Распределение пар животных с учетом их порядковых номеров	
		индуктор	перципиент
Неродственные	1	самец 3	самец 1
	2	самец 1	самец 2
	3	самец 1	самец 3
	4	самец 2	самец 1
	5	самец 2	самец 3
Родственные	6	«мать» - № 7/4	«дочь» - № 4/1
	7	«мать» - № 7/4	«дочь» - № 5/2
	8	«дочь» - № 5/2	«мать» - № 7/4
	9	«дочь» - № 5/2	«сын» - № 6/3
	10	«дочь» - № 5/2	«мать» - № 7/4
	11	«сын» - № 6/3	«мать» - № 7/4
	12	«сын» - № 6/3	«дочь» - № 4/1
	13	«сын» - № 6/3	«мать» - № 7/4
	14	«сын» - № 6/3	«дочь» - № 5/2
	15	«дочь» - № 4/1	«мать» - № 7/4
	16	«дочь» - № 4/1	«дочь» - № 5/2

**Задачи исследования:** на основе математического анализа изменений сердечного ритма и дыхания установить эффект дистанционного эмоционального резонанса у кроликов-индукторов и кроликов-перципиентов, находящихся на расстоянии 6 км в условиях ноцицептивной стимуляции кроликов-индукторов; оценить возможности корреляционного анализа сердечной деятельности и дыхания как наиболее тонкого показателя изменений межсистемных отношений при восприятии дистанционных эмоциональных сигналов; оценить ряд параметров variability сердечного ритма как наиболее точно характеризующих наличие изменений сердечной деятельности при проявлениях дистанционного эмоционального резонанса.

Таблица 3

Средние показатели кросскорреляционного анализа сердечного ритма и дыхания перципиентов

	№ опыта, № индуктора, № перципиента	Показатели кросскорреляции					
		фон		стимуляция		последств.	
		Ккр	СКО	Ккр	СКО	Ккр	СКО
Неродственная группа	1 самец 3 – самец 1	0,04	0,18	0,02	0,16+	0,04	0,20
	2 самец 1 – самец 2	0,02	0,27	0,05*	0,20*	-	-
	3 самец 1 – самец 3	0,06	0,30	0,06	0,31	-	-
	4 самец 2 – самец 1	0,09	0,27	0,07	0,29	-	-
	5 самец 2 – самец 3	0,06	0,30	0,06	0,31	-	-
Родственная группа	6 мать 7/4 – дочь 4/1	0,02	0,24	0,05*	0,20*	0,02	0,26*
	7 мать 7/4 – дочь 5/2	0,03	0,20	0,03	0,25	0,03	0,26
	8 дочь 5/2 – мать 7/4	0,06	0,24	0,06	0,17+	0,04	0,16
	9 дочь 5/2 – сын 6/3	0,10	0,18	0,19*	0,15*	0,07	0,16
	10 дочь 5/2 – мать 7/4	0,01	0,25	0,03	0,29	0,10	0,34
	11 сын 6/3 – мать 7/4	0,03	0,19	0,04	0,21	0,04	0,29
	12 сын 6/3 – дочь 4/1	0,01	0,21	0,02	0,21	0,09	0,11
	13 сын 6/3 – мать 7/4	0,03	0,25	0,03	0,21+	0,07	0,32*
	14 сын 6/3 – дочь 5/2	0,03	0,20	0,03	0,25	0,03	0,26
	15 дочь 4/1 – мать 7/4	0,05	0,25	0,04	0,28	0,10	0,26
	16 дочь 4/1 – дочь 5/2	0,02	0,25	0,11	0,27	0,09	0,26

Примечание: \* – достоверность (p<0,05).

**Методика.** Исследования проведены на 7 кроликах породы «шиншилла», которые были разделены на 2 группы – из разных семей (не родственных между собой животных) и родственных (табл. 1). В неродственной группе, состоящей из самцов от разных родителей, сформировали 5 экспериментальных пар «индуктор – перципиент». В родственной группе, состоящей из матери и её

\* ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН

Таблица 4

Основные статистические показатели кардиоритма перципиентов

	№ опыта, № индуктора и № перципиента	Статистические показатели сердечного ритма перципиентов на различных этапах экспериментов								
		Фон			стимуляция			Последствие		
		HR	MxDmP	SDNN	HR	MxDmP	SDNN	HR	MxDmP	SDNN
Неродственная группа	1 самец 3 – самец 1	263	22	3	262	19	3	264	20	3
	2 самец 1 – самец 2	247	40	6	251	36	5	-	-	-
	3 самец 1 – самец 3	253	24	4	256	25	4	-	-	-
	4 самец 2 – самец 1	266	25	4	270	30	4	-	-	-
	5 самец 2 – самец 3	253	24	4	256	25	4	-	-	-
Родственная группа	6 мать 7/4 – дочь 4/1	241	36	6	248	50*	8*	249	62	10
	7 мать 7/4 – дочь 5/2	271	51	8	255	69*	13*	250	65*	11*
	8 дочь 5/2 – мать 7/4	242	62	13	251	82*	17*	242	70	11*
	9 дочь 5/2 – сын 6/3	251	50	8	258	42	7	258	53	8
	10 дочь 5/2 – мать 7/4	275	57	11	269	74*	13*	285	57*	10*
	11 сын 6/3 – мать 7/4	265	50	10	282	60*	11*	280	60	11
	12 сын 6/3 – дочь 4/1	260	40	6	253	49*	8*	246	58	9
	13 сын 6/3 – мать 7/4	274	80	13	260	103*	18*	270	74*	13*
	14 сын 6/3 – дочь 5/2	247	60	10	256	58	10	261	63	12
	15 дочь 4/1 – мать 7/4	264	76	14	260	66	12	272	78	13
	16 дочь 4/1 – дочь 5/2	271	51	8	255	69*	13*	250	65*	11*

Примечание: HR – частота сердечных сокращений в минуту; MxDmP – разница между максимальными и минимальными значениями длительности кардиоинтервалов в мс; SDNN – СКО в мс

детенышей (разнополовых кроликов одного помета), сформировали 9 экспериментальных пар «индуктор – перципиент» (табл.2).

Исследования пар «индуктор – перципиент» проводили с 11 до 14 часов дня с 1 по 31 июля 2004 г. Кролики-индукторы (в дальнейшем – «индукторы») размещались в отдельном помещении на удалении около 6 км от кроликов-перципиентов («перципиентов»). Отсутствовала зрительная и слуховая связь (по общепринятым физиологическим нормам) между животными.

Отрицательное эмоциональное состояние у индукторов вызывали электрокожной, ноцицептивной стимуляцией задней конечности с параметрами: прямоугольные импульсы длительностью 1 мс и частотой их повторения 50 Гц, при длительности раздражения 20 с. Значение амплитуды напряжения электростимуляции меняли от 3 до 10 В, что обусловлено выраженностью отрицательного эмоционального состояния индукторов, критерием которой были поведенческие двигательные реакции животных, часто сопровождавшиеся вокализацией. У перципиентов

оценивали наличие восприятия отрицательного эмоционального состояния индуктора по изменению кардиоритма и дыхания. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) во втором стандартном отведении, и сравнительный анализ кардиоритма вели с помощью компьютерного аппаратно-программного комплекса до нанесения электрокожного раздражения, во время и после него. Одновременно, с помощью пьезодатчика и аппаратно-программного комплекса регистрировали внешнее дыхание перципиентов. Раз индуктор и перципиент были на разных территориях, то начало опыта, нанесение раздражений индуктору и окончание опыта синхронизировали по времени с регистрацией физиологических параметров у перципиента по заранее составленному плану, использовали оперативную связь по телефону. Пакет компьютерных программ обеспечивал обработку статистических показателей кардиоритма и дыхания, корреляционный анализ и графическое построение кардиоинтервальных гистограмм с динамическими показателями корреляционных функций.

Для оценки достоверности результатов использовали не- и параметрические статистические методы.

**Результаты исследования. Кросскорреляционный анализ дыхательного и сердечного ритмов «перципиентов».** Сначала исследовали наличие феномена дистанционного эмоционального резонанса от индуктора к перципиенту по данным кросскорреляционного анализа дыхательного и сердечного ритмов перципиентов. Сравнивали различия показателей кросскорреляции: средние фоновые показатели перципиента до стимуляции индуктора за 20 мин по 3 дискретным случайным периодам по 3 мин; средние показатели перципиента от начала стимуляции индуктора по 3 мин на каждый стимул; средние показатели перципиента после прекращения стимуляции индуктора (последствие) по 3 мин на двух-трех, произвольно выбранных отрезках времени. Эти показатели исследовали в 5 неродственных парах «индуктор – перципиент» и в 9 родственных парах (табл.3).

Статистически значимые различия обнаружены (табл. 3) между рядом пар в не- и родственных группах только по показателям коэффициента кросскорреляции (Ккр) и среднеквадратичного отклонения (СКО). При этом период электростимуляции индукторов сопровождался ростом Ккр и спадом СКО у перципиентов, отражая устойчивость корреляционных связей между дыхательным и сердечным ритмами.

Ккр имел положительное значение, соответствуя нормальным физиологическим отношениям: тахипноэ и тахикардия при адекватных стрессирующих воздействиях. В группе неродственных особей Ккр на этапе стимуляции в 2 случаях превышал фоновые значения, в 2 – был ниже. В группе родственных животных в 6 случаях имела тенденция к росту Ккр перципиентов во время электростимуляции «индукторов». В 2 опыта родственных животных (8 и 13) Ккр на этапе стимуляции не отличался от фона, хотя величина СКО снижалась (отмечено крестиком). Показатель СКО – наиболее вероятный информативный критерий оценки дистанционного эмоционального резонанса. Во время воздействия на индукторов корреляционные отношения между дыхательным и сердечным ритмами перципиентов становятся более выраженными: идет рост стабильности Ккр в период стимуляции по сравнению с фоном (спад амплитуды колебаний) и снижение СКО. В опыте 1 СКО полностью вернулся к фону на этапе последствие, а в опыте 8 была тенденция к его восстановлению. То же было в опыте 2 (неродственная группа) и в 6 и 11 (родственная).

У ряда перципиентов выявлены характерные реакции на стимуляцию индукторов (чаще – на первые стимулы) в сторону роста значения Ккр. Установить, в каких парах дистанционное взаимодействие проявлялось наиболее ярко, не удалось. СКО оказался достаточно информативен для обнаружения эффекта дистанционного эмоционального резонанса. Наиболее тесное взаимодействие обнаружено в паре «дочь – мать».

**2. Анализ variability сердечного ритма у перципиентов.** В родственной группе (табл. 4) средняя частота сердечного

го ритма перципиентов в период стимуляции индукторов по сравнению с фоном менялась и в сторону учащения, и урежения (по 5 и 6 случаев) мало. Дистанционное реагирование перципиентов (через изменение сердечной деятельности) на стимуляцию индукторов заметнее проявлялся по связанным между собой показателям variability сердечного ритма – вариационному размаху длительности кардиоинтервалов (MxDMn) и СКО (SDNN). В 8 случаях из 11 росли значения вариационного размаха кардиоинтервальных гистограмм, т.е. MxDMn, и СКО (отмечены звездочками в табл. 4). В неродственной группе кроликов этого не было. В период последствия у родственной группы (7, 8, 10, 13 и 16) шло восстановление этих показателей.

**Результаты.** Проблема информационного обмена биообъектов существует феноменологически, на уровне описания ряда фактов. У людей возможна передача биорезонансной информации на любых расстояниях, как правило, негативного характера (смерть, тяжелая болезнь близких и пр.). Эти сведения являются описательными и не поддаются анализу. Моделирование схожих ситуаций у животных и объективный учет параметров их состояния позволяет научно подойти к решению вопроса. В доступной литературе почти нет данных об изучении явления дистанционного бесконтактного эмоционального резонанса. Выявлены электроэнцефалографические изменения, изменения частоты пульса, кровяного давления, перераспределения кровотока и биохимических показателей крови плода при дистанционном влиянии медитации. Эмоциональное состояние одних людей принимается другими на большом расстоянии, особенно, когда перципиент находится в гипомагнитной камере [5]

У перципиентов в половине из исследованных родственных пар при раздражении индукторов наблюдали изменения частоты сердечных сокращений. Другим проявлением воздействия индукторов оказались изменения кардиоритма перципиентов в сторону замены фоновых мономодальных гистограмм на полимодальные. Аналогичное явление установлено нами и в настоящем исследовании при нахождении кроликов друг от друга на расстоянии 6 км в условиях города Москва. В 8 родственных парах из 11 во время стимуляции индукторов у перципиентов наблюдались полимодальные размытые гистограммы длительности кардиоинтервалов, что нашло отражение в достоверном росте разницы между максимальным и минимальным значениями длительности кардиоинтервалов и росте СКО. Среди неродственных пар кроликов этих реакций не было. Можно заключить, что для проявления дистанционного эмоционального резонанса более важны родственные отношения между животными, а не расстояние между индукторами и перципиентами. Увеличение дистанции между ними до 6 км не вело к снижению числа взаимодействий родственных пар. Биофизические основы энергоинформационных взаимодействий дискуссионны и не нашли строгого экспериментального обоснования.

По данным [6], информационные взаимодействия идут на основе слабых электромагнитных полей. Приводится ряд резонансных частот электромагнитных полей структур живой клетки: ядро, геном, хромосома, рибосома, митохондрии. Суперпозиция электромагнитных полей клеток с синхронными резонансными частотами образует электромагнитное поле всего живого организма, включая головной мозг [7]. Во многих работах показано воздействие искусственных генераторов электромагнитных полей на животных и человека. Выявлены некоторые критические резонансные диапазоны частот. Волновая структура естественных полей живых организмов остается нераскрытой, особенно при дистантной передаче биорезонансной информации. По мнению [8], интеллект обозначается как Космический Разум, в котором просматриваются мозговые действия через разнообразные физические, материально-природные, полевые и другие структуры на Земле и в ближнем Космосе. Представление о теории космофизических полей [8, 9], продольных и гравитационных волн, ультрафиолетового излучения, солитонов и микролиптонов требует критического отношения. По данным кросскорреляционного анализа, наиболее эффективен показатель дистанционного эмоционального резонанса – СКО Ккр, а не его абсолютное значение. При анализе сердечного ритма выявлена важность разницы между максимальными и минимальными RR-интервалами (вариационный размах) и величины СКО RR-интервалов. Оба показателя выражают общее свойство гистограмм – variability кардиоинтервалов или степень полимодальности. По сравнению с данными кросскорреляционного

анализа эти показатели более отражают дистанционное эмоциональное взаимодействие пар «индуктор – перципиент».

**Выводы.** У кроликов выявлен феномен дистанционного эмоционального резонанса при нахождении их на расстоянии 6 км друг от друга. Восприятие эмоциональных сигналов перципиентами при стимуляции индукторов проявляется в достоверных изменениях кросскорреляционных показателей сердечного ритма и дыхания и кардиоинтервальных гистограмм. Информативность показателей возрастает при анализе СКО Ккр и MxDMn.

#### Литература

1. Бадиков В.И. и др. // ВНМТ.– Тула, 1999.– №2.– С.45–49.
2. Абрамов Ю.Б. и др. Энергоинформационные поля функциональных / Под ред. К.В.Судакова.– М., 2001.– 518 с.
3. Баевский Р.М. и др.– Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.– М.: Наука, 1984.– 222 с.
4. Нидеккер И.Г.; Фёдоров Б.М.– // Физиология человека.– 1993.– Т.19, №3.– С.80–87.
5. Murphy M., Donovan S.– Contemporary meditation research.– San Francisco: Esalen Inst. Press, 1985.– 234 p.
6. Adey W.R.– Modern Radio Sci. / Ed. by Andersen J.B., Oxford Univ.– Press, 1990.– P. 1–36.
7. Чиркова Э.Н.– // Русская мысль.– 1992.– № 2.– С. 29–41.
8. Казначеев В.П., Трофимов А.В. Очерки о природе полевого вещества и интеллекта на планете Земля.– Новосибирск, Наука, 2004.– 312 с.
9. Дмитриев А.Н. Об эфирной материальности.– Томск: Знамя Мира, 1999.– 104 с.

#### EXPERIMENTAL RESEARCH IN REMOTE EMOTIONAL RESONANCE

YU.B. ABRAMOV, N.A. VASILYUK, K.V. SUDAKOV

#### Summary

The authors studied parameters of cardiac rhythm variability to verify an effect of remote emotional resonance and revealed significant changes of crosscorrelative parameters of the cardiac rhythm and respiration and cardiointerval histograms in percipients, when inductors being remotely far from percipients were subjected to electrostimulation.

**Key words:** crosscorrelative parameters, electrostimulation.

УДК 616.155.1

#### ИЗМЕНЕНИЯ ФОРМЫ, УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ТРАНСФОРМИРУЮЩИХСЯ В ПОЙКИЛОЦИТЫ

В.Н. КИДАЛОВ\*, А.С. КРАЮХИН\*, М.С. ЛУШНОВ\*, Н.И. СЯСИН\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*\*, Г.Н. ЯКУШИНА\*\*

Эритроциты имеют способность к изменению размеров и формы, что обеспечивает газообмен, информационную и др. функции [6]. Время циркуляции функционально и ультраструктурно полноценных эритроцитов в периферической крови ограничено временными рамками, не превышающими 4 месяца [3]. Процесс трансформации дискоидных (Диск) эритроцитов в пойкилоциты (Пойк) имеет место и в здоровом организме. Стрессовые для организма условия вызывают изменение ультраструктуры, сокращают время циркуляции эритроцитов, ускоряют потерю свойственной им конфигурации, вплоть до распада [4, 18]. При соматических заболеваниях изменения формы эритроцитов нарастают наряду с обратимой или частично обратимой трансформацией дискоцитов в стоматоциты и эхиноциты, а при тяжело текущих патологических процессах в клетках нарастают необратимые изменения ультраструктуры, служащие основой роста в крови числа Пойк [1, 9]. Процесс трансформации дискоидных и др. обратимо трансформированных клеток в Пойк

\* ВЦЭРМ МЧС России

\*\* ТулГУ

мало исследован [8]. Изменение конфигурации эритроцитов идет с изменением дисперсии их размеров, структуры цитоплазмы и внутриклеточного распределения гемоглобина [2, 7].

Число *Поик* зависит не только от характера патологии, но и от способа и времени обработки проб крови. В жидких препаратах, анализируемых тотчас же после взятия крови, число таких клеток обычно меньше, чем в пробах, анализируемых через каждые 30 минут. При перемещении эритроцитов из плазмы в изотонические, гипо- и гипертонические растворы характер трансформации *Диск* → *Поик* может значительно изменяться, приводя к изменению числа или конфигурации трансформированных клеток [13]. К *Поик* относят клетки, различные по форме от дискоцитов, стоматоцитов и эхиноцитов, а также клетки с сочетанными типами трансформации – пойкило-эхиноциты и пойкило-стоматоциты, клеточные «осколки» – шизоциты (шистоциты) [5]. Большое разнообразие форм пойкилоцитов является проявлением сочетаний причин и механизмов такой трансформации [8]. Пойкилоцитарная трансформация в искусственной для эритроцитов жидкой окружающей среде может быть следствием сочетания гипоксии, релаксационных и интоксикационных процессов, захватывающих мембраны и цитоскелет клеток. Помещение *Поик* в нормальные условия (в кровь, плазму крови) из-за глубоких структурных изменений не может вернуть *Поик* к прежней дискоидной форме [11–13]. Показана связь активности фрагментации клеток с изменениями спектрина из-за генетической мутации. Фактор времени имеет значение для перехода дискоцитов, стоматоцитов и эхиноцитов в *Поик*. При хранении крови в течение 10 суток появляются перманентные изменения среднего объема и диаметра эритроцитов, растет гематокрит и вязкость крови, число эхинопойкилоцитов и эхинофероцитов, что идет с нарушением кислородной емкости крови. Долгое хранение крови сопровождается активным процессом потери липидного компонента мембраны, что ведет к необратимым изменениям формы клеток. Пойкило- и сфероэхиноцитарная трансформация отражает процесс прегемолиза через стадию превращения клетки в настоящий сфероцит [4]. Большая часть *Поик*, по неизвестным причинам теряет свою способность сферулироваться и может циркулировать в крови до тех пор, пока не будут задержаны и разрушены селезенкой [9, 13].

При изменениях ионного состава среды вокруг эритроцита, при старении и повреждении клеток, при стресс-факторах и заболевании меняется характер расположения внутриклеточных молекул, имеющих свойства жидких кристаллов [10]. Причинами образования *Поик* считают изменения уровня АТФ, глюкозы, липидов, рН, появление в окружающей клетку среде непроницающих анионов, катионных детергентов, рост проницаемости мембран клеток для натрия и калия, потерю клетками мембранного материала, гемоглобина и даже процессы секторального эритролизиса [19]. В эхинопойкилоцитах появление при заболеваниях на поверхности клетки шипов может быть итогом цитотоксического действия на клетки протеаз и др. энзимов [17].

Пойкилоцитоз может быть следствием действия на организм химических, бактериологических и физических факторов (излучения, инфразвук, вибрация, внутриклеточное паразитирование, например возбудителя малярии и др.) [4, 10, 15]. У больных доля пойкилоцитов в мазке крови возрастает [3, 12]. Число *Поик* в крови высоко при заболеваниях, приводящих к ДВС-синдрому и при онкологической патологии [9, 11], когда эритроциты выполняют роль неспецифического адсорбента.

Пойкилоцитоз чаще, чем эхиноцитоз и стоматоцитоз, идет с появлением в эритроцитах гетерогенных включений, отражающих снижение резистентности клеток к воздействиям. В *Поик* могут развиваться процессы лизиса участков клеток, которые претерпели фазу сжатия. В результате части или сегменты этих клеток могут терять воду и уменьшаться в объеме либо накапливать воду и расти в объеме. Тогда гемоглобин образует частицы различной дисперсности, частично переходя в метгемоглобин. Так гемоглобин может агрегировать при действии теплового фактора, причем такая агрегация предшествует гемолизу клеток. И увеличение в окружающей среде концентрации соли может вести к росту микровязкости цитозоля и изменению дисперсии гемоглобина. Крайним выражением усиленной агрегации гемоглобина является появление внутри клеток телец Гейнца [24, 11].

При серповидно-клеточной анемии и др. заболеваниях *Поик* могут образовываться из-за нарушения процессов обмена глотатиона [16], трансмембранного обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$ ,

накопления в клетке Нв F и нарушения полимеризации Нв S [17–18]. Хотя функциональное значение пойкилоцитоза ясно определено, остаются мало изученными ультраструктурные изменения *Поик*, если не считать данных, которые говорят о том, что при потере липидного компонента мембраны до некоего критического уровня, изменения формы клеток становятся необратимы [19]. Т.к. патогенные факторы физической, химической или биологической природы имеют мишенями конкретные молекулярные образования клеток, то повреждения мембран и цитоплазмы эритроцитов при их воздействии оказываются нередко локальными [1, 14]. Но и при этом возможны нарушения структуры и функций компонентов цитоскелета (субъединицы спектрина, анкиринов, актина или тропомиозина) [13–14]. Этим данным недостаточно для оценки изменений ультраструктуры клеток, подвергшихся необратимой трансформации. Восполнение этого информационного пробела в отношении *Поик* послужит расшифровке функционирования эритрона в норме и при заболеваниях.

**Материалы и методы.** Исследование ультраструктуры и аутофлуоресценции велось методами, описанными [1, 8]. Исследовалась периферическая кровь здоровых мужчин среднего возраста (n=45) и половозрелых интактных белых беспородных крыс-самцов (n=31). Кровь исследована у 12 больных мужчин с ожогами кожи 2-й степени на площади 3–15% поверхности тела, у 10 белых беспородных наркотизированных эфиром крыс с термическим ожогом кожи спины на площади до 3–15% поверхности тела и у 10 интактных крыс, плававших в воде в течение 1 часа при температуре +10°C. Квантитативная эритрограмма, и в ее рамках – пойкилоцитогамма с разделением *Поик* на 4 подгруппы оценивались по признакам, описанным в [5, 6].

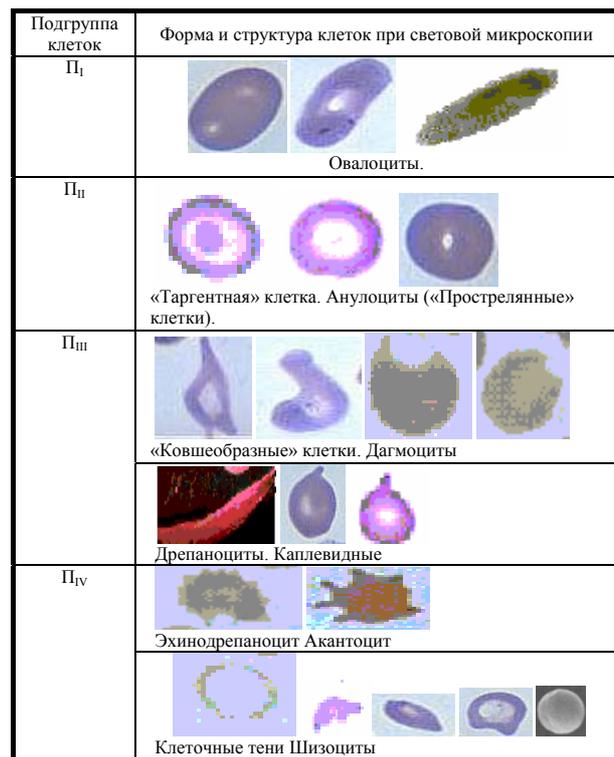


Рис. 1. Некоторые типичные формы П, наблюдаемые при световой микроскопии окрашенных мазков крови. Световая микроскопия, ув. до ×350

Кровь забирала, фиксировали глутаровым альдегидом, обрабатывали [1] и подвергали просвечивающей электронной микроскопии. Затем исследовали путем световой телевизионной микроскопии и аутофлуоресценции эритроцитов при помощи УФ-спектрофотометрической насадки СФН-10 к бинокулярному микроскопу ЛЮМАМ-Р1 [6, 8] форму клеток.

Статобработка велась методами Вилкоксона – Манна – Уитни и Стьюдента с помощью программы «Статистика-6».

**Результаты.** Наиболее частые конфигурации *Поик* (П) человека и животных, наблюдаемые в пойкилоцитогаммах (с подгруппами П<sub>I</sub>, П<sub>II</sub>, П<sub>III</sub>, П<sub>IV</sub>) по критериям квантитативной эрит-

программы показаны на рис. 1. Установлена близость распределения трансформированных эритроцитов во взвеси (аутоплазма) по группам квантитативной эритрограммы у практически здоровых мужчин и белых беспородных крыс самцов (после фиксации формы клеток глутаровым альдегидом через 10 минут после эксфузии венозной крови). У здоровых людей и у животных число *Поик* в среднем не превышает 8–10 %: у людей среднее число этих форм – 8,54% (3–13 %), у беспородных белых крыс – 7,83% (4–12%),  $P > 0,05$ . Охлаждение животных при плавании в воде в течение 1 часа вело к росту числа *Поик* в крови в течение первых суток, а заметное увеличение числа *Поик* при ожогах кожи у людей и животных отмечено на 2–3 сутки (табл. 1).

Таблица 1

Изменение числа *Поик* в крови людей и животных при охлаждении и ожогах кожи

Обследуемые:	<i>Поик</i> , %
Крысы интактные, n = 23	7,83 (4 -12)
Крысы после охлаждения в воде на 1 сутки, n=23	9,54 (6 – 15)*
Крысы с ожогами кожи (2 сутки) , n = 31	11,7 (4 – 22) *
Люди здоровые , n = 19	8,06 (3 -11)
Больные с ожогами кожи II ст. (2 сутки), n = 16	12,88 (7 -18) **

Примечание: \* – достоверные отличия от группы «крысы интактные»,  $P < 0,05$ ; \*\* – достоверные отличия от группы «люди здоровые»,  $P < 0,05$

В лабораторных условиях помещение крови в изотоническую среду (раствор натрия хлорида) осмоляльностью около 282 мосмоль/кг  $H_2O$  вело к быстрому нарастанию числа *Поик*. Их число при хранении крови в течение 48 час. увеличилось в 1,63 раза по сравнению с исходным уровнем. В умеренно гипертонической (0,5 Моль раствор натрия хлорида) среде для постановки реакции стимулированного эритродиереза часть эритроцитов в течение того же временного интервала претерпевала смешанную трансформацию, превращаясь в *Поик* 4-й подгруппы ( $PIV$ ) по классификации квантитативной эритрограммы [5].

В свежих препаратах для исследования феномена выстраивания краевой линии (ВКЛ), подвергшихся естественной дегидратации, определение *Поик* потребовало коррекции. Дело в том, что преобладающие в крови дискоциты и стоматоциты в зоне краевой линии приобретают форму типа параллелепипеда, квадрата или усеченной трапеции, что в др. препаратах обычно относят к начальной форме *Поик*. Поэтому в препаратах для исследования ВКЛ надо считать клетки, отличающиеся по форме не только от дискоцитов, стоматоцитов и эхиноцитов, но и от этих трех указанных форм. Предлагаем [6] при оценке ВКЛ-феномена учитывать отдельно также клетки разной конфигурации, вытолкнутые наружу за пределы краевой линии (рис.2).

При электронной микроскопии подтверждено, что ультраструктура обычных дискоидных эритроцитов практически равномерна, клеточная мембрана с малым числом локальных повреждений, внутриклеточное распределение гемоглобина близко к равномерному, складки (дуPLICATIONY) у здоровых людей и животных также экзо- и эндovesикуляция выражены слабо. В *Поик* тех же проб крови обнаруживается расширение пространства между наружным и внутренним слоем клеточной оболочки, разрыхление и частичная деструкция гликокаликсной зоны – наружного слоя 2-слойной клеточной оболочки. Имеется неравномерность концентрации гемоглобина в примембранных слоях.

Полученные данные свидетельствуют, что трансформация Диск → *Поик*, у части клеток сопровождается массивным выходом наружу гемоглобина и доли внутреннего содержимого через участки деструкции бислоевой клеточной оболочки. Это могло быть связано с тем, что обнаруженная агрегация гемоглобина в примембранных слоях способствовала дестабилизации внутренней части бислоя мембран. В результате наблюдается отрыв («отшнуровка», «слушивание») или клазматоз мембраны *Поик*. По данным [10, 15], это сопровождается нарушением биохимизма энергетических внутриклеточных обменных процессов и выскободжением в кровь веществ клеток со свойствами аутоантигенов. При этом ряд внутриклеточных ферментов может терять естественное место фиксации в характерных для этого локусах клетки и начинает проявлять свою активность в несвойственных для их нахождения местах.

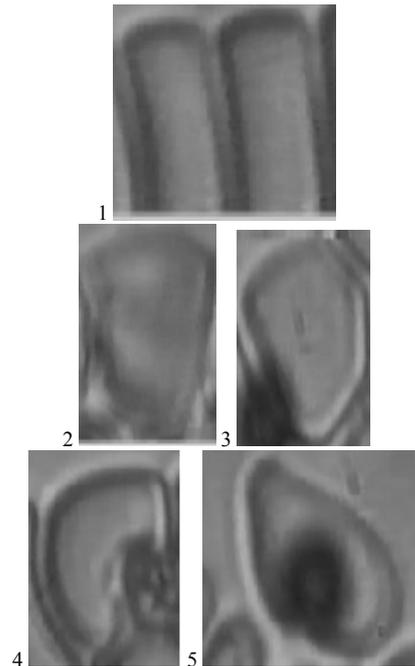


Рис.2. Нормальные эритроциты (бывшие дискоциты (1), *Поик* (2 – 4) и эритроцит, вытолкнутый за границу краевой линии – стоматопойкилоцит (5) в зоне ВКЛ. Световая микроскопия, ув.350.

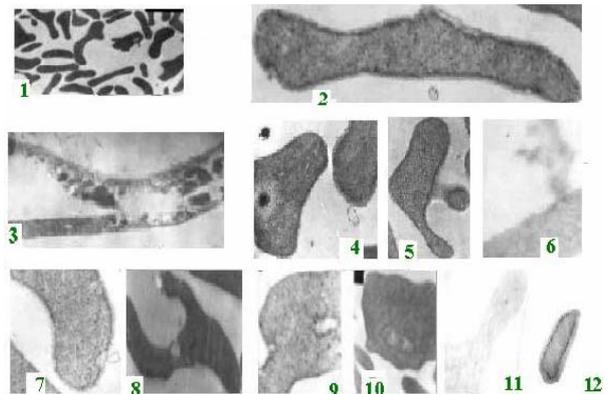


Рис.3. Ультраструктурные особенности *Поик*. Электронная микроскопия. 1 – конфигурация *Поик* в умеренно гипертонической среде хлорида натрия. Ув.6 000; 2 – разрыхление и утолщение бислоя клеточной мембраны формирующейся мишеневидной клетки. Ув.12 000; 3 – потеря формирующимся *Поик* содержимого цитоплазмы; через рыхлую мембрану (формирующую клеточную тень). Ув. 16 000; 4 – выход за пределы клетки крупных гранул гемоглобина и «слушивание» части клеточной мембраны в форме кольца. Ув.10 000; 5 – *Поик* III с отшнуровкой части клетки и формированием шизоцита. Ув. 10 000; 6 – *Поик* III: интенсивный выход внутриклеточного содержимого за пределы *Поик* через порозную клеточную оболочку. Ув. 12000; 7 – *Поик* III – участок секторального диереза мембраны клетки. Ув.12 000; 8 оптической плотности со сформировавшейся эндovesикулой. Ув.1 – *Поик* III высокой 2 000; 9 – *Поик* с зонами высокой и низкой оптической плотности клетки и эндovesикулой в центре. Ув. 12 000; 10 – мозаичность внутриклеточного содержимого *Поик* высокой оптической плотности. Ув. 10 000; 11 – участок *Поик*, потерявшего внутриклеточное содержимое, с частично сохраненным цитоскелетом ( клеточная тень). Ув. 13 000; 12 – шизоцит с примембранной концентрацией гемоглобина. Ув. 10. 000

Наблюдаемое снижение уровня гемоглобина в *Поик* может быть причиной изменения способности клетки или ее части к деформации. Одновременно увеличивается гетерогенность всего эритроцитарного пула по концентрации гемоглобина [7]. Сочетание изменений этих биохимических и иммунологических процессов и концентрация гемоглобина в примембранных участках клетки становится фактором повреждения клеточной оболочки и стимуляции локального внутриклеточного диереза. По [16],

изменение конфигурации эритроцитов в аномальных клетках может быть следствием внутриклеточной перегруппировки гемоглобина. Это ведет к локальным изменениям в мембране содержания аминокислот, к изменениям активности ферментов (каталаза) и никотинамиддинуклеотидов (НАДН, НАДФ и др.). Косвенное подтверждение тому получено при спектрофотометрическом анализе эритроцитов: у дискоцитов максимум интенсивности аутофлуоресценции приходился на длины волн 480–495 нм (у человека и у крысы). Общая интенсивность свечения их *Поик* в УФ-лучах оказалась до 2,5–3,5 раз ниже, чем у дискоцитов. При этом иногда есть сдвиг максимума интенсивности флуоресценции на 5–10 нм в коротковолновую область (рис. 4).

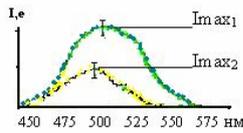


Рис. 4. Различный уровень аутофлуоресценции эритроцитов в УФ-лучах. 1 – яркое ( $I_{max} \text{ ег} = 2,28 \text{ е}$ ) свечение дискоцита; 2 – общий уровень интенсивности ( $I_{max} \text{ ег} = 1,05 \text{ е}$ ) свечения *Поик*.

Вместе с тем в период формирования клеточных теней, некоторые *Поик*<sub>II</sub> (при видеозаписи препаратов с использованием черно-белой и цветной видеокамер) обнаружен особый характер интенсивного свечения участков клеток (большого по показателю  $I_{max}$  по сравнению с дискоцитами). Т.е. выявлялись (рис. 5) явные отличия характера свечения ряда *Поик* при общем меньшем, по сравнению с дискоцитами, уровне светимости.



Рис. 5. Неоднозначность картины аутофлуоресценции *Поик*<sub>II</sub>. Телевизионная микроскопия. Ув.×300. 1 – яркое свечение ланцетовидного *Поик*<sub>II</sub>; 2 и 3 – ослабленная аутофлуоресценция таргетной клетки и бобовидного формирующегося *Поик*<sub>r</sub>.

При оценке характера свечения эритроцитов при возбуждении аутофлуоресценции УФ и видимым светом цветовая гамма свечения характеризовалась белым (в центре клетки), розовым (в зоне изменяющегося тора) и сине-фиолетовым (по краям клетки) светом. В период трансформации *Диск* → *Поик* в плазме крови центральная часть до 60% таких клеток (в зоне бывшего пеллора в дискоците) до 20–30 мин. флуоресцировала сильнее, чем «бывшая» зона клеточного тора, что м.б. связано с выходом из клетки гемоглобина и спадом уровня ионов тушителя флуоресценции – железа. При этом с помощью электронной микроскопии выявлялся выход части агрегатов гемоглобина во внеклеточную среду. Процесс особенно заметен при помещении эритроцитов в солевой раствор. Образование *Поик* означает исчерпывание эритроцитом энергетического и морфо-функционального трансформационного «потенциала». Пойкилоцитоз говорит о необратимых и функционально не рациональных изменениях клетки. Трансформация *Диск* → *Поик* является многофакторным процессом, при котором могут быть необратимые перестройки внутриклеточного содержимого и наружной клеточной мембраны, ведущие к изменениям спектра аутофлуоресценции этих клеток.

#### Литература

1. Зайцева К.К., Кидалов В.Н. // Бюл. эксперим. биол. и медицины.– 1986.– Т.11, №7.– С.112–114.
2. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова– Москва: Триада-Х, 1997.– С. 60–72.
3. Истаманова Т.С. и др. Функциональная гематология.– Л., 1974.– 355 с.
4. Ионов Б.В., Чернух А.М. // Бюл. эксперим. биол. и мед.– 1981, № 12.– С. 749–752.
5. Кидалов В.Н., Лысак В.Ф. // Лаб. дело.– 1989.– № 8.– С.36–40.
6. Кидалов В.Н. и др. // Межакадем. информ. бюл.– 2001.– № 16.– С. 82– 84.

7. Коржуев П.А. Гемоглобин.– М., 1964: Наука.– 287 с.
8. Муромцев В.А., Кидалов В.Н. Медицина в 21 веке.– СПб: ИНТАН.– 1998.– 131 с.
9. Черепанов В.А., Писканов О.Н. Эритроциты, тромбоциты, лейкоциты.– Куйбышев: Куйбыш. книж. Изд-во.– 1986.– 164 с.
10. Шишканова З.Г., Мецержякова Л.М. // Рос. научн. симп.: «Экологические факторы и кроветворение».– М., 1992.– С.47–48.
11. Vacus J.V. // Blood Cells.– 1980.– Vol.6, №3.– P.295–314.
12. Blackshear P. // Blood Cells.– 1986.– № 3.– P. 387–389.
13. Bessman J.D. // The John Hopkins Medical J.– 1980.– Vol. 144.– P. 226.
14. Goodman S.R., Shiffer K. // Amer. J. Physiol.– 1983.– Vol. 244.– №3.– P. 121–141.
15. Kedar P.S. et al. // The Hematology J.– 2002.– Vol. 3.– P.114–115.
16. Kiessling K. et al. // The Hematol. J. – 2000– Vol. 3.– P. 243–249.
17. Lux S.E. // Semin. Hematol.– 1979.– Vol. 16.– P. 21–51.
18. Lux S.E., Glader B.E. Disorders of the red cell membrane. 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. Murphy J.R. // J. Lab. Clin. Med.– 1965.– Vol.65.– P. 756.

#### CHANGES OF THE FORM, ULTRASTRUCTURE AND FLUORESCENCE OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES IN THEIR TRANSFORMATION INTO POYCYLOCYTES

V.N.KIDALOV, M.S. LUSHNOV, N.I. SYASIN, A.A. KHADARTSEV, G.N.YAKUSHINA

#### Summary

The materials received in the given research demonstrate, that transformation of the *Disk* → *Poyc* results in accumulation of destructive changes which reflects ultrastructural disorganization of a cell.

**Key words:** the ultrastructural organization, echynocytes

УДК 616; 574.23

#### ТЕХНОЛОГИЯ ПРОГНОЗА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

С.А. РУКАВИШНИКОВА\*

Понятия «персональная, предсказательная, геномная медицина», подчеркивают актуальность индивидуализации диагностики и лечения. Персонализация актуальна в области фармакотерапии и фармакогенетики, т.к. у лиц с одинаковой нозологической формой заболевания имеется индивидуальная картина его течения и реактивность к лекарственным средствам. Это связано с генетическими факторами, состоянием иммунитета, метаболизма и пр., что и определяет индивидуальные различия в эффективности фармакологических препаратов и важность индивидуализации при интерпретации результатов лабораторной диагностики.

Основная проблема определения «нормы» любого лабораторного показателя заключается в том, что состояние здоровья индивидуума характеризуется сочетанием биохимических, гематологических, иммунологических и др. критериев, взаимосвязанных и имеющих незначительную вариабельность. Изучая лабораторно-диагностические аспекты реакции организма на воздействия, оценивают изменения органов и систем организма в популяционной совокупности и реже учитывается индивидуальность. Парадокс в том, что организм характеризуется суперустойчивостью и суперлабильностью. Поэтому характеристика его состояния имеет структурно-временной характер. Пато- и физиологические процессы, отражающиеся в динамике лабораторных показателей, лишь условно относятся к стационарным. Стационарность означает относительную уравновешенность реакций организма со средой и служит для поддержания гомеостаза. Флуктуации лабораторных параметров могут рассматриваться как случайный стационарный процесс, если усреднение по времени соответств-

\* Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург

ет усреднению по множеству реализаций. Чаше лабораторные параметры не являются константными, а имеют отклонения от основного значения, удерживая их в определенных пределах при непрерывном колебательном изменении величин. Судить о значении индивидуальных изменений при мониторинге лабораторных показателей можно при условии, что они есть у индивидуумов при действии стандартного повреждающего фактора.

Попытки определить роль физиологической индивидуальности в проявлении устойчивости к воздействию ионизирующего излучения предпринимались. Итогом был вывод о том, что радиорезистентность (устойчивость организма к действию ионизирующего излучения) бывает возрастной, половой и индивидуальной. Если колебания радиочувствительности за счет других аспектов составляет 2–3 Гр, то различия, обусловленные индивидуальной радиочувствительностью, могут достигать 5–6 Гр.

Проведенные опыты показали, что смертность крыс при одной и той же дозе 6 Гр (ЛД 50/30) и наблюдении одинаковых условий облучения колеблется в отдельных группах от 20 до 90%. При этом длительность жизни облученных животных составила от 1 до 52 суток, причем 7% из них выжили. Межиндивидуальная вариабельность даже при гомогенизации опытных групп особой одного вида достаточно велика. Т.к. в основе диагностики острой лучевой болезни (ОЛБ) лежат значения гематологических показателей, то в эксперименте они исследовались до, во время и после воздействия. Исследовали также значения комплексного показателя радиостойкости, предложенного И.В.Лисовским (1978), который был выведен в результате анализа 39 биохимических, гематологических и физиологических тестов и имеет высокую прогностическую ценность. В качестве основы лабораторной диагностики индивидуальной резистентности опытных животных может служить последовательное определение числа лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. Критерием индивидуальной резистентности надо считать незначительную индивидуальную вариабельность количества лейкоцитов и лимфоцитов, значения которых находятся в области нижних граничных значений. На рис. 1 приведено распределение показателей, характеризующих индивидуальную радиорезистентность у 105 экспериментальных животных в координатах: ось абсцисс – среднее число лейкоцитов, ось ординат – среднее число лимфоцитов за два измерения, проведенные с интервалом в 5 суток до начала кого-либо воздействия (фоновые измерения).

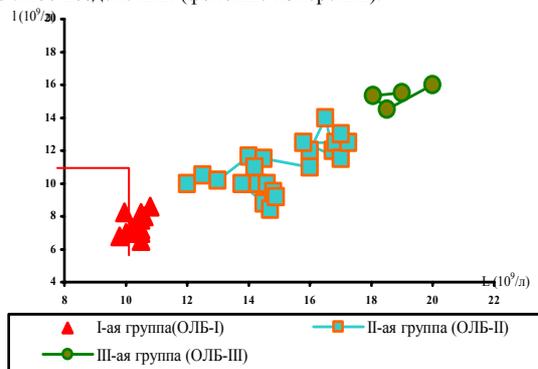


Рис. 1 Распределение показателей, характеризующих индивидуальную резистентность (лейкоциты и лимфоциты), у опытных животных

При помощи этих критериев выявлены высокоустойчивые особи, составляющих около 10% от всех облученных особей. Именно они выжили при последующем тестирующем облучении. Исследования показали, что при динамическом наблюдении лабораторных показателей, характеризующих индивидуальную радиорезистентность, наиболее радиостойчивые животные сохраняют свою резистентность и при пролонгированном облучении малыми дозами ионизирующего излучения (рис. 2 и 3).

Такой подход, предполагающий многократное исследование одних и тех же лабораторных показателей, выявил группу наиболее резистентных людей. Их оказалось около 10% из числа группы мужчин-подводников в возрасте 18–45 лет, которые длительно находились в одинаковых условиях профессиональной деятельности. Ретроспективный анализ лабораторных показателей показал их стабильность на протяжении ряда лет. Отличала эту группу и динамика биохимических показателей (общий

белок, глюкоза, липиды), выполненных до и после автономного похода, а также через 45 дней отдыха (рис. 4).

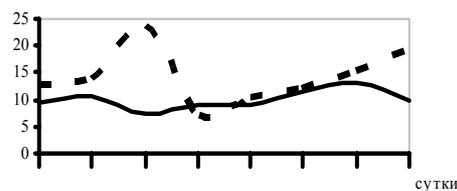


Рис. 2. Вариабельность показателей лейкоцитов при многократных измерениях

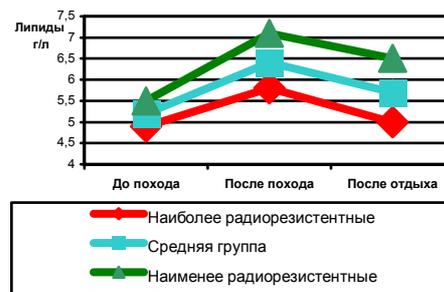


Рис. 3. Вариабельность показателей лимфоцитов при восьми последовательных измерениях с интервалом 5 суток у 6 индивидуумов

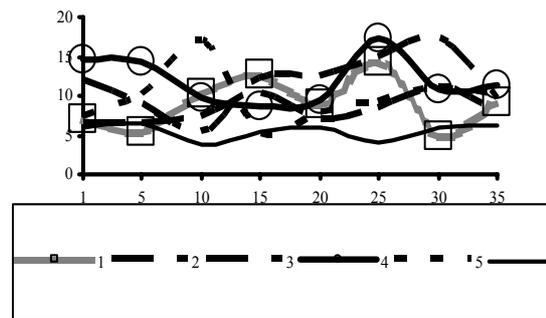


Рис. 4. Средний уровень концентрации общих липидов в сыворотке крови людей (г/л)

На примере изучения динамики простых лабораторных тестов показано, что при определении понятия «норма» в отношении лабораторных показателей значение имеет не только статистическое значение в границах диапазона того или иного параметра, но и характеристика индивидуальной вариабельности. Эффективность традиционной лабораторной диагностики может быть существенно увеличена при помощи метода оценки индивидуальной вариабельности лабораторных показателей.

УДК 612.172.4

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ И ИНТЕРКВАНТИЛЬНЫЙ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОКАРДИОИНТЕРВАЛОВ

Р.А. КАВАСМА, А.А. КУЗНЕЦОВ, Л.Т. СУШКОВА\*

**Введение.** Динамика поведения сердечного ритма (СР) чрезвычайно сложна и не поддается формальному описанию. Ритм сердечных сокращений наиболее доступен для регистрации физиологических параметров процессов вегетативной регуляции в сердечно-сосудистой системе. Динамические характеристики

\* 600000, г. Владимир, ул. Горького, 87. Владимирский государственный университет

сердечного ритма определяют выраженность сдвигов симпатической и парасимпатической активности вегетативной нервной системы при изменении состояния пациента. Нарушение ритма сердца – это динамический процесс непрерывного возникновения, существования и угасания элементарных источников, инициаторов аритмии сердца [1–3]. Классический подход в кардиологии основан на пространственно-временных, статистических, пространственно-спектральных методах получения диагностических показателей функционального состояния сердца [4]. В кардиологии результаты анализа СР используются как основной прогностический показатель при оценке рисков при ишемической болезни, аритмиях, остром инфаркте миокарда, недостаточности кровообращения и т. д. Традиционно электрокардиограмма (ЭКГ) анализируется по форме, длительности, взаиморасположению зубцов и сегментов. При переходе к анализу RR-интервалограммы получаем достоверную информацию о процессах, протекающих в самом сердце и кровеносной системе, о функциональном состоянии организма. При этом управляющим параметром является интервал времени между R-зубцами. Развитие новых подходов определяет поиски закономерностей в сердечных аритмиях на основе методов теории хаоса, нелинейной динамики и математического моделирования.

**Цель работы** – анализ состояния ритма сердца энергетическим [5] и интерквантильным [6] методами, систематизация сердечных аритмий по схеме перехода от нерегулярных ритмов к хаосу, существующей в математической теории динамических систем; поиск закономерностей, связывающих результаты с прогнозом устойчивости динамики сердечного ритма.

**Определение оптимальной выборки.** Объем минимальной выборки – 50...250 значений RR-интервалов. При выборке объемом менее 100 кардиоинтервалов падает статистическая достоверность результатов оценки [7]. На практике объем выборки ограничен диапазоном частотного измерения прибора, применяемого для исследования (датчик Холтера). Желательно получение результатов на базе минимального объема информации. Предлагается минимальный объем информации оценивать вкладом по энергии элементарного колебательного процесса с максимальным полупериодом в динамике RR-интервалов. Значимость энергетического вклада оцениваем по наличию пика на спектре RR-интервалограммы, отвечающего за плотность энергии составляющего колебательного процесса с максимальным полупериодом. Тогда самый левый на частотной оси пик в спектре определяет объем выборки по формуле Найквиста:  $\Delta h = \frac{1}{2f_{min}}$  в но-

мерном ряду с единицей отсчета один кардиоинтервал; получаем одну информационную точку, несущую информацию об одном полупериоде; используем функцию ACF RR-интервалограммы и спектр ACF [8].

Уменьшение объема выборки ведет к пропуску периода основного низкочастотного процесса. Провели спектральный анализ RR-интервалограмм 50 условно здоровых лиц. Низкие частоты у всех находятся в диапазоне  $(2-10) \cdot 10^{-3}$ ,  $\frac{1}{2n}$  (рис. 1), что соответствует объему выборки 50–250 кардиоинтервалов и совпадает с рекомендуемым объемом.

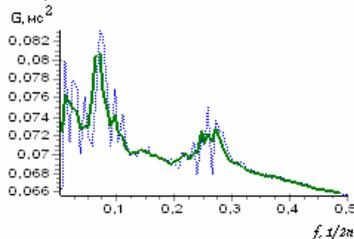


Рис. 1. Спектр ACF RR-интервалограммы:  $f_{min}=8 \cdot 10^{-3}$ ,  $1/2n$

**Энергетический метод.** Энергетический метод анализа сердечного ритма основан на оценке площадей, ограниченных RR-интервалами по временной оси и изоэлектрической и нулевой линиями по оси амплитуды. При этом условно-нулевая линия не должна пересекать графическую реализацию ЭКГ [5]. Предполагается, что при изменении свободной энергии системного процесса кардиоцикла должна меняться и его топологическая струк-

тура. При этом сердце, как система регуляции, стремится ее удержать в норме за счет изменений частоты сокращения, ширины отдельных зубцов, коррекции амплитуды и положения изолинии. Например, рост амплитуды пика R или поднятия комплекса ST отражает компенсацию уменьшения энергии. В таком представлении общая площадь под кривой ЭКГ отражает полную свободную энергию работы сердца, характеризующую внутреннюю структуру каждого кардиоцикла и всей ЭКГ. Анализ ритма сердца энергетическим методом проводился по ЭКГ разных групп людей. ЭКГ регистрировались у 50 условно здоровых молодых людей (студенты I–IV курса ВлГУ, 18–20 лет) в цифровом коде с помощью накопителя Холтера. У 30 студентов регистрировались ЭКГ во время лекции (положение «сидя»), а у остальных 20 – в состоянии покоя (положение «лежа»). Наряду с этим исследовались также 50 больных с различными патологиями. ЭКГ снималась по второму отведению Эйнтовена, т.к. при этом на ЭКГ зубец R наиболее выражен [9]. После первичной обработки ЭКГ полученные данные в цифровом виде вводились в базу данных компьютера. С помощью программы «Системный анализ динамики ритма сердца» (САДР) каждый массив из базы данных анализировался на предмет идентификации и фиксации значений пиков R. На этом этапе шумы и артефакты сводятся к минимуму. Далее определялись площади плоских фигур между RR-интервалами, и создавалась новая выборка данных, состоящая из последовательно считываемых площадей плоских фигур –  $S_{RR}$ -интервалограмма [10] (рис. 2, 3).

Оказалось, что  $S_{RR}$ - и RR-интервалограммы всех условно здоровых людей качественно совпадают в областях больших и средних выбросов амплитуд. Несовпадения определяются областями малых выбросов. Для каждой ЭКГ по программе «САДР» строились RR- и  $S_{RR}$ -интервалограммы и оценивалась их корреляция. Анализ показал, что у всех исследуемых условно здоровых молодых людей значения коэффициентов корреляции гистограмм RR- и  $S_{RR}$ -интервалограмм (рис. 4, а, б) находились в интервале  $0,7 \div 1$ . По корреляционной оценке гистограмм RR- и  $S_{RR}$ -интервалограмм наблюдается высокое значение коэффициента корреляции при записи ЭКГ в состоянии покоя, и наоборот – уменьшение значения коэффициента в напряженном состоянии. Для здоровых людей в состоянии покоя регистрируется симметричная гистограмма. Ассиметрия указывает на отклонение ритма сердца от нормы [11]. Исследования в случае больных людей показывают, что коэффициент корреляции резко падает.

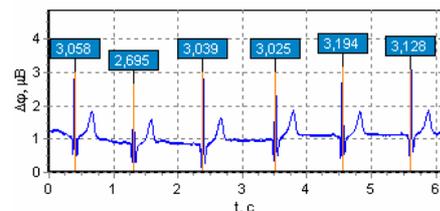


Рис. 2. Компьютерная версия ЭКГ. Определение значений максимальных пиков R.

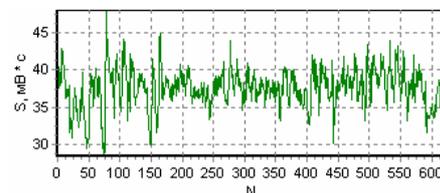


Рис. 3.  $S_{RR}$ -интервалограмма ЭКГ

Исследование ЭКГ параллельным анализом RR- и  $S_{RR}$ -интервалограмм выявляет наличие сердечной патологии.

**Интерквантильный метод.** Пространственно-временные методы недостаточны для описания всех особенностей сигнала RR-интервалограммы. В связи с этим предлагается применить интерквантильный метод обработки [6]. Вне зависимости от типа распределения плотности вероятности величин RR-интервалов, RR-интервалограмма разбивается по вертикали на интерквантильные промежутки (энергетические уровни), число которых рассчитывается по формуле Старджеса [12]. Каждый энергетический уровень приобретает собственную вероятностную оценку и

представляется собственной выборкой значений. Спектральный анализ проводится для всего диапазона значений RR-интервалов и для каждого интерквантильного промежутка. Интерквантильный подход для каждого уровня используется для анализа интерквантильных промежутков, их фазовых портретов (ФП), автокорреляционных функций и спектров ACF. На рис. 5 и 6 показаны результаты интерквантильного метода в графическом виде: на рис. 5 – для здорового человека (студент II курса ВлГУ); на рис. 6 – для больного человека с острым перитонитом (ОКБ г. Владимира). Исследуемый уровень отмечен на гистограммах.

Таблица

Сравнительные результаты анализа графиков рис. 5 и 6

	Для здорового человека	Для больного человека
Огибающая кривая гистограммы	Огибающая приближается по форме к нормальному распределению Гаусса. Коэффициент эксцесса равен 1,828	Наблюдается сильная асимметрия. Коэффициент асимметрии равен -0,039
Вариационный ряд (ВР)	Кривая ВР имеет S-образную гладкую форму	Кривая ВР имеет ступенчатую форму
Фазовый портрет	ФП представляет собой аттрактор в виде «ёжика» или клубка с однородным наполнением траекторий движения изображающей точки	В увеличенном масштабе аттрактор вырождается в точечную область, около которой формируются простые геометрические фигуры
Функция (ACF)	ACF затухает медленно со значительным периодом. Хорошо поддается визуальной интерпретации как источник информации о максимальной периодичности временного ряда	ACF имеет меньшую тенденцию к затуханию и устойчива на малых значениях около нуля. Имеет трудно интерпретируемую форму и требует наличия спектрального анализа
Спектр Фурье	Широкополосный спектр с выраженным максимумом на около нулевых частотах	Максимум на около нулевых частотах падает. На хвосте спектра, в некоторых случаях, появляются «всплески»
Спектр ACF	На спектре выделяется одна характерная максимальная по энергии частота	На спектре выделяется несколько максимальных по энергии частот

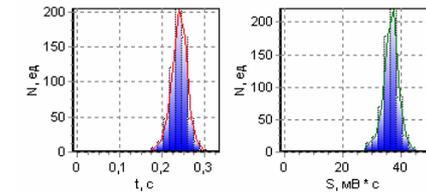


Рис. 4. Гистограммы RR- (а) и SRR-интервалограмм (б)

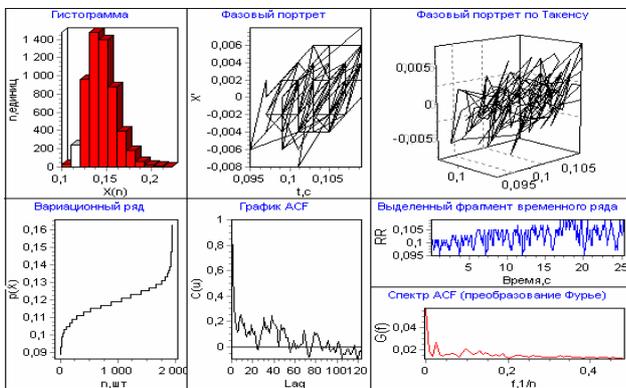


Рис. 5. Графики анализа интерквантильных промежутков по данным фрагмента RR-интервалограммы для здорового человека.

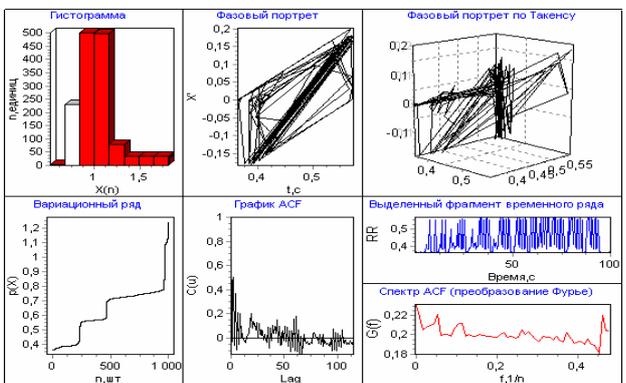


Рис. 6. Графики анализа интерквантильных промежутков по данным фрагмента RR-интервалограммы для случая больного человека

**Результаты и выводы.** Минимальный объем выборки устанавливается по минимальной информационной частоте в диапазоне 50...250 кардиоинтервалов. RR- и SRR-интервалограммы, с точки зрения информативности оценки функционального состояния организма, идентичны. Коэффициент корреляции гистограмм RR- и SRR-интервалограмм является количественным показателем ритма сердца в норме. Любое расхождение по коэффициенту корреляции рассматриваемых кардиоинтервалограмм свидетельствует о наличии патологии в работе сердца. При профилактических обследованиях можно переходить от исследования ЭКГ к анализу RR- и SRR-интервалограмм. Предложенный энергетический подход и программу анализа «САДР» можно использовать как экспресс-профилактику отклонений сердечного ритма от нормы. Интерквантильный метод анализа RR-интервалограмм дает достоверную информацию при оценке регуляторных процессов и устойчивости динамики сердечного ритма.

Литература

1. Бокерия Л.А. Тахикардии: диагностика и хирургическое лечение.– Л.: Медицина, 1989.– С. 296.
2. Баевский Р.М. и др. Математический анализ сердечного ритма при стрессе.– М., Наука, 1984.– С. 219.
3. Ардашев А.В., Новосельский П.А. // Кардиостим.– 2004.– № 252.
4. Яблунский Н.И. и др. // Progress in Biomedical Researches.– 1998.– Т.3.– С. 95–99.
5. Кавасма Р.А. и др.// Науч. труды V междуна. научно-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке».– М., 2004.– С. 157.
6. Кавасма Р.А. и др. // VI Междуна. научно-техн. конф. «Перспективные технологии в средствах передачи информации».– Владимир, 2005.– С. 209–211.
7. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. // Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения.– М., 2000.– <http://www.ecg.ru>
8. Priestly M.B. // Academic Press.– 1981.– Vol. 2.– P. 869.
9. Физиология человека / Под ред. П. Шмидта, Г. Тевса / Пер. с англ. – Т.2.– М.: Мир, 1996.– 313 с.
10. Кавасма Р.А. и др. // Мат-лы XI междуна. конф. «Новые мед. технологии и квантовая медицина».– М., 2005.– С. 89–90.
11. Калакутский Л.И., Манелис Э.С. Аппаратура и методы клинического мониторинга.– М.: Высш. шк., 2004.– С. 156.
12. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математ. статистика в клинических исследованиях.– М., ГЭОТАР-МЕД, 2001.– С. 256.

ENERGETIC AND INTERQUANTILE METHODS OF THE ELECTROCARDIOINTERVAL ANALYSIS

R.A.KAVASMA, A.A.KUZNETSOV, L.T. SUSHKOVA

Summary

The interquantile method of RR-intervalogram analysis provides reliable information when estimating regulatory processes and dynamics stability of the cardiac rhythm.

**Key words:** interquantile method, RR-intervalogram

УДК 611-018.1

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АПОПТОЗА

А.Б. ЛЕВИЦКАЯ, Д.Б. НИКИТЮК\*

Апоптоз – один из вариантов программируемой клеточной гибели, основное предназначение которого, как физиологического процесса – поддержание постоянного количества клеточных элементов в органах и тканях организма и удаление клеток, прошедших свой жизненный цикл. В отличие от гибели клеток, вызываемой патологией, процессы апоптоза происходят в ядре и цитоплазме при сохранении целостности клеточной оболочки [1]. Основными критериями, характерными для апоптоза, являются: функционально – необратимое прекращение жизнедеятельности клетки; морфологически – потеря микроворсинок и межклеточных контактов, конденсация хроматина, уменьшение объема клетки, ее фрагментация и образование апоптотных телец [2]; биохимически – гидролиз белков цитоплазмы и межнуклеосомный распад ДНК [1]; генетически – структурно-функциональная перестройка генетического аппарата клетки [3]. В мире приняты следующие основные методы определения апоптоза.

I. Морфологические: световая микроскопия гистологических препаратов и полутонких срезов; электронная, фазово-контрастная, поляризационная, флуорисцентная, электронно-трансмиссионная микроскопия; сканирующая, световая и электронно-микроскопическая радиоавтография, с использованием радиоактивной метки; TUNEL- и ISEL-методы, используемые для оценки апоптоза в тканевых срезах с помощью встроенных в концевые фрагменты ДНК меченых нуклеотидов.

II. Биохимические: электрофорез в агарозном геле с компьютерной денситометрией электрофореграмм для количественного определения степени фрагментации ДНК; метод ДНК-комет, или метод электрофореза единичных клеток со сканированием комет; определение активности каспаз.

III. Иммунологические: использование поли- и моноклональных антител для выявления рецепторов на поверхности клеток, продуктов онкогенов и антионкогенов, цитотоксинов, ростовых факторов и других структур, антител против каспаз, а также против белков, регулирующих процесс апоптоза.

IV. Иммуноцитохимические: детекция апоптоза по идентификации экспрессии фосфатидилсерина на наружной стороне мембраны клетки с помощью ФИТЦ-меченного аннексина и последующей люминесцентной микроскопией.

V. Иммуногистохимические: использование специфических маркеров клеточного цикла Ki-67 PCNA с обработкой срезов в СВЧ-печи. Оценку результатов проводят стрептовидин-биотинопериоксидазным методом.

VI. Протоочная цитофлюориметрия позволяет выявить число апоптотических клеток в популяциях лимфоцитов, тимоцитов, макрофагах, клеток культуры. Апоптотические ядра обнаруживаются как широкий пик гиподиплоидной ДНК, который легко отличим от узкого диплоидного пика ДНК нормальных клеток.

VII. Вестерн-блот анализ применяется для идентификации электрофоретически разделенных полипептидных цепей. В качестве зондов используются меченые антитела.

VIII. Биотехнологические: трансфекция клонируемого гена в соматические клетки животных и человека; создание трансгенных мышей для выяснения роли введенного гена в клеточном развитии и гибели клеток.

Изучен уровень апоптоза гепатоцитов при подостром токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом. Для создания модели токсического гепатита крысам-самцам Вистар опытной группы в течение 9 дней вводили внутримышечно 50% раствор четыреххлористого углерода в оливковом масле в дозе 0,3 мл на 100 г. массы тела. Контрольные и опытные животные содержались на общевиварном рационе и получали воду ad libitum. Показано статистически малозначимое увеличение активности каспазы -3 – на 9,3% в печени крыс опытной группы по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Межнуклеосомной фрагментации ДНК гепатоцитов у животных как опытной, так и контрольной группы при этом не наблюдалось.

Поражение печени при действии 4-хлористого углерода сопровождается активацией каспазы-3 и не приводит к межнуклеосомной фрагментации ДНК. По-видимому, при подостром токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, вклад процессов каспаза-зависимого апоптоза незначителен и гибель гепатоцитов развивается по другим механизмам [4].

С помощью проточной цитофлюориметрии изучено влияние пребиотиков инулина и олигофруктозы на спонтанный апоптоз в клетках иммунной системы. Крысы самцы Вистар двух опытных групп в течение 28 дней содержались на изокалорийном полусинтетическом казеиновом рационе, в котором кукурузный крахмал заменяли на инулин или олигофруктозу (10 % по массе).

Контрольные животные получали стандартный полусинтетический казеиновый рацион. Исследовались суспензии клеток тимуса, селезенки, брызжеечных лимфатических узлов и перитонеальных макрофагов. Установлено, что обогащение рационов крыс инулином и олигофруктозой не оказывало влияния на процессы апоптоза в клетках иммунной системы [5, 6].

Ныне наметилась тенденция к использованию количественных методов оценки апоптоза, таких как проточная цитофлюориметрия, определение активности каспаз, TUNNEL-метод, электронная микроскопия и др. Учитывая неоднозначность признаков апоптоза, необходимо комплексное использование разных методов для определения и оценки апоптотической гибели.

Литература

1. Kerr J.F.R. et al. // Brit. J. Cancer.– 1972.– Vol. 26.– P. 239–257.
2. Wyllie A.H. et al. // Int. Rev.Cytol.– 1980.– Vol. 68.– P. 251–306.
3. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз).– М, Медицина, 2001.– 192 с.
4. Левицкая А.Б., Москалева Е.Ю. // Мат-лы VIII Всерос. конгр. «Оптимальное питание – здоровье нации».– М., 2005.– С. 75.
5. Трушина Э.Н. и др. // Мат-лы 3-й Межд. науч.-иссл. конф. «Питание здорового и больного человека».– СПб.– 2005.– С. 197.
6. Трушина Э.Н. и др. // Вопр. пит.– 2005.– №3.– С. 35–40.

УДК 539.16.047:574

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОГЛОЩЕННОЙ ЭНЕРГИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ ПРИ УВЧ-ТЕРАПИИ

С.Ю. ПЕРОВ\*

Воздействие в лечебных целях на организм человека электрическим или магнитным полем ультравысокой частоты (УВЧ) является одним из наиболее распространенных методов в физиотерапии [1]. На практике зарекомендовал себя способ УВЧ-терапии с применением конденсаторного варианта, когда объект помещается с воздушным зазором между пластинами вторичного (терапевтического) контура генератора. Количество поглощенной энергии и терапевтический эффект находится в зависимости от напряженности электрического поля (ЭП) между конденсаторными пластинами, их величины, формы и расположения относительно тела пациента. В связи с этим важной задачей является корректное определение (дозиметрия) энергии ЭП УВЧ, поглощенной в тканях и органах пациента в процессе воздействия.

Наиболее распространенным методом является дозиметрия по индивидуальным ощущениям пациентом чувства тепла в области воздействия ЭП УВЧ. Однако если даже и оставить в стороне неизбежный субъективизм этого метода дозиметрии, общность в критериях оценки поглощенной энергии ЭП УВЧ отсутствует. В отечественной физиотерапии различают три дозы: I – без ощущения тепла, II – с ощущением слабого тепла и III – с ощущением отчетливого тепла, тогда как в зарубежной практике используется принцип 4-х доз: I – отсутствие ощущения тепла, II

\* ГУ НИИ питания РАМН

\* Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119899, Москва, Воробьевы горы, МГУ, Биологический факультет, e-mail: per-off@front.ru

– ощущение слабого тепла, III – ощущение приятного тепла и IV – ощущение сильного, но переносимого тепла. Такая неоднозначность создает трудности как при сравнении доз для лечебных методик с использованием различных аппаратов для УВЧ-терапии, так и в процессе их воспроизведения у пациента.

Возникает необходимость объективного измерения поглощенной в тканях и органах пациента энергии ЭП УВЧ, которое позволит непосредственно определить величину дозы для конкретного варианта лечения, а также и в процессе проведения терапевтической процедуры. Наличие такого метода позволит перейти от субъективной оценки, основанной на ощущении пациентом тепла, к объективному количественному определению, что повысит эффективность УВЧ-терапии, снизит вероятность повреждения тканей из-за перегрева и сведет к минимуму побочные или «нефизиотерапевтические» эффекты лечения.

**Цель работы** – разработка метода определения поглощенной энергии ЭП при УВЧ-терапии.

**Результаты исследования.** Объективная дозиметрия при УВЧ-терапии представлена инструментальными (приборными) и теоретическими (численными) методами. Широкое распространение получили расчетные методы вычисления структуры распределения локальных значений поглощенной энергии ЭП в исследуемом объекте, оставляя в стороне вопрос об общей поглощенной дозе и динамики ее изменения в процессе воздействия [3]. Инструментальные методы при УВЧ-терапии были незаслуженно забыты и применялись преимущественно в экспериментальных исследованиях, а не в клинической практике.

Предлагаемый метод основан на измерениях добротности контура УВЧ-генератора, между пластинами которого с воздушным зазором помещен объект. Исходные параметры параллельного терапевтического контура – индуктивность катушки  $L$  и емкость  $C$  – подобраны так, что на заданной частоте, например, 27,12 МГц обеспечивается резонанс. Изменение емкости конденсатора  $C$  приводит к расстройке контура, причем если величина емкости линейно изменяется от минимального до максимального значения, то также изменяется и величина напряжения на нем. При постоянстве частоты УВЧ-генератора и напряжения на контуре, величина максимального амплитудного значения напряжения на контуре пропорциональна его добротности, которая определяется активными потерями в расположенном между пластинами объекте, т.е. величиной поглощенной энергии ЭП.

Устройство для определения поглощенной энергии ЭП УВЧ, схема которого приведена на рис. 1, состоит из измерительной и регистрирующей части. Измерительная часть включает УВЧ генератор, терапевтический контур с конденсаторными пластинами и двигатель. Регистрирующая часть включает предварительный усилитель, фазовый детектор и цифровой датчик угла поворота ротора двигателя и, подключенного к компьютеру, двухканального цифрового осциллографа.

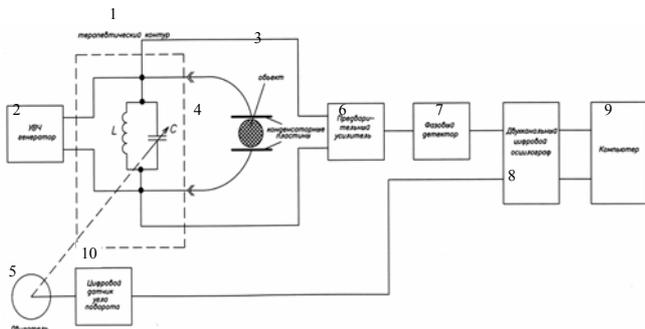


Рис. 1. Схема устройства для определения поглощенной энергии ЭП УВЧ

В измерительной части терапевтический контур (1), образованный катушкой с индуктивностью  $L$  и переменным конденсатором с емкостью  $C$ , подключен к УВЧ-генератору (2), а непосредственно к самому контуру при помощи фидеров – конденсаторные пластины (3) с расположенным между ними объектом (4). Переменный конденсатор  $C$  имеет равномерную (прямоугольную) шкалу емкости, ротор конденсатора связан с электродвигателем (5), который приводит его в равномерное вращение с постоянной скоростью. В процессе регистрации напряжение с терапевтического контура через предварительный усилитель (6) с высоким входным сопротивлением через фазовый детектор (7)

поступает на один из входов двухканального цифрового осциллографа (8), подключенного к компьютеру (9). На другой вход цифрового осциллографа (8) поступает сигнал с цифрового датчика угла поворота (10), соединенного с ротором электродвигателя (5). При вращении ротора прямоугольного переменного конденсатора  $C$  двигателем, напряжение на контуре изменяется, периодически проходя через максимум, амплитудное значение которого непрерывно измеряется и его максимальное значение в момент резонанса пропорционально добротности контура. Интервал времени, регистрируемый датчиком угла поворота, между положением полностью выведенного ротора конденсатора  $C$  и положением максимума резонансной кривой контура пропорционален емкости объекта.

Временные характеристики процесса измерений представлены на рис. 2, где  $a$  – характер изменения напряжения на контуре (резонансная кривая контура) при вращении ротора прямоугольного переменного конденсатора  $C$  двигателем,  $b$  – резонансная кривая контура с помещенным между конденсаторными пластинами объекте,  $v$  – импульс, длительность которого пропорциональна величине емкости объекта, и  $г$  – импульсы, передний фронт которых соответствует положению полностью выведенного и введенного ротора конденсатора  $C$ .

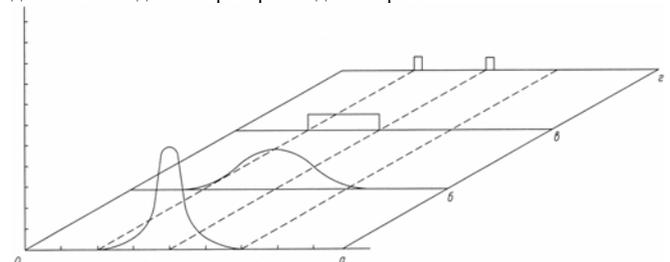


Рис. 2. Временные характеристики процесса измерений. Пояснение в тексте

Эквивалентная электрическая схема тканей тела человека в первом приближении может быть представлена в виде параллельно соединенных электрической проводимости и емкости. При помещении помещения между пластинами конденсатора объекта происходит расстройка контура, изменится его добротность, что приведет к уменьшению напряжения на контуре, которое пропорционально величине активных потерь за счет проводимости. В результате снижения добротности контура уменьшается амплитуда резонансной кривой и увеличивается ее ширина (рис. 2, б). Калибровка устройства производится путем помещения между конденсаторными пластинами терапевтического контура тканезквивалентных моделей (фантомов) с электрическими параметрами равными соответствующим тканям (мышечной, жировой и т.д.). Затем строится характеристическая кривая, которая является основой для дальнейших вычислений конкретных дозиметрических параметров [4]. С учетом результатов измерений по известным формулам рассчитывается величина активной проводимости, которая эквивалентна потерям энергии ЭП УВЧ в расположенном между пластинами исследуемом объекте для данной частоты. При апробации метода на частоте УВЧ-генератора 27,12 МГц и конденсаторных пластинах диаметром 150 мм поперечно расположенных на уровне середины голени добровольцев-испытуемых были получены следующие величины доз поглощенной энергии ЭП: I – без ощущения тепла (0,24-0,53 Дж/кг), II – с ощущением слабого тепла (0,53-0,72 Дж/кг), и III – с ощущением отчетливого тепла (0,72-0,91 Дж/кг).

Предлагаемый метод может быть использован в аппаратах для УВЧ-терапии, в которых предусмотрена автоматическая (следающего типа) подстройка терапевтического контура в резонанс, как зарубежного, так и отечественного производства, например, УВЧ 50-02, УВЧ 70-01А [1]. Аппаратно-программная реализация метода определения поглощенной энергии ЭП может быть выполнена в виде приставки к любому аппарату для УВЧ-терапии с системой автоматической подстройки контура в резонанс без существенных изменений в его конструкции.

#### Литература

1. Олейник О.Г. и др. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – № 2. – С. 62–68.

2. Скурихина Л.А. // Курортология и физиотерапия: Руководство.– 1985.– Т. 1.– М.– С. 437–452.
3. Samaras T. et al. // Phys. Med. Biol.– 2000.– Vol. 45, № 8.– P. 2233–2246.
4. Кудряшов Ю.Б., Перов С.Ю. // Электромагнитные поля и здоровье человека. Фундаментальные и прикладные исследования.– М., 2002.– С. 138–139.

METHOD OF DEFINITION OF ABSORBED ENERGY OF AN ELECTRICAL FIELD IN UHF THERAPY

S. YU. PEROV

Summary

The method of definition of an absorbed energy of an ultrahigh-frequency electrical field at carrying out of the therapy is described. It is based on modification of a quality factor of therapeutic contour. The device can be carried out as a an adapter to any means for UHF therapy with a system of automatic fine-tuning of the therapeutic contour in a resonance without essential modifications in its design.

**Key words:** ultrahigh-frequency, therapeutic contour

УДК 577.188.38

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БОС-ТРЕНИНГА ПО ИЗМЕНЕНИЯМ КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В БИОСРЕДАХ

Л.И. КАМЕНЕВ, Н.Ю.КИРКИНА, Е.Н. НАУМОВА, И.В. ПАНОВА, Ю.А. СМИРНОВ, В.М. ШАТАЛИН\*

**Цель работы** – изучение влияния дыхательного тренинга под контролем текущей ЧСС по методу БОС на изменения концентрации микроэлементов ( $K_{MЭ}$ ) в моче у лиц с бронхообструктивным синдромом, в т.ч. профессиональной этиологии; разработка способа оценки эффективности применения БОС-тренинга в реабилитационных программах больных ХОБЛ с использованием биологических маркеров – концентраций микроэлементов ( $K_{MЭ}$ ) в биосредах (сыворотке крови, моче) [1, 4].

**Объект исследования.** В МУЗ МСЧ №5 г. Тулы обследовано 30 чел. основной группы (А) – мужчин (ср. возраст – 54,3 года), прошедших десять 20-минутных сеансов БОС-тренинга, с диагнозами хронический пылевой бронхит (ХПБ) профессиональной этиологии и хронический обструктивный бронхит (ХОБ) непрофессиональной этиологии; по 15 чел. в группе. Контроль (В) составили лица с теми же диагнозами, получавшие общепринятый лечебный комплекс (ОЛК); 24 и 20 чел. соответственно.

**Методика проведения исследований.** Для сеансов дыхательного тренинга под контролем текущей ЧСС с биологической обратной связью (БОС) использовался программно-аппаратный комплекс – тренажер БОС «Дыхание» – коррекционно-оздоровительная система, работающая по принципу (БОС).

Концентрация МЭ в моче и сыворотке крови, спирометрические показатели (ОФВ<sub>1</sub>) определялись в группах А и В три раза: в начале, в середине и по завершении курса сеансов БОС-тренинга, что соответствовало стадиям заболевания

– обострения (1 стадия), затухающего обострения (2) и ремиссии (3 стадия).

**Оценка эффективности БОС-тренинга** велась по изменению  $K_{MЭ}$  в биосредах. Влияние БОС-тренинга на бронхиальную проходимость оценивалось по ОФВ<sub>1</sub> и методом бронхофонографии с использованием КДК «Паттерн».  $K_{MЭ}$  в моче определялись методом атомно-абсорбционной (пламенной) спектроскопии на установке «Сатурн-3П-1», функция внешнего дыхания (ФВД) – на аппарате КСП-1 (Россия). В основе работы КДК лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей. В качестве интегрального количественного параметра для оценки динамики заболевания был использован параметр КДК «Паттерн» – работа дыхания. Изображение графика выводили на дисплей. Статобработка велась методом дисперсионного анализа и пакета прикладных программ SPSS for Windows v 6.10 [2].

**Количественный анализ содержания МЭ в моче и крови при ХПБ и ХОБ.** Анализ полученных данных показал, что на всех стадиях заболевания имелся диапазон колебаний  $K_{MЭ}$  в крови и моче. Это может говорить о гетерогенности групп ХПБ и ХОБ. Выявлена достоверная корреляционная зависимость  $K_{MЭ}$  от способа лечения ( $p < 0,05$ ): в крови – у больных ХПБ с Cr и Fe в обеих группах, а также Mn и Ni в группе В, у больных ХОБ с Cu, Zn, Cr в обеих группах и Mn в группе А. В моче – при ХПБ достоверная корреляционная зависимость выявлена лишь в группе А с Fe, Mn и Ni, при ХОБ – в группе В с Ni.

Математическая обработка установила, что дыхательный тренинг БОС на 1-й стадии болезни не влияет на изменение концентрации МЭ ( $\alpha = 0,6-0,7$ ), на 2-й и 3-й стадии влияет очень сильно ( $\alpha = 0,001$ ). Однако разброс значений МЭ в крови и моче на конечных стадиях заболевания в зависимости от способа проводимого лечения сопоставим с  $K_{MЭ}$  контроля (табл.1,2).

Степень изменения  $K_{MЭ}$  в биосредах коррелировала с выраженностью изменения ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,1$ ), что позволяет прогнозировать течение заболевания по изменениям  $K_{MЭ}$  [3]. Выявлена корреляционная зависимость между ФВД и дыхательной аритмией сердца (разностью max и min пульса больного на вдохе и выдохе), отражающая уровень бронхообструкции.

В результате бронхографического исследований на КДК «Паттерн» было установлено, что ХПБ и ХОБ сопровождалось преимущественно обструктивными изменениями (85% и 89% соответственно). Обструкция проявляется возникновением специфического акустического феномена – появлением достоверных диагностических признаков на частотах свыше 5000 Гц.

**Выводы:** 1. Выявлена корреляционная зависимость  $K_{MЭ}$  от способа лечения: в крови – у больных ХПБ с Cr и Fe; с ХОБ с Mn, Cu, Zn, Cr; в моче – при ХПБ с Fe, Mn, Cu, Ni; при ХОБ – с Ni, при АБА – с Fe, Mn, с Ni, Zn; при НБА – с Mn, Ni и Zn.

2. Рост амплитуды кривых в обструктивном диагностическом поле паттерна дыхания при проведении фоновой бронхографии

Корреляционная зависимость  $K_{MЭ}$  в у больных с ХОБ

Таблица 1

	Fe <sub>g</sub>	Mn <sub>g</sub>	Cu <sub>g</sub>	Ni <sub>g</sub>	Zn <sub>g</sub>	Cr <sub>g</sub>	Fe <sub>u</sub>	Mn <sub>u</sub>	Cu <sub>u</sub>	Ni <sub>u</sub>	Zn <sub>u</sub>	Cr <sub>u</sub>
Ккор	0,01	0,36	0,73	0,23	0,8	0,28	0,05	-0,24	0,15	0,09	0,159	0,06
Гр.В	3,82	0,0137	0,3167	0,0837	-2,26	0,017	1,497	0,0747	-0,497	0,0359	2,266	0,046
Гр.А	0	0,0099	0,0541	0,0028	0,891	0,0064	0,07	-0,004	0,432	0,0017	0,05	0,005

Корреляционная зависимость  $K_{MЭ}$  в у больных с ХПБ

Таблица 2

	Fe <sub>g</sub>	Mn <sub>g</sub>	Cu <sub>g</sub>	Ni <sub>g</sub>	Zn <sub>g</sub>	Cr <sub>g</sub>	Fe <sub>u</sub>	Mn <sub>u</sub>	Cu <sub>u</sub>	Ni <sub>u</sub>	Zn <sub>u</sub>	Cr <sub>u</sub>
Ккор	0,38	-0,21	-0,01	0,007	-0,04	-0,42	0,28	-0,5	-0,31	-0,24	0,061	0,14
Гр.В	1,231	0,407	0,618	0,1598	3,741	0,0648	0,792	0,035	0,124	0,079	0,391	0,021
Гр.А	0,136	-0,022	-0,001	0,00025	-0,0198	-0,0044	0,038	-0,0019	-0,004	-0,0023	0,0028	0,0087

Примечание: МЭ<sub>г</sub> – концентрация МЭ в крови, МЭ<sub>u</sub> – концентрация МЭ в моче

на КДК «Паттерн» является достоверным признаком эффективности дыхательного БОС-тренинга под контролем ЧСС.

3. Определение содержания МЭ при заболеваниях органов дыхания рекомендуется для врачебной практике, для чего необходимо создание лабораторий. Выявленные корреляционные

\* МУЗ МСЧ №5, ГУП НИИ НМТ объединенный с НИЦ медицинского факультета ТулГУ, г.Тула, Россия

зависимости содержания МЭ с течением заболеваний и эффективностью способов их лечения должны учитываться при разработке корригирующей терапии, для прогноза течения болезней с бронхообструктивным синдромом и в применении имеющихся биологически активных добавок и разработке новых.

4. Метод дыхательной БОС-гимнастики целесообразно внедрить в стационары и поликлиники, в реабилитационные и оздоровительные подразделения, а также рекомендовать его для использования на дому больным с ХПБ и ХОБ.

#### Литература

1. Гвоздев Е.Г. Возможности метода биологической обратной связи (БОС) в лечении больных бронхиальной астмой // Сб. материалов 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания.– СПб, 2003.– С. 230.

2. Маленко И.В. Прогностическая значимость математических моделей концентрации микроэлементов в моче на ранних стадиях хронического пылевого бронхита: Дис...к.м.н.– Тула, 2001.– 137 с.

3. Малышев В.С. Научный метод обработки информации при акустической диагностике влияния производственной среды на здоровье человека: Дис...д.м.н.– Тула, 2002.– 255 с.

4. Хадарцев А.А. и др. Теория и практика восстановительной медицины.– Т. II. Интегральная диагностика и восстановительное лечение заболеваний органов дыхания, в том числе профессиональных: Монография / Под ред. В.А. Тутельяна.– Тула: ООО «РИФ ИНФРА» – Москва: Российская академия медицинских наук, 2005.– Т. II.– 247 с.

5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.– СПб: ВМедА, 2002.– 266 с.

#### AN ESTIMATION OF BFB-TRAINING EFFECTIVENESS ACCORDING TO CHANGES OF TRACE-ELEMENT CONCENTRATION IN BIOMEDIA

L.I. KAMENEV, N.YU. KIRKINA, E.N. NAUMOVA, I.V. PANOVA, YU.A. SMIRNOV, V.M. SHATALIN

#### Summary

The authors analyzed correlation with trace elements in the blood and urine in the case of bronchitis (including mechanic bronchitis) in the course of treatment by different methods. An estimation of effectiveness of making use of respiratory training-simulator (Biological Feedback – “Breathing”) according to changes of trace-element concentration in the blood and urine can serve as a basis for prognostication.

**Key words:** trace-element concentration

УДК 616.89

АДДИКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МОДЕЛИ, ФАКТОРЫ РИСКА.

О.Ю. КАЛИНИЧЕНКО, В.Л. МАЛЫГИН\*

Эпидемия распространения наркомании и алкоголизма, охватившая Россию, представляет опасность для здоровья нации. Число подростков, официально взятых впервые на учет по поводу злоупотребления наркотиками, за 1991–1999 гг. выросло с 4,9 (1991г.) до 77,4 (1999 г.), количество подростков с психотическими расстройствами, вследствие злоупотребления алкоголем увеличилось с 7,6 в 1991г. до 11,1 в 1999 г. (на 100 000 подростков). Реальное число больных наркоманией в 10–50 раз выше, чем официально зарегистрировано и превысило, по данным ВОЗ, 5 миллионов человек. Неблагоприятная социально-экономическая ситуация, кризис духовных ценностей и семьи – все эти факторы оказывают давление на личность подростка и

способствуют формированию зависимого поведения. В связи с этим особое значение имеют своевременная диагностика предрасположенности к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) и проведение коррекционных мероприятий, направленных на повышение адаптационных возможностей личности подростка, его личностный рост. Профилактика аддиктивного поведения должна начинаться в школе. Исследования по зависимому поведению выделяют множество личностных черт, способствующих формированию зависимости, и предлагается большое количество коррекционных программ. Поэтому выделим наиболее значимые личностные факторы формирования зависимости.

Употребление наркотиков и токсических веществ, делинквентное поведение, включая сексуальные девиации, уход от социально конструктивной деятельности, праздное времяпрепровождение – все это дает основания для формирования концепции саморазрушающего поведения как проявления дисфункционального состояния личности [17]. В основе этого лежит стремление к уходу от проблем. Алкоголизация и наркотизация не являются единственными. Широкое распространение получило исследование одной из форм девиантного поведения в форме аддиктивного поведения – отклоняющегося поведения, характеризующегося стремлением к уходу от реальности путем искусственного изменения своего психического состояния посредством приема ряда веществ или постоянной фиксации внимания на определенных видах деятельности, что направлено на развитие и поддержание интенсивных эмоций [9, 15, 17].

Пристрастие к играм (игровые автоматы – гемблинг, компьютер – Internet addiction и т. д.) характеризуются замещением реальной жизни виртуальной. К этому относится и компульсивная потребность быть занятым («трудоголики»). Риск формирования зависимости от ПАВ оценивают с позиций био-, психо-, социо-, духовной модели, где каждый фактор (наследственность, особенности характера, микро- и макросоциальное окружение, зрелость личности в целом) участвует в формировании болезни.

**Общебиологические факторы риска формирования аддиктивного поведения.** К общебиологическим факторам относятся пре-, пери- и постнатальные вредности, способствующие возникновению органической неполноценности структур головного мозга. Наследственность является основой формирования темперамента и личности. Патологические факторы, осложняющие течение беременности (плохое здоровье матери, инфекционные заболевания, курение, прием ряда лекарств и т.д.), осложнения в период родов, болезни и травмы первого года жизни ребенка – все это может вызывать те или иные нарушения центральной нервной системы. Ряд авторов [3, 7, 10, 14] отмечает значение органической неполноценности структур головного мозга в формировании личностных аномалий, включая аддиктивное поведение. Органическая неполноценность ЦНС может являться основой инфантилизма, эмоционально-волевой неустойчивости, личностной агрессивности. Отягощенная наследственность (алкоголизм, психические расстройства) относятся к факторам риска возникновения аддиктивного поведения. Плу-тарху приписывают изречение: *Ebrii gignunt ebrios* (пьяницы порождают пьяниц). Диоген про глупого ребенка сказал, что он глуп оттого, что зачат в пьяном виде. Риск развития алкоголизма у детей алкоголиков в 4 раза выше, чем у лиц с благополучной наследственностью. Отягощенная наследственность алкоголизмом среди наркоманов имеется в 17,5–29,7% случаев [1, 2, 19], способствуя раннему началу злоупотребления наркотиками [6].

**Социальные факторы.** Микро и макро-социальное окружение являются именно той средой, где проявляются личностные свойства. В свою очередь, на протяжении всей жизни человека окружающая среда оказывает свое влияние на формирование личностных свойств и отдельных реакций. Ряд исследователей [26, 23] считают наркоманию «симптомом семьи». Анализ семейных отношений у подростков-наркоманов выявил, что в семьях воспитанием детей занимались в основном матери, чаще имелись разводы родителей, повторные браки и неполные семьи [30, 28]. Неблагополучные социально-психологические отношения в семье подростков-наркоманов отмечаются в 69% случаев и сочетаются с наследственной отягощенностью алкоголизмом [16].

\* ТулГУ, медфакультет

Фактором риска является злоупотребление алкоголем в семье, способствующее формированию этой модели поведения в обществе. Дети в семьях с алкогольными «традициями» подвержены большему риску пристраститься к алкоголю и наркотикам. В этом свою роль играют генетические причины и окружение. Мальчики, родившиеся в семье алкоголика, даже воспитываясь в другой семье, усыновившей их, подвергаются в 2–4 раза большему риску стать алкоголиком, чем родившиеся в нормальных семьях. Наибольшее значение в возникновении аддиктивного поведения [2, 8, 11] имеет гипопека (безнадзорность и жестокое отношение к подростку) и противоречивое воспитание, сравнительно реже – воспитание в виде доминирующей или потворствующей гиперпротекции. Воспитание в условиях гипопеки способствует формированию психопатий возбудимого типа (по А.Е. Личко), на фоне которых наиболее часто отмечается обращение к алкоголю и наркотикам. Гиперпека формирует истероидный (демонстративный) тип психопатии, также являющийся фактором риска формирования аддиктивного поведения. Отношения в семье, основанные на любви, принятии и понимании друг друга, на демократическом контроле формируют барьеры, предотвращающие тягу подростка к алкоголю и наркотикам.

Опасным возрастом для обращения к наркотикам является период от 13 до 15 лет, их употребление считается признаком независимости. Макросоциальное окружение оказывает влияние на возникновение аддиктивного поведения. Особенно это касается подростков, у которых под влиянием стрессовых факторов легко возникают реакции дизадаптации. Неблагоприятное социальное окружение может проявляться высоким уровнем преступности, в т.ч. распространенностью незаконного оборота наркотиков, влиянием асоциальных групп и оказываемого ими давления в учебных заведениях, культивированием привлекательности асоциального поведения с одновременным понижением значения духовных ценностей. У детей из социально неблагополучных семей, социально изолированных, не имеющих братьев и сестер, живущих в плохих жилищных условиях, род занятий родителей которых малопрестижен (или они безработные), больше шансов злоупотреблять алкоголем и наркотиками. Районы с высоким уровнем преступности способствуют разобщенности людей, создают криминальную обстановку и условия для распространения алкоголизма и наркомании. Частые перемены местожительства также оказывают отрицательное влияние. Доступность алкоголя и наркотиков объективно связана с вероятностью злоупотребления ими. В школах, где наркотики более доступны, обнаружены и более высокие показатели их употребления.

**Характерологические и личностные свойства, как факторы риска аддиктивного поведения.** Еще в 1935 году, В.А. Гиляровский писал, что наркомания особенно часто возникает у лиц с неустойчивой конституцией, чувствительных к боли и ощущающих по особенностям своего склада большую потребность в искусственном возбуждении. С детства эти люди испытывают беспричинную тоску, отличаются неустойчивым настроением. Они чрезмерно чувствительны и ранимы [23]. Наркомания часто формируется у лиц с аномалиями характера [11, 18, 22]. При этом риск обращения к наркотикам связан и со степенью аномалии характера (психопатия или акцентуация), и с типом – чаще неустойчивым, эпилептоидным и конформным.

Считается, что наиболее значимыми личностными чертами, способствующими обращению к алкоголю и наркотикам, являются: нетерпеливость, неспособность «ждать и догонять», плохая переносимость скуки обыденной жизни, склонность к риску и «вкусу опасности», крайне развитое любопытство, наряду с недооценкой степени риска и последствий своих поступков; максимализм, крайность в каких-либо требованиях, взглядах, эмоциях и естественное разочарование при невозможности достичь удовлетворения своих завышенных требований; эгоцентризм, гедонистическая направленность личности, стремление получить удовольствие любой ценой; подчиняемость, зависимость от обстоятельств и других людей, стремление уходить от ответственности в принятии решений.

Другим базовым фактором, на основе которого развивается аддиктивное поведение [7, 3], является психический инфантилизм. Показателями психической незрелости подростка являются: патологическая внушаемость и подражательность; слабость высших форм волевых функций, неспособность к целенаправленной деятельности; неумение соотносить свои поступки с реальной обстановкой и прогнозировать их последствия; недос-

точная критичность как к собственному состоянию, так и к сложным взаимоотношениям с окружающей действительностью; архаичность мышления, склонность к магическому объяснению происходящих событий.

Незрелость личности, «слабая чувственная ткань сознания» (по А.Н. Леонтьеву) препятствует социализации личности, усвоению нравственных норм и ответственности за свои поступки. Свойственная таким личностям опора на суждения и поведение других людей, затруднение формирования своих умозаключений, снятие с себя ответственности за свое поведение, описываемые, как экстернальный локус-контроль, способствует возникновению зависимого поведения и риску обращения к ПАВ под давлением социальных факторов.

Одним из основных мотивов обращения подростков к алкоголю и наркотикам часто является необходимость снять эмоциональный стресс, сопровождающий подростковый кризис идентичности [27]. Колеблясь в выборе профессии, конфликтуя с родителями, вступая в хрупкие и ненадежные отношения со сверстниками, юноши и девушки могут относиться к наркотикам как к средству, помогающему немедленно снять беспокоящее внутреннее напряжение. Низкая устойчивость к стрессам, к новым сложным ситуациям, плохая переносимость конфликтов, обусловленные незрелостью или недостаточностью личностно-средовых ресурсов – часто являющиеся причиной обращения к ПАВ [6, 17, 21]. Алкоголь и наркотики – средство для получения удовольствия; для роста самооценки и самоуважения; средством, облегчающим общение и поддерживающим принятый ритуал.

Развиваемая П.П.Короленко (1990) [9] концепция аддиктивного поведения исходит из положения о наличии общих механизмов, свойственных различным формам аддикции как фармакологического, так и нефармакологического содержания. При этом наблюдается снижение уровня требований и критики к окружающим и к самому себе, что может сопровождаться упрощением личности с нивелировкой личностных свойств, вплоть до ее деградации. Основным мотивом поведения становится стремление к изменению неудовлетворяющего психического состояния, которое представляется скучным. Окружающие события не вызывают интереса и не являются источником приятных эмоциональных переживаний. Анализируя психологические механизмы, лежащие в основе различных аддикций, П.П. Короленко приходит к заключению о том, что начало формирования аддиктивного процесса происходит всегда на эмоциональном уровне. Существует эмоциональное состояние, объединяющее различные (не- и фармакологические) аддикции. В основе его находится стремление к психологическому комфорту. В нормальных условиях психологический комфорт достигается: преодолением препятствий, достижением значимых целей, удовлетворением любопытства, реализацией исследовательского интереса, проявлением симпатии к другим людям, оказанием им помощи и поддержки, следованием религиозному опыту и переживаниям, занятием спортом, психологическими упражнениями, уходом в мир воображения и фантазий и др. В случаях формирования аддикции этот выбор резко сужается: происходит фиксация на каком-нибудь одном способе достижения комфорта, все другие и используются все реже. Этот процесс называется конвергенцией эмоционального комфорта, с резким ограничением способов его достижения.

Адаптационные возможности потенциального аддикта нарушены на психофизиологическом уровне. Он с трудом переносит даже кратковременные и незначительные колебания настроения и психофизического тонуса. Такие люди обладают низкой переносимостью фрустраций. В качестве способа восстановления психологического комфорта они выбирают аддикцию, стремятся к искусственному улучшению психического состояния. Подобный способ реагирования на проблему закрепляется в поведении человека и становится устойчивой стратегией взаимодействия с действительностью. В результате у него формируются определенные стратегии поведения, основанные на его личном опыте. Трудности, с которыми сталкиваются подростки, разнообразные стрессовые воздействия требуют от них определенных стратегий преодоления препятствий. Формы поведения подростков представляют собой варианты преодоления стресса. От того, как отвечает подросток на предъявляемые ему требования среды, какие способы и стили преодоления стресса у него проявляются и закрепляются, зависит развитие личности в подростковый период и дальнейшие перспективы. В зависимости от используемых

стратегий и ресурсов у него могут развиваться разные формы поведения как адаптивные, так и дизадаптивные.

Копинг-поведение подростков с зависимостью имеет ряд характерных признаков. Неспособность эффективно справиться с социально-стрессовым давлением среды собственными силами вызывает у подростков потребность уйти от реальности, использовать для этих целей ПАВ или другие деятельности, в результате чего ПАВ или деятельность стали использоваться как средство совладания со стрессами, как копинг-механизм. Для совладания со стрессом здоровые подростки наиболее часто используют копинг-стратегию разрешения проблем. Сталкиваясь с проблемой, они пытаются определить и сформулировать ее. Свойственный подросткам оптимизм поддерживает уверенность в способности разрешить проблему. Подростки с высоким риском аддиктивного поведения не могут быстро ориентироваться в проблеме, определить и сформулировать ее. Неэффективное разрешение многочисленных проблемных ситуаций приводит к снижению самооценки, уверенности в возможности самостоятельно разрешать проблемы, контролировать среду.

Б.С. Братусь (1988) [5], исследуя влечение к алкоголю, разработал концепцию иллюзорно-компенсаторной деятельности: алкоголь, действуя как своеобразный, пусть и патологический адаптоген, создает иллюзию жизни и личностного благополучия. Личностные или психические нарушения (истерические и аффективные расстройства, ночные страхи, расстройства сна, вегетоневроз) под влиянием наркотиков на первом этапе употребления могут даже компенсироваться, облегчая адаптацию [20].

Среди этого множества вариантов первичных мотивов обращения к психоактивным веществам принято выделять пять наиболее значимых групп: гедонистический (включающий в себя любопытство), субмиссивный (закрывающийся в конформном следовании традициям микросоциального окружения), коммуникативный (для облегчения общения), детензивный (устранение неприятных эмоций), протестно-демонстративный (сопротивление требованиям окружающих, например, «назло родителям»).

В последние годы отмечен рост субмиссивной мотивации, основой которой является конформизм [18]. По данным [25], наиболее часто встречается детензивный мотив, субмиссивный и протестно-демонстративный. В поисках специфических для зависимой личности черт выделяется бесконечное множество, порой противоречивых, преморбидных особенностей. В своих исследованиях [24] выделено около 24 вариантов личностных особенностей, предрасполагающих к наркотизму. Все это вызывает затруднения в однозначной трактовке такого множества факторов, риска формирования аддиктивного поведения. В тоже время распространенность алкоголизма и наркомании значительно превышает распространенность личностных аномалий. Еще в 1963 г. В.В. Бориневич [4] утверждал: «Нет личности свободной от наркотиков, нет и особой наркотической личности». Ни один из выдвигавшихся в литературе факторов (эйфория, психопатия, особая конституция) не являются постоянным, обязательным для развития наркомании и не может считаться этиологическим. Хотя обращение к наркотикам вероятнее у личностей незрелых, склонных к подражанию, подчиняемых, лишенных четких социальных установок, какого-либо особого психопатического склада личности, предрасполагающего к формированию зависимости к психоактивному веществу, нет [22]. Наличие тех или иных отдельных личностных черт, относимых различными авторами к факторам риска, биологической и социальной почвы не являются по сути фатальными в обращении подростков к ПАВ.

Риск обращения к наркотикам надо рассматривать в целостно-динамическом соотношении характера, личностных свойств и социальных факторов. Понятие «личность», в отличие от характерологических свойств, включает в себя степень волевой регуляции поведения, использование нравственных оснований, мировоззренческих установок, склонностей и социальных интересов при выборе системы поступков. Нравственные ценности препятствуют обращению к ПАВ, даже при наличии тех или иных характерологических аномалий и неблагоприятных социальных условий. Некоторые дети, даже когда они подвергаются многим факторам риска, не употребляют наркотики и алкоголя. Их удерживает от этого: привязанность к законам и нормам общества, к семейным традициям, исключая употребление алкоголя и наркотиков; внутренний самоконтроль, целеустремленность.

Диагностические системы по выявлению аддиктивного поведения направлены на выявление отдельных дизадаптивных характерологических черт, без учета взаимного влияния других составляющих личности, включая ее духовную направленность. Применяемые диагностические системы оценивают риск обращения к ПАВ без учета влияния дизадаптивных социальных факторов. Все это не позволяет рассматривать личность как целостную динамическую структуру во взаимодействии со средой, что существенно снижает качество диагностики. В исследованиях последних лет [12–13] предложен структурно-динамический подход по выявлению факторов риска аддиктивного поведения, основанный на теории деятельности. В предлагаемой психодиагностической системе структура личности представлена как целостная структура с взаимовлияющим сочетанием базовых факторов личности. В соответствии с теорией деятельности удовлетворение потребностей осуществляется с помощью системных психических механизмов – мотивации, целеполагания, действий и операций, обеспечивающих динамическое взаимодействие организма и личности с окружающей средой.

Выделены следующие ведущие составляющие личности, участвующие в формировании аддиктивного поведения: удовлетворенность базовых социально-биологических потребностей; социально-духовная (индивидуально-гедонистическая) направленность и самореализация личности; способность к интеллектуально-аналитической регуляции поведения; возможность нравственно-чувственной регуляции поведения; наличие эмоционально-волевой регуляции поведения; асоциальность.

Общий риск аддиктивного поведения рассчитывается исходя из динамического соотношения всех факторов личностных свойств в комплексе с действием социальных факторов по специально разработанной математической модели. При этом адаптивная слабость тех или иных базовых личностных свойств может быть компенсирована за счет силы других личностных свойств. Эмоциональная неустойчивость может быть компенсирована высоким уровнем когнитивной (интеллектуальной) регуляции поведения. Или недостаточная когнитивная регуляция поведения может быть компенсирована эмоционально-волевыми свойствами или высоким уровнем нравственного контроля. Наиболее значимыми социально-дизадаптивными факторами, увеличивающими риск обращения подростка к алкоголю и наркотикам, являются неполная семья и злоупотребление алкоголем в семье. Обращению подростка к ПАВ способствуют плохие отношения с близкими в семье и нарушенные отношения в школе. Риск формирования аддиктивного поведения представляет собой динамическое взаимодействие личностно-характерологических особенностей, биологических свойств и социальных факторов. Нуждается в уточнении взаимное влияние отдельных неблагоприятных социальных факторов и тех или иных характерологических свойств на возможность формирования аддиктивного поведения. Комплексное изучение факторов риска позволяет более точно прогнозировать формирование аддиктивного поведения, и проводить своевременную, дифференцированную его профилактику.

#### Литература

1. Авраменко А.И. и др. // Врач. дело, 1988.– № 1.– С. 89–90.
2. Битенский В.С., Херсонский Б.Г. // Психол. иссл-я и психотер. в наркол.– Л., 1989.– С. 83–88.
3. Боев И.В. Пограничная аномальная личность.– Ставрополь, 1999.– 362 с.
4. Бориневич В.В. Наркомании.– М., 1963.– 275 с.
5. Братусь Б.С. Аномалии личности.– М., 1988.– 301 с.
6. Врублевский А.Г., Цетлин М.Г. Методические рекомендации по раннему выявлению и профилактике наркоманий и токсикомании среди учащихся общеобразовательных школ.– 1987.– 15 с.
7. Гиндикин В.Я., Гурьева В.А. Личностная патология.– М., 1999.– 266 с.
8. Жмуров В.А., Огородников Т.И. Токсикомания: вопросы клиники, раннего выявления и профилактики.– Хабаровск, 1988.– С. 54–56.
9. Короленко П.П., Донских Т.А. Семь путей к катастрофе.– Новосибирск, 1990.– 224 с.
10. Личко А.Е. Наркотизм Употребление наркотиков и подростковая наркомания / В кн. Психопатии и акцентуации характера у подростков.– Л., 1977.– С 61–70.

11. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология.– Л.: Медицина, 1991.– 302 с.

12. Малыгин В.Л. и др. Психологические особенности личности с высоким риском обращения к психоактивным веществам: новые подходы к диагностике / Мат-лы Всерос. конф. «Профилактика злоупотребления психоактивными веществами несовершеннолетними и молодежью».– М., 2003.

13. Малыгин В.Л. и др. Структурно-динамический подход к диагностике аддиктивного поведения / 1-я научно-практ. конф. психиатров и наркологов.– Ростов на Дону, 2004.

14. Махтумова М.Х. и др. // Здоровоохранение Туркменистана.– 1992.– №5.– С. 20–24.

15. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология.– М.: МЕДпресс-информ, 2002.

16. Петрицев А.М., Мостовой С.М. К вопросу о социально-психологических факторах формирования наркомании: Алкоголизм и неалкогольные токсикомании / Тр. института.– Т. CLXXVIII, Вып. 5.– М., 1981.– С. 50–53.

17. Попов Ю.В. Концепция саморазрушающего поведения как проявления дисфункционального состояния личности. // Обзор психиатр. и мед. психол., 1994.– N1 - с. 6-13

18. Пятницкая И.Н. Наркомании.– М., 1999.– С.541.

19. Рохлина М.Л., Воронин К.Э. // Профилактика рецидивов при алкоголизме и наркоманиях: Сб. науч. тр.– СПб, 1991.– С.46.

20. Сирота Н.А. // Актуальные вопр. Наркол.: Тез. респ. совещ. наркологов 24–25 апреля.– Ашхабад, 1989.– С. 45–46.

21. Сирота Н.А., Ялтонский В.М. // Вопросы наркологии.– 1996.– № 4.– С. 59–67.

22. Смуглевич А.Б. Неалкогольные токсикомании / В кн.: Рук-во по психиатрии / под. ред. А.В. Снежневского).– М.: Медицина, 1983.– С. 328–341.

23. Стрельчук И.В. Клиника и лечение наркомании.– М.: Медгиз, 1956.– 346 с.

24. Трайнина Е. Г. Особенности аутоагрессивных проявлений и аффективных расстройств при некоторых формах полинаркоманий: Автореф. дис...канд. мед. наук.– М., 1984.– 18 с.

25. Худяков А.В. Клинико-социальный анализ формирования и профилактика зависимости от психоактивных веществ у несовершеннолетних: Автореф. дис... д. м. наук.– М., 2003.– 37 с.

26. Эйдмиллер Э.Г., Юстицкий В. Психология и психотерапия семьи.– СПб, 1999.– 656 с.

27. Erikson E.H. Adulthood.– New York: Norton, 1978.

28. Hermalin Tared A. et al. // Drug and Alcohol Dependence.– 1990.– Vol. 26.– P. 117–125.

29. Kaufman E. // Int. J. Addict.– 1985.– №6–7.– P. 897–916.

30. Stoker A., Swadi H. // Drag and Alcohol Dependence.– 1990.– Vol. 25.– P. 293–297.

ADDICTIVE BEHAVIOUR: DEFINITION, MODELS, RISK FACTORS

V.L. MALYGIN, O.YU. KALINICHENKO

Summary

A general risk of the addictive behavior is calculated on dynamic relation of all factors of personellity characteristics and social factors by means of the mathematical model developed by the authors.

**Key words:** addictive behavior, mathematical model

УДК 57.082.14:314.4:574(571.63)

МЕТОД КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ПЛЕЯД В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТРУКТУРЫ ЗАВИСИМОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Л. В. ВЕРЕМЧУК, А. В. ВЯЗОВА

Влияние окружающей среды на формирование болезней органов дыхания (БОД) и мочевыделительной системы (МВС) доказано многими научными исследованиями [2–3, 5–8]. Одним из важных направлений в медико-экологических исследованиях является установление зависимости влияния окружающей среды на сочетанную патологию выделительной системы (БОД и МВС).

Главной проблемой в подобных исследованиях можно назвать необходимость учета дифференцированного и интегрального воздействия экзогенных факторов разной силы, интенсивности и природы. Поэтому установление структуры воздействия факторов среды на БОД и МВС поможет выявить приоритеты экзогенного влияния на сочетанную патологию.

Определение структуры зависимости проводится методами многомерного анализа (множественная корреляция, факторный, компонентный анализ и др.), которые входят в пакет прикладных программ (STATISTICA-6). При высокой технологичности этих программ они не достаточно эффективны в анализе слабых связей. Во взаимоотношениях человека с окружающей средой преобладают слабые корреляционные зависимости, поэтому малые связи указывают на косвенное воздействие среды на человека [1, 4–6]. Нами использован метод учета разных по силе зависимостей, применяемый в популяционной биологии – метод корреляционных плеяд П.В. Терентьева [8–10]. Алгоритм П. В. Терентьева осуществляет выделение сильно связанных групп признаков (корреляционных плеяд) и сводится к построению срезов в корреляционной матрице с заданным пороговым значением коэффициента корреляции  $r_0$ , который формирует «сгустки» взаимосвязей, принимаемые в качестве плеяд. Наглядной стороной метода является *графическая интерпретация* корреляционных плеяд, позволяющая проследить структуру, направленность и силу зависимости между признаками. В итоге плеяда представляет графическую структуру, состоящую из  $m$  вершин (показателей), соединенных между собой ( $m-1$ ) ребрами так, что каждая вершина соединена хотя бы с одной другой. Задав пороговым значением  $>r_0$ , можно полный граф максимального корреляционного пути разбить на подграфы плеяд другого порядка с сопряженностью  $<r_0$ . Для адекватности выбора сопряженности входящих предикторов выбран коэффициент корреляции Пирсона.

В качестве базы данных в работе использованы статистические данные (форма 12-годовая) по заболеваемости БОД и МВС для детей, подростков и взрослых Приморского края за период 1991–2003 гг. Также были взяты данные по 31 территориальным объектам и 205 показателям состояния окружающей среды (рельеф, растительность, гидросфера, климат, общее экологическое состояние окружающей среды, социально-экономические факторы, загрязнение воздушного бассейна, загрязнение сточных вод, качественное состояние подземных питьевых вод, состояние водоснабжения населенных пунктов, загрязнение почв). Показатели загрязнения воздуха, воды и почв были взяты в статистических материалах Приморского Гидрометеорологического института и Государственного комитета по охране окружающей среды Приморского края за 1991–2003 гг.

Совместная матрица факторов окружающей среды и заболеваемости (размером 205×498) была сгруппирована в шесть блоков (общая среда – 49 показателей, качество подземных питьевых вод – 58, загрязнение сточных вод – 41, санитарно-химическое и микробиологическое качество питьевых вод – 18, загрязнение воздуха – 15, загрязнение почвы – 34 показателя). Группировка показала количественное различие показателей в каждом выделенном блоке (от 15 до 58 показателей), что является нежелательным, так как такой разброс числа показателей затрудняет сопоставление результатов. Было проведено сокращение числа входящих переменных с уравниванием их количества в блоках. Редукция велась этапами: выделение переменных, прошедших тест на нормальность распределения Гаусса; выделение парных коэффициентов корреляции Пирсона, имеющих уровень значимости  $P<0,05$ ; выделение наиболее сильных блочных связей расчетом канонической зависимости между блоками факторов; выделение факторов (внутри сильных блоков) с наибольшими каноническими весами. В результате получили блоки с относительно равным количеством факторов (естественная природная среда – 15 переменных, загрязнение воздуха – 15, загрязнение сточных вод – 18, качество подземных питьевых вод – 20, санитарно-химическое и микробиологическое качество потребляемой воды – 18 и загрязнение почв – 21 переменных), что позволило провести канонический анализ (в программе STATISTICA-6). Канонический анализ выявил слабую зависимость заболеваемости по обоим патологиям с блоками (естественная природная среда и загрязнение почв), поэтому они исключены из обследования (табл. 1). Но делать вывод, что естественная природная среда не влияет на формирование БОД и МВС неправомерно, т.к.

воздействие загрязнения воды и воздуха на заболеваемость оказались значительно сильнее.

$G=6$ ;  $G/k=0,25$ ;  $D=0,69$ ;  $\Pi=47\%$  (максимальное количество показателей  $\sum (G-G!) = 15$  и фактическое –  $S=7$ );  $P<0,05$  (рис.1). Первая плеяда, в которую вошли показатели загрязнения сточных вод (С 11, С 12, С 13, С 15, С 16, С 21, С 23) и загрязнения воздуха (А 1, А 4) являлась наиболее мощной (рис. 1). Вторая плеяда (П 25, П 28, П 29, П 36 – показатели качества подземных питьевых вод; А 11 – показатель загрязнения воздуха  $SO_2$ ; В 5 – показатель санитарно-химического состояния питьевой воды в разводной водопроводной сети) слабее первой по крепости ( $D=0,69$ ), относительной мощности ( $0,25$ ) и полноте взаимосвязей ( $\Pi=47\%$ ). Первая плеяда (загрязнение сточных вод и воздуха) обладает

Таблица

Каноническая зависимость заболеваемости органов дыхания и мочевыделительной системы от факторов окружающей среды в Приморском крае

Блоки факторов	Заболеваемость БОД (все группы населения)				Заболеваемость МВС (все группы населения)			
	Ранг воздей-я	R	$\chi_2$	P	Ранг воздей-я	R	$\chi_2$	P
Загрязнение воздуха	1	0,63	237,4	<0,01	–	–	–	–
Загрязнение сточных вод	3	0,36	87,1	<0,05	1	0,56	183,5	<0,01
Санитарно-химический и микробиологический состав потребляемой воды	–	–	–	–	3	0,2	22,7	0,03
Качество подземных питьевых вод	2	0,34	102,3	<0,01	2	0,45	116,7	<0,01

Анализ табл. показал: заболеваемость БОД больше (ранг 1) зависит от загрязнения воздуха ( $R=0,63$ ;  $\chi_2=237,4$  и  $P<0,01$ ). Воздействие других блоков факторов является косвенным (слабая связь –  $R<0,36$ ); заболеваемость МВС зависит от загрязнения сточных вод ( $R=0,56$ ; ранг 1), от качества подземных вод ( $R=0,45$ ; ранг 2). Это косвенное влияние объясняет мнение авторов [10], что загрязненная воздушная среда негативно влияет не только на бронхолегочную систему, но и на почки. Поэтому пораженные токсичными воздушными веществами почки более чувствительны к дополнительным негативным нагрузкам от некачественной воды. Используя канонические веса каждого входящего в блок фактора, провели сортировку оставшихся после редукции 65 факторов по величине индивидуального веса. Чем больше вес, тем больше вклад соответствующей переменной в каноническую зависимость. Наибольшие веса получили 24 показателя с уровнем значимости  $P<0,05$ .

В итоге получили базу данных и выявили зависимость заболеваемости БОД и МВС от факторов окружающей среды. В итоге матрица приобрела размер  $498 \times 24$ , позволивший применить метод корреляционных плеяд П. В.Терентьева [9–10] который эффективен при определении структуры и механизма прямых и косвенных, межсистемных и межфакторных зависимостей среды с заболеваемостью БОД и МВС по возрастным группам населения края и нахождении единых факторов или групп факторов воздействия окружающей среды на эти заболевания. В результате БОД и МВС образовали две плеяды с «головными» межсистемными зависимостями, указывающими на связь заболеваемости с показателями окружающей среды (рис.). Межсистемные связи (человек – среда) слабо коррелированы [6–9], пороговым значением для «головных» зависимостей был принят коэффициент  $r_0>0,3$ , который сформировал последовательность подграфов, принимаемых в качестве «плеяд». Для межфакторных зависимостей внутри зависимости между признаками среды принимался порог  $r_0>0,5$ , т.к. внутри системы признаки более детерминированы между собой.

Для оценки силы и степени взаимодействия плеяд использованы их характеристики:  $G$  – мощность плеяды (число признаков – членов плеяды);  $G/k$  – относительная мощность плеяды ( $k$  – общее число признаков);  $D$  – крепость плеяды (средняя арифметическая абсолютных величин внутриплеядных коэффициентов корреляции) [11–12]. Кроме этих характеристик плеяды был разработан показатель полноты связей « $\Pi$ ». Полнота связи указывает на уровень детерминированности факторов между собой:  $\Pi = \frac{S}{\sum (G-G!) \times 100}$ , где  $S$  – число фактических взаимосвязей, вошедших в плеяду; в знаменателе – максимальное число взаимосвязей при определенном количестве признаков ( $G$ ), вошедших в плеяду; ! – факториал;  $\Sigma$ – знак суммы.

В результате первая плеяда имела мощность  $G=9$ ; относительную мощность  $G/k=0,38$  ( $k$  – общее число 24 исследуемых признаков); крепость плеяды  $D=0,89$ ; полноту взаимосвязей  $\Pi=88\%$  (максимальное количество показателей  $\sum (G-G!)=36$  и фактическое –  $S=32$ ); уровень значимости  $P<0,05$ . Вторая плеяда:

наибольшей мощностью в формировании всей структуры воздействия окружающей среды на заболеваемость БОД и МВС. Обе плеяды связаны между собой ( $r=0,63$ ), что указывает на мощное влияние загрязнения сточных вод на качество подземных вод в Приморском крае. Сильная ( $r_0>0,5$ ) связь межсистемных (МВС – дети, МВС – взрослые) с межфакторными связями (В 1, В 3, В 5, В 6) формирует многоуровневую структуру взаимоотношений заболеваемости МВС со средой: 1-й уровень – заболеваемость МВС у детей и взрослых непосредственно зависит от качества потребляемых питьевых вод; 2-й уровень – качество потребляемой питьевой воды формируется в крае качеством подземных вод; 3-й уровень – качество подземных вод находится под влиянием загрязнения сточных вод и воздуха. В итоге влияние загрязнения сточных вод в крае на заболеваемость МВС является косвенным (3-й уровень), но сточные воды определяют качество подземных вод, а затем – потребляемой воды.

Структура зависимости заболеваемости БОД от факторов среды также многоуровневая, верхний уровень связан с наличием сильных ( $r_0 > 0,6$ ) межсистемных «головных» связей с показателем А 11 (содержание  $SO_2$  в воздухе). А 11 – составляющая второй слабой плеяды ( $D = 0,69$ ;  $\Pi = 47\%$ ), поэтому предположим косвенную зависимость от качества подземных вод. В результате БОД в крае формируются под влиянием: загрязнения воздуха  $SO_2$  (сернистый газ); косвенного влияния качества потребляемой питьевой воды. Анализ структуры воздействия факторов среды на заболеваемость органов дыхания и мочевыделительной системы по группам населения показал не только сложность структуры воздействия, но и сочетанность влияния одних и тех же факторов среды на разные нозологии и группы населения. Явная ( $r_0 > 0,2$ ) и значимая ( $P < 0,05$ ) межсистемная зависимость с одними и теми же факторами и плеядами существует у детей с заболеваниями МВС и БОД ( $R = 0,27$ ). Это позволяет делать вывод о том, что дети под влиянием загрязнения воды и воздуха входят в группу риска формирования сочетанной патологии. Сочетанная патология у взрослых под влиянием среды мало вероятна, так как наличие общих зависимостей лишь косвенное (коэффициент корреляции Пирсона  $r_0 < 0,2$  и не значимый –  $P > 0,05$ ). Аналогичная картина складывается и у подростков. Поэтому появление сочетанной патологии МВС и БОД у взрослых и подростков возможно происходит по другим причинам (генетические, физиологические, социальные и т.д.).

Для определения структуры зависимости заболеваемости БОД и МВС от факторов окружающей среды наглядным является метод «корреляционных плеяд Терентьева», который выявил многоуровневую структуру действия этих факторов на заболеваемость БОД и МВС и причинно-следственные зависимости, вызывающие ее появление у населения Приморского края. В Приморском крае ухудшение санитарно-химического состояния потребляемой воды (водозаборные водохранилища I категории, колодезная, водопроводная сеть) идет под влиянием снижения качества подземных вод, которое зависит от уровня загрязнения поверхностных вод промышленными и бытовыми стоками; заболеваемость МВС у детей и взрослых напрямую ( $r>0,4$ ) зависит от качества питьевой воды в водопроводных сетях

В Приморском крае ухудшение санитарно-химического состояния потребляемой воды (водозаборные водохранилища I категории, колодезная, водопроводная сеть) идет под влиянием снижения качества подземных вод, которое зависит от уровня загрязнения поверхностных вод промышленными и бытовыми стоками; заболеваемость МВС у детей и взрослых напрямую ( $r>0,4$ ) зависит от качества питьевой воды в водопроводных сетях

и колодцах, и косвенно ( $r=0,2-0,39$ ) – от колебания содержания в сточных водах нефтепродуктов, хлоридов и Fe, рост БПК5, фосфора, азота, а также наличия  $SO_2$  в воздухе от автотранспорта.

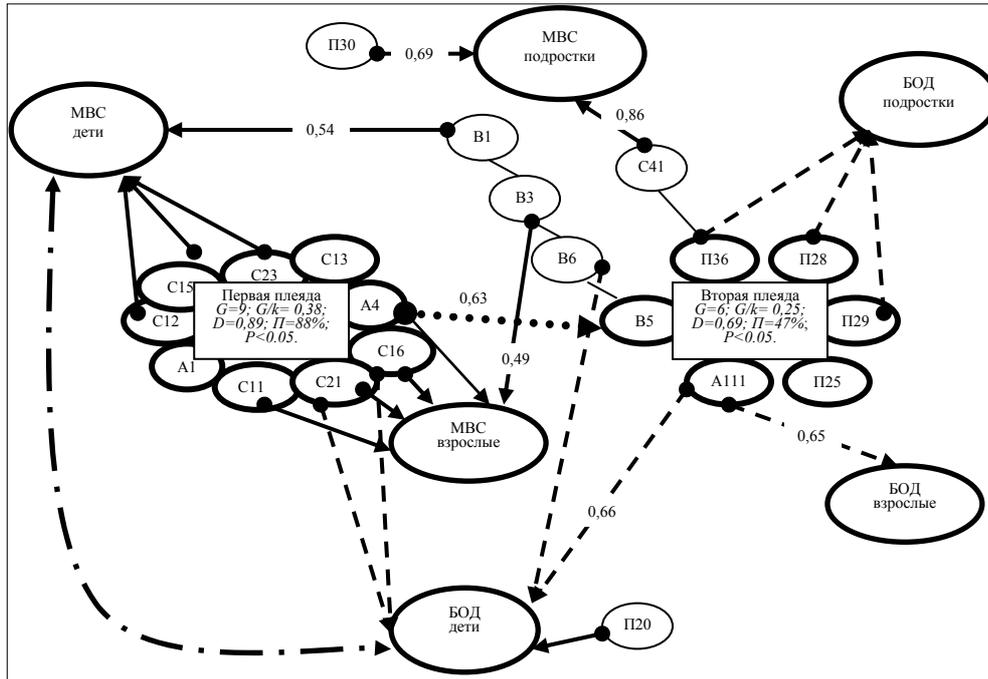


Рис. 1. Корреляционно-плеядная зависимость заболеваемости бронхолегочной патологии (БОД) и мочевыделительной системы (МВС) от факторов окружающей среды

Условные обозначения: **загрязнение сточных вод** (С 11 – БПК-5; С 12 – нефтепродукты; С 13 – взвешенные вещества; С 15 – хлориды; С 16 – азот; С 21 – фосфор; С 23 – железо; С 41 – общий показатель загрязнения сточных вод); **загрязнение воздуха** (А 1 – общий техногенный выброс в воздух; А 4 –  $SO_2$  от автотранспорта; А 11 –  $SO_2$  общий); **подземные питьевые воды** (П 20 –  $SO_4$ ; П 25 – рН; П 28 – сухой остаток; П 29 – минерализация; П 30 –  $CO_2$ ; П 36 – запах); **качество потребляемой питьевой воды** (В 1 – санитарно-химический состав скважин и колодцев; В 3 – санитарно-химический состав централизованного водоснабжения; В 5 – санитарно-химический состав разводящей водопроводной сети; В 6 – санитарно-химический состав водоемов 1 категории)

- 0,68 Корреляционная «головная» связь  $r > 0,4$
- Межсистемная связь заболеваемости МВС с «головными» факторами  $r = 0,2-0,39$
- Межсистемная связь заболеваемости БОД с «головными» факторами  $r = 0,2-0,39$
- Межфакторная связь окружающей среды  $r_0 > 0,5$
- 0,63 Межплеядные связи
- Сочетанность заболеваемости БОД и МВС  $r = 0,2-0,39$
- С 15 Показатели, вошедшие в плеяду
- П 41 Показатели, не вошедшие в плеяду

У подростков заболеваемость МВС не коррелирует с качеством питьевой воды; заболеваемость БОД у детей и взрослых формируется под влиянием содержания  $SO_2$  в воздухе в сочетании с плохим качеством питьевых вод Приморского края; заболеваемость БОД у подростков в меньшей степени зависит от факторов среды ( $r < 0,2$ ); риск формирования и одновременного развития заболеваний МВС и БОД под влиянием среды проявляется только у детей Приморского края. Эти результаты помогут в формировании региональных программ оздоровления и создания здоровой среды обитания населения Приморского края.

### Литература

1. Веремчук Л.В. Математические методы в медицинских и медико-экологических исследованиях: Труды института медицинской климатологии и восстановительного лечения / Под ред. Е.М. Иванова. – Владивосток: Дальнаука, 2003. – С. 98–110.
2. Вредные вещества в промышленности: Справочник. Том III. Неорганические и элементоорганические соединения / Под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1977. – 608 с.

3. Государственный доклад О санитарно-эпидемиологической обстановке в Приморском крае в 2001 году.

4. Куку П.Ф., Веремчук Л.В., Беллик Л.А. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2002. – Вып. 12. – С. 72–75.

5. Куку П.Ф., Веремчук Л.В., Вязова А.В. // Гигиена и санитария. – 2003. – № 5. – С. 15–19.

6. Матюхин В.А., Разумов А.И. Экологическая физиология и восстановительная медицина. – М.: ГЭОТАР; Медицина, 1999. – 335 с.

7. Мотавкина Н.С. и др. Медико-географические аспекты распространения бронхолегочной патологии на Дальнем Востоке. – Владивосток: Дальнаука, 1991. – 127 с.

8. Покатилов Ю.Г. Биохимия биосферы и медико-биологические проблемы химии биосферы и здоровья населения. – Новосибирск: Наука, Сибирское изд-во, 1993. – 168 с.

9. Ростова Н.С. и др. Эколого-географическая изменчивость признаков у сортов рапса и сурепицы: Тр. по прикл. бот-ке, генетике и селек. – 1991. – Т. 144. – С. 112.

10. Ростова Н.С. Корреляционный анализ в популяционных исследованиях. Экология популяций. – М.: Наука, 1991. – 284 с.

### METHOD OF CORRELATION PLEIADES IN ESTIMATION OF THE STRUCTURE OF RELATION OF SICKNESS OF THE EXCRETORY SYSTEM RATES WITH ENVIRONMENTAL FACTORS

L. V. VEREMCHUK, A. V. VYAZOVA

### Summary

In the work there was used and modified method of correlation pleiades by P. V. Terentiev to establish a structure of environment factors influence on respiratory apparatus and urinary organs' sickness rate in Primorskiy kray. Here is suggested the method of amount reduction of affecting environment factors in fixing cause-effect tendency of combined pathology formation. Regional hygiene and sanitary problems of formation of bronchopulmonary and urinary systems illnesses combination in Primorskiy kray are displayed.

**Key words:** modelling, health, ecology

УДК 616.1

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ-ДОПРИЗЫВНИКОВ

С.В. ЖУКОВ\*, И.А. ЖМАКИН\*\*, Е.Г. КОРОЛЮК\*, А.Н. МЕДВЕДЕВ\*, Ю.А. АЛЕКСЕЕВА\*

Для изучения возможностей диагностики и прогнозирования развития сердечно-болевого синдрома (СБС) на основе данных социально-средового анамнеза и психологического анализа обследовано 180 допризывников с СБС (по 60 подростков-допризывников в каждой группе, что было обусловлено используемыми статистическими методиками). Контроль составили 410 допризывников без признаков СБС. Разделение обследованных на группы (подростки с минимально выраженным СБС, с умеренно выраженным СБС, с максимально выраженным СБС и подростки без признаков СБС) было проведено на основании данных клинико-анамнестического и функционального обследования (кардиоинтервалография) [1, 2]. Каждый подросток заполнил анкету «Социально-средовые факторы в формировании СБС».

\* Кафедра военной и экстремальной медицины

\*\* ГОУ ВПО Тверская ГМА Росздрава, курс поликлинической педиатрии

у подростков-допризывников» [4, 6] и протестирован методом патохарактерологического анализа подростков-допризывников (ПДО) [5] и теста диагностики межличностных отношений [7].

В диагностике и прогнозировании выраженности СБС был использован вероятностный подход – неоднородная последовательная статистическая процедура распознавания [3]. В отличие от классической процедуры А.Вальда при неоднородной последовательной статистической процедуре распознавания используется ранжирование признаков по их дифференциальной информативности на основании информационной меры С. Кульбака (1967). Для каждого диагностически значимого признака была рассчитана информационная мера и диагностический коэффициент, а затем на его основе был рассчитан диагностический балл. Сумма баллов, полученная допризывником, составила диагностическое число. Диагностические пороги были рассчитаны так, чтобы ошибка первого рода не превышала 20%. Применение на каждом этапе собственной диагностической таблицы позволяет учесть влияние напряженности вегетативной регуляции обследуемого на диагностическую ценность изучаемых признаков. Полученные результаты позволили разработать алгоритм прогнозирования риска формирования и прогрессирования СБС (рис).

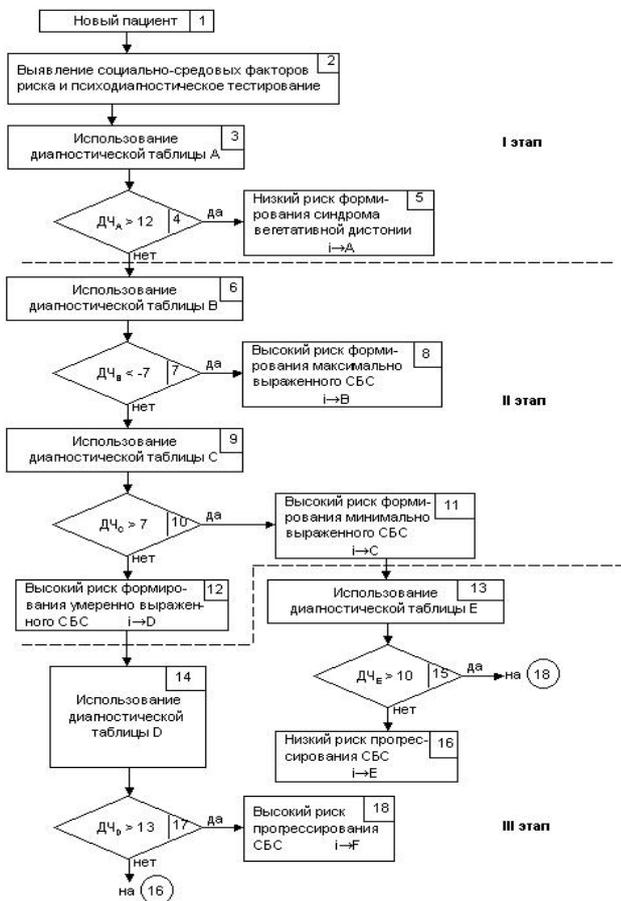


Рис. Алгоритм прогнозирования риска СБС у подростков-допризывников

Как видно из алгоритма (рис.) тестирование подростка проводится только один раз, затем на каждом этапе обследования необходимо лишь анализировать полученные данные с помощью прогностических таблиц. Это облегчает использование алгоритма в крупномасштабных обследованиях и создает потенциальную возможность для автоматизации процесса принятия решения.

На первом этапе применения алгоритма, с помощью прогностической таблицы А выделялись подростки-допризывники с высоким риском формирования СБС. Диагностическое число, не превышающее +12 баллов, свидетельствовало о высоком риске формирования СБС у обследуемого, в то время как сумма баллов выше +12 позволяла исключить ребенка из обследования.

На втором этапе последовательно использовались прогностические таблицы В и С. Допризывники с высоким риском формирования максимально выраженного СБС выявлялись при

помощи таблицы В. Если диагностическое число составляло -7 баллов и ниже, то диагностировался высокий риск формирования СБС максимальной выраженности, иначе анализ продолжался с использованием таблицы С. О высоком риске формирования минимально выраженного СБС говорило диагностическое число выше +7 баллов, полученное по таблице С. Иначе можно было заподозрить высокий риск развития умеренно выраженного СБС.

На заключительном этапе использования алгоритма выявлялись допризывники с высоким риском прогрессирования СБС. Для подростков-допризывников, у которых был ранее выявлен высокий риск формирования умеренно выраженной степени СБС, необходимо было использовать прогностическую таблицу D. В случае высокого риска формирования минимально выраженного СБС применялась таблица Е. При достижении диагностического числа более +13 баллов, для лиц с высоким риском формирования умеренно выраженного СБС, и более +10 баллов, для подростков-допризывников с высоким риском формирования минимальных проявлений вегетативного дисбаланса, делалось заключение о потенциальной возможности прогрессирования СБС.

Изучение чувствительности предложенного способа проведено методом экспертной оценки. Из анкет подростков-допризывников были отобраны нечетные анкеты (что для создания диагностических таблиц использованы только четные анкеты). Независимо от результатов тестирования шло клиническое и функциональное обследование (вариационная пульсометрия, пробы с физической нагрузкой), учитывался анамнез. Данные интерпретировались двумя независимыми группами – экспертной группой сотрудников Тверской госмедакадемии и группой практических врачей – членов призывной комиссии. Результаты сравнения полученных диагнозов приведены в табл.

Таблица

Результаты, полученные в ходе использования предложенного алгоритма

Показатель	Предложенная методика		Врачебная оценка		Экспертная оценка	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Окончательный диагноз (в случае использования предложенной методики оценивался риск формирования проявлений СБС)						
– нет СБС	195	66,1	220	74,58	205	69,49
– минимально выраженный СБС	31	10,51	15	5,08	30	10,17
– умеренно выраженный СБС	35	11,86	36	12,2	30	10,17
– максимально выраженный СБС	34	11,53	24	8,14	30	10,17
2. Число допризывников с возможностью прогрессирования СБС	20	6,78	-	-	15	5,85
3. Количество расхождений диагнозов (по сравнению с экспертной оценкой), в т. ч.						
– гипердиагностика	10	3,39	2	0,68	-	-
– гиподиагностика	-	-	15	5,85	-	-
– суммарно	10	3,39	17	6,53	-	-

Предложенная методика характеризовалась избыточной диагностикой, по сравнению с данными экспертной комиссии. Практический врач был склонен недооценивать выраженность СБС, суммарный процент расхождения диагнозов почти в два раза превышал аналогичный показатель, полученный при использовании предложенной методики. Разработанный алгоритм позволял выделить подростков-допризывников, имеющих угрозу прогрессирования СБС, оценить готовность допризывника к воинской службе и необходимость проведения дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. В нашем исследовании практические врачи не смогли оценить возможность потенциального прогрессирования СБС у подростка в будущем.

Психо-социальные факторы могут служить надежным критерием раннего выявления и прогноза развития СБС у допризывников с вегетативными нарушениями на основе сочетанности микросоциальных и психологических особенностей личности допризывника и оценки их информативности. Перспективным направлением является автоматизация процесса принятия реше-

ния при популяционной диагностике СБС с последующим созданием электронной версии экспертной системы.

**Литература**

1. Алексеева Ю.А. Клинико-функциональные и метаболические критерии формирования и прогнозирования уровня здоровья детей и подростков: Дис. ... д. мед. наук.– Иваново, 2003.– 289 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение.– М., 2002.– 240 с.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.– Л., 1978.– 296 с.
4. Жуков С.В. Социально-психологические детерминанты формирования и прогрессирования синдрома вегетативной дистонии у детей 12–14 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Смоленск – 2004 – 18 с.
5. Иванов Н.Я., Личко А.Е. Усовершенствованный метод патохарактерологического исследования подростков-допризывников: Метод. рекомендации.– Л.– 1983.– 40 с.
6. Кушнир С.М. и др. Микросоциальные и психологические детерминанты формирования синдрома вегетативной дистонии в подростковом возрасте.– Тверь: Герс, 2004.– 96 с.
7. Собчик Л.Н. Диагностика межличностных отношений.– М., 1990.– 40с.

УДК 532; 612.46

**КОНВЕКТИВНЫЕ ПОТОКИ В КАПЛЯХ ВОДЫ И В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ («ЛИТОС-СИСТЕМА») НА ТВЕРДОЙ ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ ПОДЛОЖКЕ**

М.Г. ЗАЛЕСКИЙ\*, А.В. ГЕТЛИНГ\*\*

**Введение.** Анализируя морфологические структуры в образующихся сухих остатках (пленках) – фациях, остающихся после высыхания капель мочи, в работе [9] выявлена закономерность распределения белков и солей, зависящая от наличия или отсутствия в организме процесса камнеобразования в почках; был предложен метод диагностики уролитиаза с помощью диагностикума «ЛИТОС-система», рекомендованного к применению в практику приказом МЗ РФ от 21.01.1997 г. № 17. У здоровых людей белок локализуется на периферии фации высыхающей капли мочи, образуя краевую (белковую) зону, а кристаллы солей располагаются в центральной части, образуя центральную зону (рис. 1а). У больных мочекаменной болезнью в литогенной моче краевая зона не формируется, и соли мочи покрывают всю поверхность фации. Камнеобразующие соли локализуются на ее периферии (рис 1б).

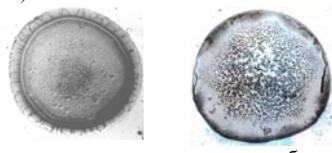


Рис.1 Фации смеси мочи и диагностикума «ЛИТОС-система». ×10: а) не литогенная моча; б) литогенная моча

При наблюдении под микроскопом высыхания капли мочи на горизонтальной поверхности в диагностикуме «ЛИТОС-система» [4, 5] описана структура циркуляции жидкости при ее высыхании, то же явление в сыворотке крови описывают в [8].

**Материалы и методы.** Ведут наблюдения за движением потоков жидкости внутри капли при температуре 20–23°С, влажности воздуха 65–77%, для чего брались капли смеси мочи и 10% раствор альбумина из диагностикума «ЛИТОС-система» в отношении 4:1, а также дистиллированной воды и альбумина в тех же соотношениях, объемом 20 мкл, образовывавшие на горизонтальной поверхности прозрачной подложки – обезжиренном предметном стекле – каплю диаметром 6–8 мм. В качестве маркера движения использовалась пыльца цветов. Использовали микроскоп «Биолам» с бинокулярной насадкой ОИ-12, окуляры ×7, объектив ×10.

**Результаты.** При микроскопии каплей наблюдали движение потоков жидкости (рис.2): в плоскости 1 в поле зрения в центральной части капли появляются частицы пыльцы и радиально устремляются к периферии; в плоскости 2 в центральной части капли появляются и исчезают частицы пыльцы, на периферии капли по периметру – та же картина, но частота появления частиц реже; в плоскости 3 по дну капли с периферии к центру радиально движутся частицы пыльцы и, попадая в центральную область, исчезают из фокальной плоскости. Жидкость с купола капли радиально движется на периферию к ее основанию, не достигая границы жидкости и подложки, замедляет движение и совершает поворот на 180° по дну капли, где поток жидкости начинает центростремительное движение. Достигнув центральной зоны капли, поток жидкости идет вверх к куполу капли.

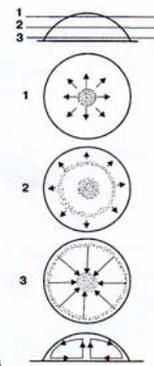


Рис.2. Схема циркуляции потоков жидкости в капле, помещенной на горизонтальную подложку при ее высыхании. 1, 2, 3 – распределение маркировочных частиц и направленные их движения на разных уровнях в капле жидкости; 4 – циркуляционные потоки жидкости в капле

Между точкой поворота и краем капли формируется круговая полоса зоны застоя, которая характеризуется малой толщиной слоя жидкости по сравнению с центральной зоной, снижением интенсивности гидродинамических процессов, повышением скорости испарения летучих компонентов жидкости, проявлением капиллярного эффекта (рис. 3). Течение жидкости в капле имеет структуру тороидального вихря. На периферии капли образуется зона застоя. Частицы размером 1–2 мкм совершают полный оборот за 5 мин, средняя скорость их движения составляет примерно 12 см/час. Для контроля брали капли дистиллированной воды и вносили туда цветочную пыльцу и имели точно ту же картину тороидального потока жидкости. Описанные явления конвекции с характерной зоной застоя на периферии капли наблюдали и в каплях других биожидкостей: сыворотки крови, слезы, а также водных растворах солей. Циркуляционное течение в высыхающей капле характерно для всех водных растворов.

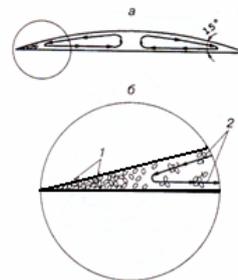


Рис.3. Образование зоны застоя на краю капли при ее высыхании 1. Пыльца – маркер движения. 2. Потоки жидкости.

В работах [10, 6–8], описывая «формы движения компонентов биожидкости в процессе ее дегидратации... в жидкой фазе, в момент фазового перехода и после перехода биожидкости в твердую фазу», отмечают, что: а) испарение жидкости происходит равномерно по всей поверхности капли и волна испаряющейся свободной воды движется от периферии к центру капли; в) под действием осмотических и онкотических сил происходит направленное перемещение отдельных молекул и молекулярных комплексов, растворенных в биожидкости в центробежном и центростремительном направлениях; г) «скорость, расстояние и вектор данных перемещений определяется главным образом осмотиче-

\* ООО Санаторий (курорт) «Краинка», Тульская область  
 \*\* Научно-исследовательский институт ядерной физики МГУ, Москва

скими силами, а также размерами, формой, степенью гидратированности, характером внутримолекулярных и межмолекулярных связей не ковалентных связей и другими параметрами присущими соответствующим структурам сыворотки крови. Эти перемещения вызывают изменение физико-химических показателей вдоль радиуса капли. В результате происходит системное вращение всей массы капли в вертикальной плоскости в виде тора».

Предлагаем свою интерпретацию механизма гидродинамических процессов, происходящих в высыхающей капле воды, водных растворов солей и биологических жидкостей на горизонтальной поверхности твердой подложки при комнатной температуре. При испарении капли коллоидного раствора A.Zole [13] отмечает, что коллоидные частицы движутся в центробежном направлении, а масса растворителя – в центростремительном; при испарении капли дистиллированной воды поток жидкости имеет единое центростремительное движение. Помещая капли коллоидного раствора в закрытую от внешней среды ячейку, он не наблюдал в толще капли никаких, кроме броуновского движения, направленных потоков жидкости. При наблюдении за каплей коллоидной жидкости в обычных условиях отмечает, что на периферии капли коллоидные частицы движутся из верхних слоев капли, а в нижних движение коллоидных частиц отсутствует. Вероятную причину миграции коллоидных частиц он связывает с процессом испарения, а также считает необходимым учитывать силы поверхностного натяжения и адгезии.

Описывая снятый на киноплёнку с интервалом между кадрами в 30 с процесс высыхания капли сульфата натрия на плоской горизонтальной поверхности, ни о каких заметных макроремещениях жидкости внутри ее не сообщается [2]. Наблюдения [1] над крупными каплями с добавкой окрашенных частиц показали, что внутри нагреваемой капли крутятся интенсивные вихревые потоки. Однако эти исследования были связаны с изучением процесса испарения сферической капли летучей жидкости под действием высоких температур с целью построения модели испарения топлива в ракетных двигателях. На периферии капли процесс испарения жидкости идет более интенсивно, чем на вершине ее купола и обсуждает возможность медленного (с характерным временем порядка времени высыхания капли) центробежного растекания жидкости [11]. В высыхающей капле потеря жидкости, улетающей при испарении в краевой зоне, пополняется центробежным потоком, направленным из центра в радиальном направлении к периферии капли [12]. В поверхностном слое жидкости на значительном расстоянии от края капли, возможно формирование застоя и встречного центростремительного потока малой мощности, но в поверхностном слое на куполе капли (рис. 4).

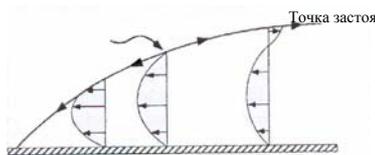


Рис. 4. По [11]

Он же продемонстрировал, что при выравнивании скорости испарения по всей поверхности капли в фазии не происходит формирования краевой зоны и концентрических кольцевых структур из высохшего растворенного вещества. В [6–7] в испаряющейся капле биологической жидкости наблюдали активные центробежные и центростремительные перемещения отдельных молекул и молекулярных комплексов. Большинство авторов при наблюдении высыхания капель водных растворов солей и коллоидных жидкостей в условиях комнатной температуры описывают только образование отдельных потоков растворенных компонентов или растворителей и при этом циркуляционного движения в этих каплях не отмечают. Развития конвективного движения в капле можно ожидать в широком диапазоне условий. Возникновение конвективной циркуляции зависит от ряда физических факторов, каждый из которых способен вызывать конвективное движение сам по себе (подробное описание свойств конвективных течений имеется, например, в [3]). Перечислим эти факторы. Из-за охлаждения жидкости при испарении с поверхности капли верхние слои оказываются более холодными – может возникнуть обычная тепловая (термогравитационная) конвекция. Поскольку

капля не является плоскопараллельным слоем жидкости, охлаждение не будет однородным по поверхности. Температура будет меняться по горизонтали (с расстоянием от центра), а этого достаточно, чтобы конвективное течение возникло. Из-за поверхностного натяжения и его зависимости от температуры сама возникает конвекция (термокапиллярный эффект). По краям капли имеет меньшую толщину и остывает быстрее. Более холодная жидкость имеет более сильное поверхностное натяжение. Следовательно, периферийные части капли будут растягивать центральную часть, вызывая центробежное перетекание жидкости. Дефицит жидкости вблизи вершины капли будет восполняться восходящим течением в центре, а вблизи подложки течение будет более теплым, чем у поверхности, что ведет к дальнейшему уменьшению поверхностного натяжения и усилению циркуляции. В-третьих, неравномерное испарение приведет к неоднородности концентрации растворенных в воде веществ, и явление конвекции усложнится процессами диффузии и термодиффузии (термоконцентрационный механизм).

Испарение жидкости с поверхности капли водных растворов солей и биологических жидкостей, относящихся также к истинным растворам, приводит к росту градиента концентрации в ее поверхностных слоях и особенно на периферии. По законам диффузии, растворенное вещество из области с повышенной концентрацией начинает двигаться к местам с меньшей концентрацией, вызывая в разных горизонтальных плоскостях перемещение растворенных веществ в центробежном и центростремительном направлениях, образуя конвекцию в виде тора. Задача количественного описания конвекции очень сложна. Для наших целей достаточно отметить ряд качественных структурных черт конвективного течения, основываясь на общих соображениях.

Вертикальный размер и радиус капли – сравнимые величины, поэтому для циркуляции в капле типично образование одной конвективной ячейки, заполняющей собою большую часть объема капли. Термокапиллярный механизм (роль которого в данном случае велика из-за малой толщины слоя жидкости), как уже было сказано, способствует возникновению такой циркуляции, при которой в центре ячейки имеется восходящий поток, а в верхней ее части – растекание. Такое же направление циркуляции характерно и для термогравитационной конвекции в обычных жидкостях – таких, у которых вязкость убывает с температурой. Более того, поскольку на периферии капли из-за малой толщины слоя жидкость охлаждается быстрее, температура должна спадать от центра к краям, и такое распределение также будет вызывать циркуляцию с восходящим потоком в центре. Именно такое направление циркуляции реально наблюдается, и вышеперечисленные соображения дают основания считать, что только оно и должно реализоваться во всех случаях. Предсказуемо и формирование застойной зоны в наружной части капли, где толщина слоя жидкости стремится к нулю. В этой области происходит быстрое выравнивание температур и быстрое вязкое торможение течения, поэтому конвекция там затруднена. В краевой зоне, где конвекция затруднена из-за малой толщины слоя жидкости, снижается скорости конвекции и повышения уровня испарения, действует гидродинамический процесс, предлагаемый Р.Диганом, когда жидкость при испарении капли поступает в центробежном направлении – образуя на периферии капли, т.н. зону застоя (рис. 4)

Расхождение с результатами других исследований может быть связано с различиями в размерах изучаемых капель. При достаточно малой толщине упомянутая застойная область может охватывать всю каплю, и конвективная циркуляция наблюдаться не будет. Новое научное направление – морфология биологических жидкостей организма человека и животных находит отражение в структуре фаций – твердой фазы биологических жидкостей и является интегрированным показателем процессов и патологических изменений в организме, что имеет важное диагностическое значение при выявлении ряда заболеваний. Биологические жидкости, как и смесь мочи и альбумина из диагностикума «ЛИТОС-системы», содержат значительное количество белков и при высыхании их наблюдается закономерная локализация белковых и минеральных компонентов в образующихся фациях, формирование которых имеет похожую гидродинамическую модель. Формирование фаций – морфологически различных структур связанных с разделением жидкой фазы на кристаллическую и коллоидную – начинается в отделах, расположенных на периферии капли, – краевой зоне. Т.к. диагностически значимые

различия в структуре фаций диалектикума «ЛИТОС-системы» и др. биожидкостей локализованы чаще в краевой зоне, надо определить гидродинамические явления, которые там происходят.

**Выводы.** В каплях воды и водных растворах, содержащих различные соли и белки, при высыхании происходят гидродинамические процессы, характеризующиеся образованием конвекционных потоков тороидальной формы. Циркуляционное течение типа тороидального вихря, возникающее в каплях воды и водных растворах, помещенных на горизонтальную подложку и испаряющихся при комнатной температуре, имеет конвективную природу и связано с термодинамическими явлениями, причем за его возникновение могут быть ответственны различные механизмы. В периферийной части капли образуется зона застоя. Возникновение конвективной циркуляции характерно для очень широкого класса ситуаций и наблюдается в каплях разнообразных биожидкостей, расположенных на горизонтальных поверхностях и высыхающих при комнатной температуре.

#### Литература

1. *Волынский М.С.* Необыкновенная жизнь обыкновенной капли. – М.: Знание. – 1986. – 144 с.
2. *Гегузин Я.Е.* Капля. – 2-ое изд., М.: Наука. – 1977. – С. 152.
3. *Гетлинг А.В.* Конвекция Релея – Бенара. Структуры и динамика. – М.: Эдиториал УРСС, 1999. – 248с.
4. *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.
5. *Залеский М.Г. и др.* //Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №8. – С. 20–24.
6. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* // 1-й съезд российских геронтологов и гериатров. – Самара. – 1999. – С. 502–506
7. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* // Вестник РАМН. – 2000. – №3. – С. 45–49.
8. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Морфология биологических жидкостей. – М., 2001. – С. 303.
9. *Шатохина С.Н.* Диагностическое значение кристаллических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней: Дис... докт. Мед. наук. – М., 1995. – 225 с.
10. *Шатохина С.Н., Шабалин В.Н.* // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – №9. – С. 38.
11. *Deegan R.D.* // Phys. Rev. E. – 2000. – Vol. 61. – P. 475–485.
12. *Deegan R.D. et al.* // Phys. Rev. E. – 2000. – Vol. 62. – P. 756–765.
13. *Sole A.* // Kolloid-Zeitschrift. – 1955. – Bd. 143. – S. 73–83.
14. *Solé A.* // Kolloid-Zeitschrift. – 1957. – Bd. 151. – S. 55–62.

CONVECTIVE FLOWS IN DROPS OF WATER AND BIOLOGICAL LIQUIDS (LITOS-SYSTEM) ON A HORIZONTAL SOLID SUPPORT

A.V. GETLING, M.G. ZALESKIY

#### Summary

In drops of water solutions on a horizontal support a toroidal-vortex flow, when vaporizing at room temperature. Has convective nature and is due to thermodynamic phenomena.

**Key words:** toroidal-vortex flow

УДК 612.017

МОДУЛЯЦИЯ ДИПИРОКСИМОМ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЕТАНОМ

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

**Введение.** В настоящее время широкое применение находят ядовитые технические жидкости, в частности дихлорэтан (ДХЭ), который обладает токсичностью и способен вызывать как острые, так и хронические отравления. При этом последствия острых

отравлений ДХЭ (интоксикация парами яда, использование в качестве сурrogата алкоголя) приводят к смертельным исходам в 32–96% случаев [1]. Основные иммунотоксические эффекты ДХЭ надо рассматривать как следствие ингибирования неспецифических эстераз иммуноцитов [2]. Но механизм развития нарушений системы иммунитета после интоксикации ДХЭ остаются невыясненными. Мало изучены вопросы фармакологической коррекции нарушений иммунного гомеостаза при острых отравлениях ДХЭ.

**Цель исследования** – изучение механизма действия дипироксима на клеточный иммунитет, оцениваемый по формированию реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в различных моделях при острой интоксикации ДХЭ.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты проводили на белых мышах линии СВА массой 18–24 г. ДХЭ вводили внутривенно в растворе оливкового масла в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> (ЛД<sub>50</sub> составляла 683±35 мг/кг). Дипироксим – внутримышечно в дозе 20 мг/кг через 30 мин, 2 и 24 ч после интоксикации ДХЭ в модели реакции ГЗТ без переноса клеток. В других моделях реакции ГЗТ дипироксим вводили животным донорам так же. При изучении влияния ДХЭ на формирование реакции ГЗТ использовали модели: реакция ГЗТ без переноса иммуноцитов, локальная адаптивная реакция ГЗТ [3–4], оценка реакции ГЗТ после переноса спленоцитов иммунизированных сингенных мышей, исследование эффекта переноса супрессорных клеток [5–7]. Реакцию ГЗТ оценивали по приросту массы стопы задней лапы мышей по сравнению с контрольной. Реакцию ГЗТ без переноса иммуноцитов исследовали после иммунизации внутривенным введением эритроцитов барана (ЭБ). Разрешающую дозу ЭБ (5·10<sup>8</sup>) вводили под апоневроз задней лапы через 4 сут. после иммунизации. Оценка реакции осуществляли через 24 ч. Локальную адаптивную реакцию ГЗТ изучали у мышей-реципиентов после введения им под апоневроз стопы смеси ЭБ (5·10<sup>8</sup>) и спленоцитов (4·10<sup>8</sup>) от сингенных интактных мышей (отрицательный контроль), животных, иммунизированных 10<sup>8</sup> ЭБ (положительный контроль) и мышей, получивших внутривенно то же количество ЭБ одновременно с введением ДХЭ (опытная серия). Селезенку для получения клеток извлекали у животных доноров через 4 сут. после иммунизации. Суспензию спленоцитов готовили на среде 199. При исследовании формирования реакции ГЗТ после переноса спленоцитов мышам-реципиентам, иммунизированным ЭБ 10<sup>8</sup> сингенных доноров, мышей-реципиентов через 1 ч сенсибилизировали внутривенным введением 10<sup>7</sup> ЭБ. Через 4 сут. под апоневроз стопы реципиентов вводили разрешающую дозу ЭБ (5·10<sup>8</sup>) с оценкой реакции через 24 ч. Спленоциты получали через 5 сут. после иммунизации доноров. В контрольной и опытной сериях донорам одновременно с иммунизацией вводили внутрь 0,1 мл на 10 г массы животного физиологического раствора и то же количество раствора ДХЭ. В опыте формирование ГЗТ отражало влияние острой интоксикации на вторичный иммунный ответ в системе адаптивного переноса иммунных спленоцитов. Исследование супрессии реакции ГЗТ у мышей проводили аналогично описанному опыту. Формирование спленоцитосупрессоров под влиянием ДХЭ проводили одновременно с введением ЭБ донорам. Супрессорную активность клеток селезенки оценивали по проценту супрессии реакции ГЗТ [8]. Активность α-нафтил-AS-ацетатэстеразы спленоцитов и подколенных лимфоузлов (источник клеток для формирования реакции ГЗТ) в реакции ГЗТ без переноса иммуноцитов и у мышей-доноров в других моделях реакции ГЗТ исследовали через сутки после введения ДХЭ, у мышей-реципиентов в реакциях ГЗТ, связанных с переносом клеток, – одновременно с оценкой данных реакций определяли гистохимическим методом [7]. Статобработку результатов вели с применением t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Установлено (табл. 1), что под влиянием ДХЭ идет снижение формирования реакции ГЗТ в 2,3 раза (p<0,05). Применение дипироксима восстанавливает данную реакцию.

ДХЭ в реакции локальной адаптивной ГЗТ вызывает такие же сдвиги, как в «отрицательном» контроле и приводит к статистически значимому снижению реакции ГЗТ по сравнению с «положительным» контролем. Этот факт говорит о снижении способности спленоцитов доноров вызывать адаптивную реакцию ГЗТ. Это обусловлено супрессией функции этих клеток из-за уменьшения в них α-нафтил-AS-ацетатэстеразы. При этом дипироксим практически полностью восстанавливает реакцию ГЗТ и активность α-нафтил-AS-ацетатэстеразы спленоцитов (табл. 2). При переносе спленоцитов иммунизированных доноров-

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

реципиентам с последующим введением ЭБ и оценкой реакции ГЗТ установлено снижение прироста массы лапы под влиянием острого отравления ДХЭ. В этом случае формирование реакции ГЗТ зависит от иммунных свойств спленоцитов доноров.

Таблица 1

Влияние дипироксима на различные модели реакции ГЗТ у мышей при отравлении ДХЭ в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> (M±m, n =5-7)

Модель	Условия эксперимента	Прирост массы лапы, мг	
		ДХЭ	ДХЭ+ дипироксим
Реакция ГЗТ	Контроль	40,3±4,5	38,9±4,4
	Опыт	17,1±3,3*	33,2±4,9
Локальная адаптивная реакция ГЗТ	Отрицат. контроль	18,9±2,4	23,3±2,2
	Положит. контроль	31,2±3,1*	36,1±3,0*
	Опыт	22,4±2,5**	37,1±3,5**
Эффект переноса спленоцитов после иммунизации	Контроль	72,4±6,1	76,1±5,2
	Опыт	50,1±5,3*	73,0±4,9
Эффект переноса супрессорных клеток	Контроль	30,2±2,5	32,3±2,9
	Опыт	19,3±3,3*	23,1±2,6*

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с контролем (p<0,05); \*\* – при сравнении с «положительным» контролем в локальной адаптивной ГЗТ (p<0,05)

Снижение реакции ГЗТ у реципиентов под влиянием ДХЭ, по нашему мнению, можно объяснить уменьшением способности спленоцитов доноров к реализации вторичного иммунного ответа вследствие снижения активности α-нафтил-AS-ацетатэстеразы клеток селезенки. Также показано, что кроме снижения исследованного энзима в селезенке, отмечается его редукция в подколенных лимфоузлах. Это вполне закономерно, т.к. формирование реакции ГЗТ в этой модели прямо связано, в отличие от локальной адаптивной реакции ГЗТ, с функцией клеток периферических лимфоузлов, из которых для реализации реакции ГЗТ мигрируют Th1-лимфоциты, моноциты и макрофаги, определяющие проявление реакции. Опытные данные по оценке возможности применения реактиваторов холинэстеразы при острой интоксикации ДХЭ говорят о том, что дипироксим полностью восстанавливает реакцию ГЗТ и активность α-нафтил-AS-ацетатэстеразы спленоцитов и клеток лимфоузлов.

Таблица 2

Оценка влияния дипироксима на активность α-нафтил-AS-ацетатэстеразы спленоцитов мышей по относительному содержанию эстеразопозитивных клеток селезенки доноров и лимфоузлов реципиентов в различных моделях реакции ГЗТ при остром отравлении ДХЭ в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> (M±m, n =5-7)

Модель реакции ГЗТ	Селезенка			Подколенный лимфоузел		
	1	2	3	1	2	3
Реакция ГЗТ без переноса клеток	47±3	23±3*	46±4	52±4	20±4*	47±5
Локальная адаптивная реакция ГЗТ	53±4	23±3*	50±3	55±4	47±4	49±4
Эффект переноса спленоцитов после иммунизации	45±3	22±2*	48±5	57±5	30±3*	53±4
Эффект переноса супрессорных клеток	47±5	31±3*	29±4*	54±4	40±3*	43±3*

Примечание: 1 – контроль, 2 – ДХЭ, 3 – ДХЭ+дипироксим, \* – различия достоверны (p<0,05)

При изучении влияния ДХЭ на формирование супрессоров в селезенке установлено снижение супрессорной активности спленоцитов доноров через 5 сут. после действия яда. Активность эстеразы в клетках селезенки падала по сравнению с контролем. Это обусловлено тем, что α-нафтил-AS-ацетатэстераза локализована чаще в Т-хелперах [7], и при относительном увеличении

доли Т-супрессоров в селезенке относительное число эстеразопозитивных клеток уменьшается. Данным механизмом можно объяснить и снижение активности α-нафтил-AS-ацетатэстеразы в подколенных лимфоузлах у животных-реципиентов. В этом случае применение дипироксима не восстанавливает реакцию ГЗТ и активность эстераз спленоцитов доноров и клеток подколенных лимфоузлов. Это объясняется относительным ростом числа супрессорных клеток со слабой эстеразной активностью.

**Выводы.** Острое отравление ДХЭ в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> снижает клеточный иммунитет, оцениваемый по формированию реакции гиперчувствительности замедленного типа, вследствие снижения активности α-нафтил-AS-ацетатэстеразы в спленоцитах и клетках подколенных лимфоузлов. ДХЭ уменьшает эффект переноса супрессорных клеток в реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая сопровождается снижением α-нафтил-AS-ацетатэстеразы в спленоцитах доноров и подколенных лимфоузлах реципиентов. Применение реактиватора холинэстеразы дипироксима восстанавливает формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа при острой интоксикации ДХЭ.

### Литература

1. Курашов О.В., Троцевич В.А. // Врач. дело, Киев.– 1992.– №10.– С.109–111.
2. Забродский П.Ф. и др. // Токсикол. вестн.– 1996.– №1.– С. 13–15.
3. Аксалонов А.А. и др.// Иммунология.– 1985.– №2.– С.56–59.
4. Гюллинг Э.В., Самбур М.Б. // Физиол. журн.– 1981.– Т. 27, № 2.– С. 237–240.
5. Писарев В.М., Певницкий Л.А. // Бюл. exper. биол.– 1985.– №5.– С. 571–573.
6. Фролов Б.А. и др. // Иммунология.– 1985.– №2.– С. 39–41.
7. Хейхоу Д.Г.Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия.– М.: Медицина, 1983.– 154–173 с.
8. Черноусов А.Д., Юрин Б.Л. // Иммунология.– 1982.– №1.– С. 13–16.

УДК 612.017

### ВЛИЯНИЕ ИМУНОФАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ХЛОРИРОВАННЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

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

**Введение.** Исследование токсического действия хлорированных углеводородов дихлорэтана (ДХЭ), тетрахлорметана (ТХМ) и трихлорэтилена (ТХЭ) на иммунную систему для снижения частоты постинтоксикационных инфекционных осложнений и заболеваний путем применения иммуностимуляторов [1, 6] является актуальной задачей токсикологии и фармакологии в связи с ростом частоты отравлений этими веществами [4]. Влияние имунофана (ИФ), имеющего иммуностимулирующий, антиоксидантный и гепатотропный эффекты, на показатели восстановления системы иммунитета и снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при острых отравлениях хлорированными углеводородами мало изучено [2].

**Цель работы** – оценка возможности восстановления сниженных острым действием хлорированных углеводородов показателей системы иммунитета и ПОЛ применением иммуностимулятора и антиоксиданта ИФ.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты велись на беспородных белых крысах массой 180–240 г. Хлорированные углеводороды вводили перорально в растворе оливкового масла в

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

дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub>. Среднелетальные дозы для крыс ДХЭ, ТХМ и ТХЭ составляли соответственно 0,97±0,08, 6,5±0,6 и 4,7±0,4 г/кг. ИФ применяли подкожно в дозе 10 мг/кг через 30 мин после введения хлорированных углеводов и в последующие 3 суток ежедневно однократно.

Иммунные реакции исследовали с использованием общепринятых методов [1]. Гуморальный иммунный ответ к Т-зависимому антигену (эритроцитам барана – ЭБ) оценивали через 5 сут по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке после введения хлорированных углеводов с одновременной внутрибрюшинной иммунизацией крыс ЭБ в дозе 2·10<sup>8</sup> клеток. Гуморальная иммунная реакция на введение ЭБ характеризует способность Th1-лимфоцитов участвовать в продукции В-лимфоцитами (плазматическими клетками) IgM. Антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) исследовали через 5 суток после иммунизации крыс в дозе 10<sup>8</sup> ЭБ, используя их спленоциты, спектрофотометрическим методом.

Активность естественных клеток-киллеров (ЕКК) определяли по показателю естественной цитотоксичности (ЕЦ) спектрофотометрически по числу оставшихся не разрушенными в ходе цитотоксического теста клеток-мишеней через 3 сут после введения хлорированных углеводов. Формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), отражающей функцию клеточного иммунного ответа (в частности, активность Th1-клеток), оценивали у крыс по приросту (в %) массы стопы задней лапы. При этом животных иммунизировали внутрибрюшинным введением 10<sup>8</sup> ЭБ.

Разрешающую дозу ЭБ (5·10<sup>8</sup>) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 суток. Реакцию ГЗТ определяли через 24 ч. Процессы свободно-радикального ПОЛ оценивали по суммарной продукции радикалов в крови методом люминолзависимой хемилюминесценции, активированной форболовым эфиром (0,156 МКм) [5], и содержанию малонового диальдегида (МДА) в крови спектрофотометрически [3] через 3 суток после отравления хлорированными углеводородами. Данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента и непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты. После острой интоксикации хлорированными углеводородами в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> достоверно снижались показатели системы иммунитета (табл.1). Применение ИФ после отравления хлорированными углеводородами восстанавливало Т-зависимое антителообразование, АЗКЦ, активность ЕКК, реакции ГЗТ – по приросту массы стопы. Острые отравления сопровождались статистически значимым ростом в крови уровня суммарной продукции радикалов и МДА (табл.2).

Таблица 1

**Влияние ИФ на показатели системы иммунитета при острой интоксикации крыс хлорированными углеводородами в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub>, (M±m, n=9–14)**

	АОК к ЭБ, 10 <sup>3</sup>	АЗКЦ, %	ЕЦ, %	ГЗТ, %
Контроль	35,3±3,7	19,1±2,2	28,2±2,7	31,5±3,3
ДХЭ	15,1±2,1*	7,5±1,2*	11,2±2,0*	12,0±1,8*
ДХЭ + ИФ	30,1±3,3	17,5±1,6	24,0±3,2	28,1±2,7
ТХМ	17,2±2,2*	9,3±1,4*	13,0±1,9*	15,6±1,7*
ТХМ + ИФ	31,3±3,2	20,2±2,1	20,0±3,2	27,3±1,8
ТХЭ	20,3±2,8*	12,5±1,6*	16,7±2,3*	17,1±1,9*
ТХЭ + ИФ	35,2±3,3	18,3±1,8	25,0±3,0	29,6±2,3

Примечание: \* – различия достоверны, p<0,05

Изменения показателей ПОЛ в крови отражают интенсивность процессов свободно-радикального ПОЛ как всех клеток различных органов в целом, так и органов системы иммунитета, в частности лимфоцитов [2].

При анализе зависимости между числом АОК к ЭБ, реакцией ГЗТ при остром отравлении хлорированными углеводородами и суммарной продукцией радикалов установлено, что коэффици-

енты корреляции оказались равными соответственно от -0,727 до -0,783 (p<0,05). Коэффициенты корреляции между содержанием МДА в крови и показателями иммунного статуса при токсическом действии хлорированных углеводов составляли от -0,639 до -0,769 (p<0,05).

Таблица 2

**Токсическое действие хлорированных углеводов в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> на показатели ПОЛ у крыс, (M±m, n=9–14)**

Вещества	Суммарная продукция радикалов, усл. ед.	МДА, нмоль/мл
Контроль	33,4±4,0	8,51±0,38
ДХЭ-	67,8±6,9*	12,13±0,59*
ДХЭ + ИФ	51,9±5,3*	10,49±0,60*
ТХМ	75,5±7,1*	14,27±0,61*
ТХМ + ИФ	56,9±5,8*	11,82±0,63*
ТХЭ	60,0±6,8*	11,56±0,62*
ТХЭ + ИФ	49,8±5,4*	9,39±0,44**

Примечание: \*, \*\* – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с контролем

Применения имунофана после острого отравления хлорированными углеводородами частично восстанавливало показатели ПОЛ до контрольного значения. ИФ снижал редукцию суммарной продукции радикалов, увеличенной действием ядов, по сравнению с соответствующими параметрами после отравления ДХЭ, ТХМ и ТХЭ соответственно в 1,30; 1,33 и 1,20 раза, снижал содержание МДА в крови, которое росло под влиянием хлорированных углеводов, соответственно в 1,16; 1,21 и 1,23 раза.

Опыты показали, что инициация ПОЛ под влиянием хлорированных углеводов может являться одним из общих механизмов их иммунотоксичности. ИФ, вызывая инактивацию свободно-радикальных и перекисных соединений, способствует восстановлению иммунного статуса. Фармакологическое действие этого пептидного иммунооксиданта основано на коррекции иммунной системы и интенсивности процессов ПОЛ.

**Выводы.** Изучено влияние ИФ на показатели системы иммунитета и ПОЛ после острого токсического действия хлорированных углеводов в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub>. Установлено, что ИФ при подкожном введении в дозе 10 мг/кг в течение 3 суток (ежедневно, однократно) восстанавливает основные показатели иммунного статуса: Т-зависимое антителообразование, АКЦТ, активность ЕКК, реакцию ГЗТ после острых отравлений хлорированными углеводородами. Применение ИФ приводило к частичному восстановлению показателей ПОЛ после острой интоксикации хлорированными углеводородами. Иммунотоксические эффекты хлорированных углеводов в дозе 0,75 ЛД<sub>50</sub> прямо связаны с постинтоксикационной активацией ПОЛ.

**Литература**

1. Забродский П.Ф. Иммунотропные свойства ядов и лекарственных средств. – Изд. Саратов. ун-та, 1998.–214 с.
2. Забродский П. Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова.- М.: Медицина, 2002. – С. 352–384.
3. Коробейникова Э.Н. // Лаб. дело.– 1989.– №7.– С.8–10.
4. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд.– М.: Медицина, 2000.– 434 с.
5. Михальчик Е.В., Иванова А.В., Ануров М.В., Туткова С.М. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед.– 2004.– Т.138, №9.– С. 299.
6. Утешев Б.С., Сергеев А.С., Коростелев С.А. // Эксперим. и клин. фармакол.–1995.–Т.58, №3.– С.3–7.

Раздел II

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

УДК 616.831-005-053.7-06

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

В.В. ЛИНЬКОВ, Л.И. КРАСНОЩЕКОВА\*

**Введение.** Этиологические факторы острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у детей и подростков по типу церебрального инсульта (ЦИ) в сравнении с взрослыми чрезвычайно многообразны, в связи с чем систематизация причин инсульта в детском возрасте вызывает большие затруднения [2, 3]. В 20% случаев причина верифицированного (по данным рентгено-компьютерной или магнитно-резонансной томографий) ЦИ у детей остается не установленной [4].

В настоящее время все более приоритетной становится онтогенетическая модель развития сосудистых заболеваний мозга. По мнению академика РАМН Е.И.Гусева (1995), с позиций возрастной эволюции можно рационально подойти к разработке научных основ профилактики сосудистых заболеваний нервной системы [2]. Существенную роль в формировании ОНМК приобретают «критические» периоды развития детского организма. Несомненен вклад перинатальной патологии мозга в развитие острых сосудисто-мозговых катастроф у новорожденных и детей раннего возраста, дошкольников и старшекласников [1].

**Цель исследования** – выявить возрастные особенности этиологических факторов ЦИ у детей и подростков

**Методика.** Анализ причин ЦИ проведен у 66 детей. Наблюдало 10 (15,38%) детей с ЦИ в возрасте до 1 года; 6 (9,23%) – раннего детского возраста; 15 (23,07%) – дошкольников; 17 (26,15%) детей младшего школьного возраста и 18 (27,69%) подростков. Средняя частота ЦИ в течение одного года каждого возрастного периода достоверно не различалась. Этот показатель составил 10 случаев на первом году жизни,  $2 \pm 0,57$  – в раннем детском возрасте,  $2 \pm 0,51$  – в дошкольном,  $2 \pm 0,66$  – в младшем школьном и  $3 \pm 0,68$  случаев у подростков в год. Преобладали ЦИ у мальчиков в 40 (60,61%) случаях. У девочек ЦИ регистрировались в 26 (39,39%) наблюдениях. У 34 (51,51%) детей ЦИ протекали по геморрагическому типу и в 32 (48,49%) случаях ЦИ верифицированы как ишемические. Отмечено преобладание геморрагических ЦИ в периоде новорожденности и раннем детском возрасте в соотношении 3:1, в дошкольном – 2:1, в старших возрастных группах это соотношение было равным – 1:1. Повторные ЦИ по геморрагическому варианту зарегистрированы у 4 (6,06%) детей. Правополушарные ЦИ были у 26 (39,39%), левополушарные – у 24 (36,36%), двусторонние (все геморрагические) – у 2 (3,03%) детей. Стволово-мозжечковые ЦИ верифицированы у 5 (7,57%) пациентов. Субарахноидальные кровоизлияния развивались у 7 (10,60%), внутрижелудочковые – у 2 (3,03%) детей. Летальный исход был в 8 (12,12%) случаях и только при геморрагических ЦИ, без достоверных различий по возрастным группам.

Все этиологические факторы ЦИ объединили в 2 группы I и II порядка. К этиологическим факторам I порядка отнесли церебральные и экстрацеребральные причины – органическую патологию ЦНС и соматической сферы. Ведущими церебральными факторами были врожденные аномалии мозговых сосудов (аневризмы артерий, вен, артерио-венозные мальформации), краниальные и экстракраниальные артерииты, нейроинфекционные и нейроонкологические причины. Среди экстрацеребральных этиологических факторов выделили: кардиальные (врожденные пороки сердца и крупных сосудов, диагностические исследования и оперативные вмешательства по поводу врожденного порока

сердца); гематологические (геморрагические диатезы, тромбоцитопения, апластическая анемия); ренальные (острый гломерулонефрит); эндокринные (врожденная дисфункция коры надпочечников). К этиологическим факторам II порядка отнесли резидуальные состояния с неполноценностью сосудисто-мозговой, соматической реактивности, несостоятельностью нейро- и ликвородинамики. В этой группе причинных факторов особое место заняли остаточные явления перинатальной патологии (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, незрелость ЦНС недоношенных детей, оперативные роды), легкая черепно-мозговая травма, транзиторная артериальная гипертензия, бронхиальная астма, физическое перенапряжение (в т.ч. натуживание и плач). Вычисляли пропорционально-этиологические коэффициенты (ПЭК). ПЭК1 равен соотношению абсолютного количества выявленных этиологических факторов и общего количества детей с ЦИ, ПЭК2 – соотношению абсолютного количества церебральных факторов и экстрацеребральных, а ПЭК3 – соотношению этиологических факторов I порядка и этиологических факторов II порядка.

**Результаты.** Анализ причин ЦИ у 66 обследованных детей показал, что у 14 (21,21%) из них определялись экстрацеребральные, у 31 (46,93%) – церебральные факторы, т.е. у 45 (68,14%) обследованных были верифицированы этиологические факторы I порядка. Этиологические факторы II порядка выявлялись у чуть большего количества (48; 72,72%) детей. Следует полагать, что более чем у 50 % детей с инсультами имели место констелляции факторов обеих групп, поскольку факторы II порядка в большей степени представляли собой патогенетические механизмы развития ОНМК. Например, возникновение ЦИ вследствие разрыва аномально развитого внутримозгового сосуда (мешотчатой аневризмы) на фоне интенсивной физической нагрузки, во время которой увеличивается системное артериальное давление и гемодинамическая перфузия в церебральных артериях. С другой стороны, у 6 пациентов не была установлена непосредственная причина инсульта (как при геморрагическом, так и при ишемическом вариантах), например при спонтанных субарахноидальных кровоизлияниях. Однако у 2 из них в анамнезе имелись указания на перенесенные (в периоде новорожденности у одного и в раннем возрасте у другого) менингиты (серозного и гнойного). Среди экстрацеребральных факторов наибольший удельный вес (7 детей; 10,6%) составили кардиальные причины (врожденные пороки сердца, преимущественно «синего» типа, диагностические исследования и оперативные вмешательства в этой связи с использованием аппарата искусственного кровообращения). У 5 (7,57%) детей выявлены гематологические факторы, такие как геморрагические диатезы, идеопатическая тромбоцитопения, апластическая анемия, ДВС-синдром. По 1 (3,03%) случаю определялись ренальный (острый гломерулонефрит) и эндокринный (врожденная дисфункция коры надпочечников) факторы, сопровождавшиеся артериальной гипертензией.

Кардиальные экстрацеребральные факторы имели преимущественное значение в развитии ЦИ у детей дошкольного возраста, гематологические – у детей первого года жизни. Ренальный и эндокринный факторы регистрировались в дошкольном и раннем детском возрасте. Ведущими церебральными факторами были врожденные аномалии мозговых сосудов (аневризмы артерий, вен, артерио-венозные мальформации, ангиоматоз) у 19 (28,78%) детей. Врожденные аномалии структуры мозга (синдром Арнольда – Киари, ретроцеребеллярная архаидальная киста) верифицированы у 3 (3,54%) детей. В 3 (3,54%) случаях выявили вирусные геморрагические энцефалиты. Неспецифические инфекционно-аллергические церебральные (первичные и вторичные) артерииты и аорто-артериит были причинами ЦИ у 5 (7,57%) детей. Ангиоретикулема мозговой ткани – у 1 ребенка.

\* ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ

Анализ возрастных особенностей церебральных факторов выявил следующее: артерио-венозные и артериальные аневризмы и артерииты нейровизуализировались чаще у детей школьного и дошкольного возраста и не являлись причинами ЦИ на первом году жизни и в раннем детском возрасте. Но аневризмы вен, венозный ангиоматоз, нейроинфекции и аномалии мозга проявлялись ОНМК и (или) сопутствовали ему главным образом на первом году жизни и в раннем детском возрасте.

Среди этиологических факторов II порядка выявлены анамнестические данные о неблагополучии перинатального периода у 17 (25,75%) лиц, т.е. у каждого четвертого ребенка. Если принять во внимание факт, что врожденные дефекты развития мозговых сосудов и мозга имеют дизонтогенетическое происхождение, то удельный вес перинатальных факторов в развитии ЦИ увеличится как минимум вдвое. Наиболее частым фактором была гипоксически-ишемическая энцефалопатия – 8 (12,12%) случаев и недоношенность – 5 (7,57%) случаев. Оперативное родоразрешение (путем кесарева сечения) и гидроцефалия составили 4 (6,06%) и 7 (10,65%) наблюдений. Абсолютное число перинатальных факторов значительно преобладало на первом году жизни, реже – в дошкольном возрасте. Еще реже эти анамнестические данные были у детей с ЦИ в других возрастных группах. Отмечено 2 случая «позднего ребенка» и 1 случай многоплодной беременности. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 11 (16,66%) лиц с преобладанием у детей школьного возраста в сравнении с младшими возрастными группами. То же распределение отмечено по физическому перенапряжению (6 случаев).

Анализ ПЭК1 говорит о том, что абсолютное количество этиологических факторов ЦИ преобладает у новорожденных (ПЭК1=1,9 условных единиц), а по мере увеличения возраста детей имеется общая тенденция к их уменьшению, т.е. при всем многообразии причин ЦИ у ряда детей, главным образом, старшего возраста установление этиологического диагноза даже при использовании высокоинформативных параклинических методов исследования – таких, как церебральная ангиография, не было возможным. Поэтому ПЭК1 у старших школьников составил 0,9 условных единиц. ПЭК2, показывающий отношение церебральных этиологических факторов к экстрацеребральным в групповом сравнении имел тенденцию к максимальному росту у дошкольников (ПЭК2 = 12,0 условных единиц) и в меньшей степени – у старшекласников (ПЭК2=4,0 условных единиц). Исключением являлись показатели ПЭК2 у детей раннего возраста (0,33) и дошкольников (1,16). Соотношение этиологических факторов I порядка и этиологических факторов II порядка (ПЭК3) было приблизительно одинаковым у детей раннего возраста и младших школьников (1,33 и 1,30 условных единиц соответственно), первого года жизни и дошкольников (0,9 и 1,0 условных единиц). У подростков этот показатель составил 0,45 условных единиц за счет преобладания этиологических факторов II порядка.

С увеличением возраста детей отмечалось уменьшение абсолютного количества причин, приводящих к развитию ЦИ, и возрастало количество инсультов с неустановленным этиологическим фактором. Критическими возрастными периодами по значимости церебральных факторов явились подростковый и в большей степени – младший школьный возраст, экстрацеребральных факторов – ранний детский и дошкольный возраст.

Большее значение в развитии ЦИ у детей имели этиологические факторы II порядка, чаще в грудном возрасте, дошкольном и старшем школьном. У новорожденных ведущими были перинатальные факторы (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, недоношенность, гидроцефалия), а в подростковом возрасте – артериальная гипертензия, физическое перенапряжение, в дошкольном возрасте чаще, чем в других возрастных группах причиной ЦИ были легкие черепно-мозговые повреждения.

#### Литература

1. Бурцев Е.М. // Вестник Ивановской медицинской академии.– 1996.– №3–4.– С.6–14.
2. Трошин В.М. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения.– Н.Новгород, 2000.– С.188–195
3. Чучин М.Ю. // Ж.невропатол. и психиатр. им. С.С.корсакова.– 2003.– №9.– С.170.
4. Шанько Г.Г. и др. Неврология детского возраста.– Минск, 1990.– С. 377–379.

УДК: 616.831-005-053.4: 618.5 : 616.07 : 612.014.4

#### ОСОБЕННОСТИ ДНЕВНОЙ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.Г. АБДУЛКИНА, Е.А. ГОНЧАРОВА, Е.Ф. ЛЕВИЦКИЙ, Е.И. НЕЧАЕВА\*

Проблема родовых повреждений позвоночника является одной из острых проблем детской неврологии. Актуальность проблемы определяется частотой и тяжестью отсроченных осложнений, которые обусловлены поздней дислокацией ранее травмированных позвонков или срывом компенсации неполноценного вертебробазилярного бассейна [4, 5]. Любой патологический процесс сопровождается изменением структуры временной организации и координации физиологических функций, т.е., десинхронизмом, когда изменяются не только величины амплитуды ритма и мезора, но и смещается акрофаза. Глубина нарушения биоритмов может служить показателем степени тяжести патологического процесса. Наиболее тяжелой формой десинхронизма является рассогласование ритма по фазе [1–3]. В связи с этим появилась необходимость изучения динамики мозгового кровотока методом реоэнцефалографии (РЭГ) в течение дня у подростков с хронической вертебро-базиллярной недостаточностью (хр.ВБН), развившейся вследствие перенесенной натальной травмы шейного отдела позвоночника. Для решения поставленной задачи нами впервые был предложен способ изучения мозгового кровообращения у подростков каждый час рабочего дня.

**Методы исследования.** Было обследовано две группы детей подросткового возраста. В 1-ю группу вошли 36 подростка в возрасте 11–15 лет, не имеющих нарушений нервной системы. Во 2-ю группу включили 78 подростков той же возрастной группы с хр. ВБН, развившейся на фоне перенесенной натальной травмы шейного отдела позвоночника. Количество девочек и мальчиков в двух группах было сопоставимо. Больные 2-й группы предъявляли жалобы на периодические головные боли, боли в шейном отделе позвоночника, особенно при поворотах головы, слабость в конечностях, повышенную утомляемость и т. д. При неврологическом осмотре выявлялась симптоматика, характерная для поражения шейного отдела позвоночника, которая проявлялась синдромом периферической цервикальной недостаточности и миотоническим синдромом. При этом часть больных детей находилась под наблюдением невролога и периодически получала поддерживающую терапию.

На первом этапе исследования группа больных подростков не была разделена по степени тяжести патологического процесса, а рассматривалась в целом. Для мониторинга функциональных изменений гемодинамики головного мозга в течение дня наиболее подходящим методом исследования стала РЭГ. Этот метод, являясь неинвазивным и простым, позволил проводить в течение дня многократные исследования и адекватно регистрировать происходящие физиологические изменения гемодинамики. РЭГ проводили с помощью реоэнцефалографа «Энцефалан-131-03» модификации 08. Использовали 4-электродную методику с регистрацией классических фронто-мастоидальных (FM) и окципито-мастоидальных (OM) отведений слева (L) и справа (R), характеризующих объемный кровоток соответствующих сосудистых бассейнов сонных и позвоночных артерий. Обследование проводили с 9 часов утра до 16 часов через каждый час.

Анализировали показатели РЭГ: реографический индекс (РИ, Ом), позволяющий определить относительную величину пульсового кровенаполнения в изучаемом участке сосудистого русла; диастолический индекс (ДКИ, %), отражающий тонус артериол; диастолический индекс (ДСИ, %), характеризующий состояние оттока крови из артерий в вены и тонус вен; коэффициент асимметрии реографического индекса (КА, %), определяющий межполушарную асимметрию кровообращения.

Полученные данные оценивали с помощью критерия Стьюдента и коэффициента корреляции. Сравнивали значения РЭГ, полученные в каждой временной точке, со средненежным значением, мезором, а также показатели РЭГ в группе здоровых и группе больных подростков.

\* Томский научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии, ГОУ ВПО Сибирский госмедуниверситет

Таблица 1

Среднедневные показатели гемодинамики головного мозга по данным реоэнцефалографии у здоровых подростков

Сторона исследования	FM-отведение			OM-отведение		
	РИ, Ом	ДКИ, %	ДСИ, %	РИ, Ом	ДКИ, %	ДСИ, %
Левая, n=36	0,137±0,006	51±1,2	59±1,0	0,117±0,003	56±1,3	64±1,0
Правая, n=36	0,134±0,006	52±1,8	60±1,1	0,115±0,007	56±1,8	67±1,0
По лит. дан. (7)	0,130-0,210	-	-	0,090-0,140	-	-
По лит. дан. (1)	0,150-0,220	40-75	50-85	0,120-0,200	45-80	55-90

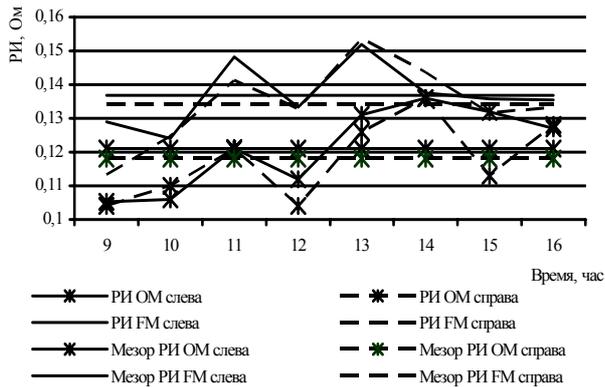


Рис. 1. Изменение пульсового кровенаполнения головного мозга в течение дня у здоровых подростков

**Результаты исследования.** В результате исследований было выявлено, что среднедневные показатели, отражающие состояние кровообращения головного мозга здоровых подростков, не отличались от данных других исследователей [7, 8] (табл. 1). Также не было выявлено латеральных отличий в исследуемых сосудистых бассейнах и межполовых различий значений РЭГ у мальчиков и девочек. Однако, регистрируя РЭГ каждый час, установили, что показатели, характеризующие кровоток головного мозга, достоверно менялись в течение дня.

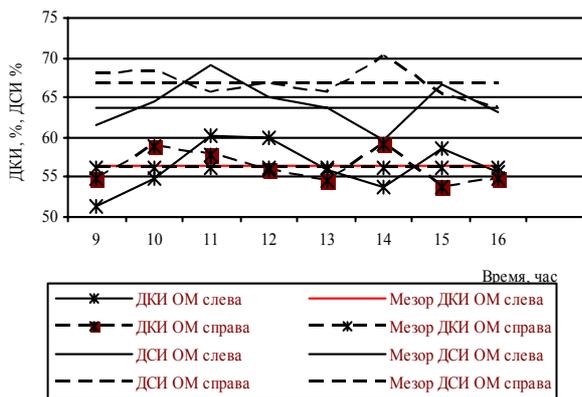
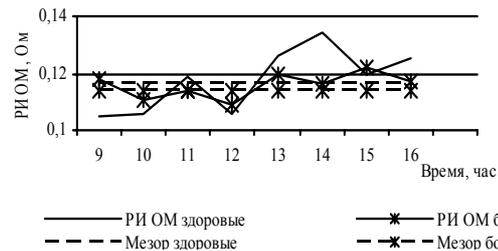


Рис. 2. Дневная динамика ДКИ и ДСИ в вертебробазилярном бассейне головного мозга у здоровых подростков

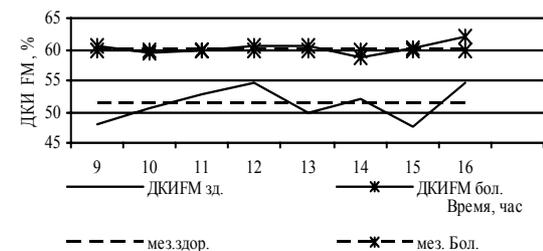
**Сравнительная динамика показателей мозгового кровотока в бассейне сонных артерий у здоровых подростков и подростков с хр.ВБН (фронтально-мастоидальное отведение РЭГ).** В группе здоровых подростков РИ в 9 ч. был достоверно ниже среднедневного значения (уровень значимости  $p=0,0123$ ). Максимальное превышение РИ над среднедневным показателем было в 13 ч. ( $p=0,0110$ ), (рис. 1). Коэффициент асимметрии, менялся мало: в 11 ч. достоверно превышал среднедневной ( $p=0,0147$ ), в 12 ч. был ниже среднедневного показателя ( $p=0,0266$ ). Коэффициент корреляции, рассчитанный между значениями РИ справа и слева в течение дня, был высоким (коэффициент корреляции  $r=0,838$ ), что позволило не учитывать латеральность данного

показателя. У подростков с хр.ВБН РИ в утренние часы (9–10 ч.) был выше, чем в группе здоровых ( $p<0,05$ ), но максимальное значение РИ в течение дня было в 13 ч. Мезор РИ, коэффициент асимметрии РИ в обеих группах не имел достоверных различий.

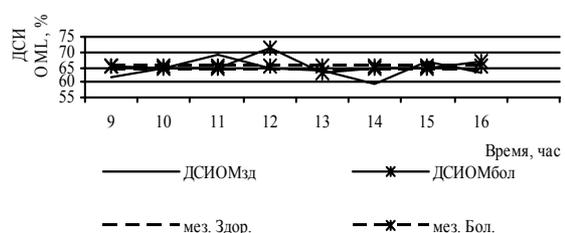
Другие экстремумы имела кривая, отражающая дневные колебания ДКИ (рис. 2). В группе здоровых максимальное превышение среднедневного показателя зарегистрировано в 12 ч. ( $p=0,0254$ ), а максимальное снижение – в 15 ч. ( $p=0,0476$ ). Изменения значений ДКИ справа и слева имели высокую степень корреляции ( $r=0,745$ ). Другая динамика показателя выявлена в группе у пациентов с хр. ВБН. Во все временные точки значения ДКИ превышали таковые у здоровых. Достоверных отличий показателей ДКИ по средним значениям не выявлено. Изменения ДКИ в группе с хр.ВБН не имели латеральных различий (коэффициент корреляции между ДКИ справа и ДКИ слева  $r=0,830$ ). Выявленные низкие корреляционные связи между изменениями в течение дня ДКИ и РИ в группе здоровых ( $r=0,278$ ) и группе с хр.ВБН ( $r=0,12$ ) говорили о наличии механизмов, дающих дневные колебания пульсового кровенаполнения артериального и резистивного русла. Кривая дневных колебаний ДСИ у здоровых подростков имела ряд экстремумов. Максимальное превышение среднедневного показателя выявлено в 9 ч. ( $p=0,0257$ ), 12 ч. ( $p=0,00125$ ) и в 14 ч. ( $p=0,0329$ ), а снижение – в 15 ч. ( $p=0,00008$ ). В группе подростков с хр.ВБН были более высокие значения ДСИ практически во все временные точки ( $p<0,05$ ), но достоверно не отличались от мезора ДСИ. Коэффициент корреляции между значениями ДСИ слева и справа был высоким в группе здоровых ( $r=0,764$ ) и в группе с хр. ВБН ( $r=0,810$ ). Изменения пульсового кровенаполнения и ДСИ в течение дня имели разный характер в обеих группах ( $r_1=-0,039$ , и  $r_2=-0,007$ ). Выявлена высокая степень корреляции динамики показателей ДКИ и ДСИ в течение дня ( $r=0,722$  и  $r=0,648$ ).



А



Б



В

Рис. 3. Сравнительная дневная динамика показателей РЭГ у подростков с хронической вертебробазилярной недостаточностью и здоровых подростков: А – РИ в вертебробазилярном бассейне головного мозга, Б, В – ДКИ и ДСИ в вертебробазилярном бассейне слева

**Сравнительная дневная динамика показателей мозгового кровотока в вертебробазилярном бассейне (окипнито-мастоидальное отведение РЭГ) у здоровых подростков и подростков с хр.ВБН.** В группе здоровых подростков амплитуда РИ была ниже среднечасовой в 9 ч ( $p=0,0038$ ), 10 ч. ( $p=0,0104$ ) и в 12 ч. ( $p=0,0044$ ). Максимальное дневное значение РИ было зарегистрировано в 14 ч. ( $p=0,0497$ ). Достоверных различий между показателями РИ в течение дня справа и слева выявлено не было. Значения коэффициента асимметрии были в рамках верхней границы нормы в течение всего дня. В группе подростков с хр.ВБН достоверных изменений РИ в течение дня по отношению к его средним значениям не было. Однако в 9 ч. пульсовое кровенаполнение было выше, чем в группе здоровых подростков, а в 14 часов – ниже ( $p<0,05$ ). Практически не изменялись в течение дня показатели ДКИ и ДСИ: достоверных различий со среднечасовым значением не было выявлено ни в одной временной точке в обеих группах. Значения мезора ДКИ и ДСИ в группе подростков с хр. ВБН были выше, чем в группе здоровых. Показатель ДКИ в группе подростков с хр.ВБН был выше такового в группе здоровых подростков во всех временных точках ( $p<0,05$ ). В отличие от ДКИ показатель ДСИ в группе здоровых имел латеральные отличия. В 9 ( $p=0,0121$ ), 10 ( $p=0,042$ ) и 14 ч. ( $p=0,0031$ ) регистрировалось достоверное превышение ДСИ справа по сравнению со значением ДСИ слева. Слева же ДСИ имел и достоверное превышение среднечасового показателя в 11 ч. ( $p=0,0055$ ), а в 14 ч. оно было ниже такового ( $p=0,0394$ ). Хотя все изменения регистрировались в рамках нормальных значений. В группе подростков с хр.ВБН латеральных отличий показателя ДСИ не было, но ДСИ слева превышал аналогичный показатель в группе здоровых в 9–10 ч., 14 ч. и 16 ч., а справа – в 16 ч. Изменения показателей гемодинамики сосудистых бассейнов головного мозга носили самостоятельный характер. Низкой была корреляция между изменениями РИ в FM и OM ( $r=0,306$ ), между изменениями ДСИ в FM и OM ( $r=0,414$ ) и несколько выше между колебаниями ДСИ в FM и OM ( $r=0,640$ ).

При сравнении хронограмм различных показателей РЭГ у здоровых и больных подростков было выявлено временное расхождение ритма пульсового кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне в 9, 14, 15 и 16 часов (рис. 3.А.). Хронограмма ДСИОМ левого полушария у больных подростков имела расхождение с таковой у здоровых во все временные точки с 9 до 16 часов (рис. 3.В.). Хронограмма ДКИ FM у подростков с хр.ВБН имела уплощенный вид. Дневные колебания значений ДКИ FM составили 3,7 % от уровня мезора (рис. 3.Б.) в отличие от хронограмм здоровых подростков, где максимальное (в 12 ч.) и минимальное (в 15 ч.) значения достоверно отличались от мезора. Данный результат можно расценивать как уплощение кривой дневных колебаний ДКИ FM, что свидетельствует о наличии у пациентов тяжелого десинхроноза [2]. Хронограммы остальных показателей отличались ходом отдельных отрезков кривых относительно фиксированных временных параметров: так хронограммы ДКИ OM у здоровых и больных имели разнонаправленный характер с 15 до 16 ч, хронограммы РИ FM – с 9 до 10 ч.

У здоровых и больных подростков показатели РЭГ (РИ, ДКИ, ДСИ) бассейнов позвоночных и сонных артерий в течение дня изменяются, и эти изменения носят колебательный характер. Экстремумы этих колебаний (максимальные и минимальные значения показателей) достоверно отличаются от мезора только у здоровых детей. Показатели, характеризующие пульсовое кровенаполнение артериального (РИ) и резистивного (ДКИ, ДСИ) русла, имеют свою, самостоятельную динамику в течение дня, и, следовательно, различные механизмы организации этих колебаний. Показатели РЭГ здоровых и больных не имеют латеральных отличий, за исключением ДСИ в окципито-мастоидальном отведении. У подростков с хр. ВБН регистрируются достоверно большие значения ДКИ и ДСИ по сравнению со здоровыми детьми, что свидетельствует о более выраженных изменениях регуляции резистивного русла у больных с хр.ВБН. У подростков с хр.ВБН выявлен фазовый десинхроноз, который наиболее выражен по таким показателям РЭГ, как РИ OM в 9, 14, 15 и 16 ч; ДСИ OM слева с 9 до 16 ч; ДКИ FM с 9 до 16 ч. Примененный новый способ диагностики [6] позволил выявить у подростков, имеющих хр.ВБН, сформировавшуюся на фоне перенесенной натальной травмы шейного отдела позвоночника, расхождение дневных ритмов мозгового кровообращения по показателям РЭГ, т.е. фазового десинхроноза. Это диктует необходимость

хронобиологического подхода при разработке лечения этих больных, что будет способствовать восстановлению дневных ритмов колебаний показателей мозгового кровотока и росту эффективности лечения.

#### Литература

1. Комаров Ф.И., Раппопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.– М.: Триада-Х, 2000 г.
2. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы.– М.: Медицина, 1988.
3. Оранский И.Е., Царфис П.С. Биоритмология и хронотерапия.– М.: Высшая школа, 1989.
4. Пат. 2219829 RU. Способ диагностики хронической вертебробазилярной недостаточности у подростков, перенесших натальную травму шейного отдела позвоночника / Гончарова Е.А., Нечаева Е.И., Левицкий Е.Ф., Абдулкина Н.Г. // Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам «Изобретения полезные модели».– 2003.– № 36.
5. Ратнер А.Ю. Нарушения мозгового кровообращения у детей.– Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1983.
6. Ратнер А.Ю. Родовые повреждения нервной системы.– Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1985.
7. Реоэнцефалографические исследования: Руководство пользователя.– НПКФ Медиком МТД.– Таганрог, 2001 г.
8. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография в клинической практике.– М.: Научно-медицинская фирма МБН, 1997.

#### PECULIARITIES OF DAILY DYNAMICS OF CEREBRAL CIRCULATION INDICES IN TEENAGERS WITH CHRONIC VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY

N.G. ABDULKINA, E.A. GONCHAROVA, E.F. LEVITSKIY, E.I. NECHAEVA

#### Summary

Cerebral circulation in children was investigated. Hemodynamics of cerebrum was estimated by rheoencephalography. The daily rhythms of cerebral circulation in children with chronic vertebrobasilar insufficiency were affected. Those data serve as a basis to make use of chronobiological approaches in rehabilitation.

**Key words:** chronic vertebrobasilar insufficiency

УДК 616.323-007.61

#### НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА У ДЕТЕЙ

А.Ф. ВИНОГРАДОВ, Л.И. ПОНОМАРЁВА, Ю.А. АЛЕКСЕЕВА\*

Одной из проблем детской оториноларингологии является патология лимфаденоидного кольца глотки, причём ведущая роль принадлежит аденоидным вегетациям и хроническому аденоидиту (ХА) [2]. Эти патологические состояния имеются у 45% дошкольников, обратившихся к оториноларингологу [1, 7].

Глоточная миндалина, являясь периферическим иммунным органом, обеспечивает местные защитные реакции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [4, 8]. Сохранение этой миндалины имеет большое значение для поддержания гомеостаза детского организма. Характерное для детского возраста сочетание повышения антигенных нагрузок с иммунодефицитными состояниями ведет к росту функциональной активности лимфаденоидной ткани, а при истощении компенсаторных механизмов – к её патологическим изменениям, энергетической недостаточности [3]. Гипертрофия носоглоточной миндалины и ХА являются одной из причин развития воспаления околоносовых пазух, глотки, уха, заболеваний бронхолегочной системы [6]. Предупреждение и прогнозирование развития ХА, ранняя его диагностика и лечение важны для сохранения здоровья.

\* ГОУ ВПО Тверская ГМА Росздрава, курс поликлинической педиатрии, кафедра военной и экстремальной медицины

**Цель исследования** – выявление высокоинформативных критериев риска формирования и ранней диагностики ХА.

Обследовано 110 детей с ХА и гипертрофией глоточной миндалины в возрасте от 3 до 8 лет (табл.). Базой исследования были детсад № 55, средняя школа № 10, ДГКБ № 1 г. Твери. Дети были разделены на группы в зависимости от уровня здоровья с градацией внутри групп по нозологической форме: 1-ю (контроль) группу составили 37 здоровых детей I-IIа группы здоровья; во 2-ю группу вошли 35 детей IIб группы здоровья с гипертрофией глоточной миндалины II степени; 3-я группа обследования включала 38 детей III группы здоровья с ХА. У детей IIб и III групп здоровья иная хроническая патология была исключена.

Сбор материала проводился путём составления единой работанной карты обследования. Обследование включало оценку уровня здоровья (по приказу МЗ РФ № 60 от 14.03.1993 г.) и определение показателей энергетического и минерального обмена. Исследование метаболических показателей (лактата, ацилгидроперекисей, калия, кальция, фосфора, натрия, магния, хлора) проводилось фотометрическим методом в аэрозоле выдыхаемого воздуха со стандартными наборами реактивов фирмы «Олвекс», по методу М.А.Борисовой, Ю.А.Алексеевой с соавт. (патент на изобретение № 2128159 от 21.10.2002г.).

Обоснованием использования биохимического состава дыхательного аэрозоля в качестве диагностических критериев служили параллельные изучения нереспираторной функции лёгких, липидного, минерального и электролитного состава крови в норме и при различных заболеваниях, доказывающие сопряженность изменений на органном и организменном уровне [2]. Клиническим проявлением любого патологического процесса предшествуют изменения метаболизма, наиболее объективными доклиническими критериями состояния здоровья являются биохимические показатели, отражающие нарушения на клеточном уровне. Исходя из этого, представляется целесообразным для объективной верификации уровня и прогноза здоровья исследовать ряд биохимических показателей, на основании которых можно судить о состоянии энергетической обеспеченности метаболизма. К ним относится содержание лактата, отражающего уровень гипоксических изменений, внеклеточное содержание ионов натрия, калия, кальция и магния, позволяющих косвенно судить о нарушении энергообеспечения и показателей, свидетельствующих об интенсификации перекисного окисления липидов – уровень диеновых конъюгатов и ацилгидроперекисей.

мембран. Дальнейший рост содержания кальция ведет к цитодетергентному эффекту. В ответ на повышение содержания кальция шло нарастание его функционального антагониста – магния, сдерживающего негативные последствия кальциево-зависимых реакций. У детей с ХА изменения большинства показателей имели однонаправленный характер с детьми 2-й группы обследования, но с более глубоким уровнем отклонения. Однако у этой группы детей было низкое содержание ионов магния и высокий уровень лактата по сравнению с детьми 2-й группы и с контролем.

Выявленные изменения содержания в аэрозоле ионов калия, кальция и магния, связаны с нарушением проницаемости клеточных мембран, снижением величины мембранного потенциала клеток, что позволяет косвенно судить об энергетической обеспеченности метаболизма. Рост уровня кальция при истощении магниевых ресурсов ведет к снижению уровня магния, а не к компенсаторному его повышению. Динамика уровня магния может служить индикатором течения хронического процесса. Снижение уровня магния, обуславливая изменения секреторной активности тучных клеток, ведет к неконтролируемому выбросу гистамина, могущий вызвать спад числа Е-РОК, что говорит о вовлечении в патологический процесс иммунной системы [7].

Для детей с патологией глоточной миндалины характерно изначальное нарушение кальциево-магниевых обмена, что приводит к активации ПОЛ и, вызывая нарушения иммунного гомеостаза, создаёт предпосылки для снижения уровня здоровья.

Если показатели 2-й группы (с гипертрофией глоточной миндалины) характеризовались нарушениями минерального обмена и активацией процессов ПОЛ, то в группе детей с ХА были более выраженные отклонения и присоединение энергетического дисбаланса. Причём критерием для ХА является наличие низкого уровня магния на фоне высоких показателей содержания кальция и лактата в конденсате аэрозоля выдыхаемого воздуха (приоритетная справка № 2005100483 от 11.01.2005 г.).

Наличие изменений минерального и энергетического обмена у детей с гипертрофией глоточной миндалины является фактором риска формирования ХА, а показатели уровня кальция и магния в конденсате выдыхаемого воздуха могут быть использованы в качестве маркёров доклинической диагностики ХА для проведения коррекционных мероприятий этой патологии.

#### Литература

1. Агаджанова С.Н., Цветков Э.А. // Новости оториноларингологии и логопатологии.– 2001.– № 2.– С. 4–8.
2. Боадельников И.В., Олексенко Л.А.//Мат-лы I Всесоюз. конгр. по болезням органов дыхания.– Киев, 1990.– С.34.
3. Борзов Е.В. // Новости оториноларингологии и логопатологии.– 2002.–№1.– С.3–8.
4. Борзов Е.В. //Рос. оторинолар.– 2002.– №2.– С.11–14.
5. Быкова В.П. // Актуальная оториноларингология.– 2002.– №4.– С.2–11.
6. Гаращенко Т.И. // Рос. ринол.– 1999.– №1.– С.68–71.
7. Скальный А.В. Микроэлементозы человека ( диагностика и лечение)– М.,1999.– 96.с.
8. Цветков Э.А. и др. //Вест. оториноларингологии.– 1996.– №6.– С.33–34.
9. Xiao Y.L. et al. // Acta Otolaryngol. (Stocs).–1998.– Vol.118.– P.124–130.

Биохимические показатели

Таблица

	Контроль (n = 37)	Дети с гипертрофией носоглоточной миндалины (n = 35)	Дети с ХА (n = 38)
Ацилгидроперекиси (усл.ед)	95,67±2,59	128,40±3,66*	131,0 ±2,99*
Кальций (ммоль/л)	0,058±0,0031	0,088±0,0029*	0,098±0,0019*
Магний (мкг/мл)	2,41±0,11	2,75±0,094*	2,32±0,071*
Калий (мкмоль/л)	268,22±7,98	298,66±10,11	336,64±18,34*
Натрий (мкг/мл)	24,38±0,66	23,44±0,81	22,53±0,59
Лактат (мкмоль/л)	74,22±4,13	81,88±2,74	94,36±1,99*

Примечание: \* – достоверность различия p<0,05.

В результате проведённого исследования получены данные у детей 2-й группы с гипертрофией носоглоточной миндалины: по сравнению с контролем было повышение на 10–15% уровня ацилгидроперекисей, Са, Mg, P и хлоридов на фоне неизменных показателей К, N, молочной кислоты. Полученные данные говорят о том, что даже незначительные отклонения в организме ребёнка ведут к существенным сдвигам метаболических процессов. Повышенное содержание ионов кальция и магния в конденсате выдыхаемого воздуха указывает на компенсаторно-приспособительную реакцию организма в ответ на активацию свободно-радикального окисления, так как ионы кальция способствуют восстановлению фосфолипидов клеточных мембран.

УДК 613.693

#### ОСОБЕННОСТИ СЕНСОМОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ.

В.В.АНДРИАНОВ, Н.А.ВАСИЛЮК\*

Системный подход к анализу физиологических функций позволяет найти место информационным процессам, протекающим в центральной нервной системе [1]. Формирование поведе-

\* Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова

ния человека происходит при контроле органов чувств, среди которых ведущее место принадлежит зрению [3]. Характер процессов восприятия и поведения человека определяется половой принадлежностью [6, 9]. Отмечен ряд особенностей ритма сердечной деятельности, у мужчин и женщин [8], который чувствителен к физическим факторам и эмоциональным нагрузкам и удобен как объект изучения состояния организма [4, 7, 10].

**Цель работы** – сравнение эффективности зрительно-моторной деятельности и вариабельности сердечного ритма у мужчин и женщин в условиях би- и монокулярного зрения.

**Методика.** Было обследовано 30 юношей и 30 девушек в возрасте от 17 до 22 лет. Перед обследованием у каждого испытуемого определяли уровень ситуационной и личностной тревожности по Спилбергеру. Зрительно-моторная задача состояла в быстрой сборке цветной сюжетной рисованной мозаики размером 20 на 30 см., состоящей из 56 деталей размером 10×15 см. Детали, положенные вверх изображением, находились рядом с испытуемым. Сборка велась внутри специальной рамки. Результативность оценивалась числом правильно включенных в рисунок деталей мозаики. Время сборки составляло 10 минут.

В 1-й серии 15 мужчин и 15 женщин выполняли зрительно-моторную задачу двумя глазами, т.е. в условиях бинокулярного зрения. Во 2-й серии другие 15 мужчин и 15 женщин выполняли ту же задачу в условиях монокулярного зрения со специальными очками с закрытым правым или левым глазом. При этом в условиях восприятия левым глазом всегда собиралась мозаика №1, а правым глазом – мозаика №2. Половина испытуемых (как мужчин, так и женщин) собирали левым глазом мозаику №1, а затем правым глазом мозаику №2. Прочие собирали правым глазом мозаику №2, а затем левым глазом – мозаику №1.

Регистрация сердечной деятельности велась до и сразу после сборки каждой из мозаик. Анализ сердечного ритма проводился путем оценки его статистической структуры – построение вариационных кривых и скатерграмм, показывающих значение дисперсии кардиоинтервалов («кучность»), а также определение величины среднеквадратичного отклонения (СКО). Оценка волновой структуры динамического ряда кардиоинтервалов осуществлялась путем вычисления и построения автокорреляционной функции. Оценка периодических компонентов – путем исследования спектральных показателей автокорреляционных функций в трех диапазонах: высокочастотные колебания (ВЧК, 2–7 с, 0,5–0,15 Гц); среднечастотные колебания (СЧК, 7–20 с, 0,15–0,05 Гц); низкочастотные колебания (НЧК, 20–70 с, 0,05–0,015 Гц). В работе также определяли индекс напряжения (ИН). Заключение по анализу кардиоинтервалограмм составлялись в соответствии с методикой для лиц, возраст которых был не менее 16 лет [2].

**Результаты исследования.** Испытуемые были разделены на 2 группы. 1-я группа состояла из мужчин и включала в себя 15 человек, решающих зрительно-моторную задачу в условиях бинокулярного и 15 человек – монокулярного восприятия. 2-я группа состояла из женщин и включала в себя 15 человек, которые решали ту же задачу в условиях бинокулярного и 15 человек – монокулярного восприятия. У мужчин исходный уровень ситуационной тревожности составлял в среднем 39,8, а личностной – 39,2. У женщин исходный уровень ситуационной тревожности был в среднем 39,15, а личностной – 42,1. У лиц 1-й группы при бинокулярном восприятии средний уровень сборки мозаики равен 48,3%, а при монокулярном – 53,8%. У испытуемых 2-й группы при бинокулярном восприятии уровень сборки мозаики в среднем составлял 63,5%, а при монокулярном – 59%.

Исследование в 1-й группе выявило, что в исходном состоянии большее число случаев с выраженной модой, «кучности» распределения кардиоинтервалов, повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) и ИН наблюдались при монокулярном зрении (табл.), как и большие значения всех видов частот в спектре сердечного ритма и СКО. Сразу после сборки мозаики большее число случаев с выраженной модой, «кучности» распределения кардиоинтервалов, быстрого затухания автокоррелограммы, повышенной ЧСС и увеличения ИН имели место при бинокулярном зрении после задачи со средним уровнем выполнения 48,3%. Большие значения НЧК сердечного ритма и СКО были при монокулярном зрении после задач с уровнем выполнения 53,8%.

Исследование во 2-й группе выявило, что исходно большее число случаев с выраженной модой, быстрыми затуханиями автокоррелограммы, ВЧК в спектре сердечного ритма, СКО было в условиях бинокулярного зрения (табл.). Большие значения

«кучности» распределения кардиоинтервалов, НЧК сердечного ритма, ЧСС и ИН встречались в условиях монокулярного зрения. Сразу после сборки большее число случаев с выраженной модой на гистограмме кардиоинтервалов, первые отрицательные значения коэффициента автокорреляции, СКО имели место при бинокулярном зрении после задач со средним уровнем выполнения 63,5%. Большие значения «кучности» распределения кардиоинтервалов, быстрого затухания автокоррелограмм, НЧК и СЧК в спектре сердечного ритма и ЧСС наблюдались в условиях монокулярного зрения после задач с уровнем выполнения 59%.

Таблица

Число случаев (%) с параметрами сердечного ритма до и после выполнения задачи (\* – монокулярное восприятие)

Параметры кардиоритма	Мужчины		Женщины	
	Средний уровень выполнения задач (в %)			
	48,3 %	53,8 % *	63,5 %	59 % *
Наличие выраженной моды на гистограмме	до 93,3	77,3 *	53,3	33,3 *
	после 100	77,3 *	80	33,3 *
Величина дисперсии кардиоинтервалов	до 80	60 *	22,7	46,7 *
	после 66,7	60 *	46,7	60 *
Первое отрицательное значение коэф-та автокорреляции	до 46,7	46,7 *	46,7	53,3 *
	после 53,3	53,3	66,7	60 *
Быстрое затухание автокоррелограммы	до 40	46,7 *	77,3	40 *
	после 46,7	40 *	20	33,3 *
НЧК кардиоритма	до 66,7	77,3 *	66,7	80 *
	после 80	86,7 *	80	86,7
СЧК кардиоритма	до 80	93,3 *	60	53,3 *
	после 86,7	86,7	66,7	80 *
ВЧК кардиоритма	до 40	33,3 *	66,7	40 *
	после 26,7	33,3 *	46,7	46,7 *
ЧСС, уд. в мин.	до 78,9	73,2 *	74,5	76,7 *
	после 79,5	73,6 *	75,8	77,3 *
СКО, мс	до 48,4	55,5 *	78,9	64,5 *
	после 49,5	57,8 *	71,6	65,1 *
ИН, у.е.	до 102,3	86,2 *	52,8	57,5 *
	после 117,3	72 *	61,5	65,1 *

**Результаты.** Выполняемая испытуемыми сенсомоторная конструкторская задача включала в себя восприятие и выделение ведущих зрительных параметров отдельного элемента мозаики, поиск нужного участка в мозаике и помещение элемента на этот участок. Вариантом решения являлся поиск нужного элемента по частично собранной мозаике. Сборка мозаики могла идти как от общего к частному, так и от частного к общему. Эффективность выполнения задания зависела от мотивации ее решения, полноты зрительного образа, общего рисунка частично собранного изображения и времени выполнения задания.

Уровень личностной тревожности выше у женщин по сравнению с мужчинами. Эффективность сборки мозаик у женщин несколько выше, чем у мужчин вне зависимости от условий восприятия. Успешность выполнения целенаправленного поведения была выше у женщин в условиях бинокулярного, а у мужчин – монокулярного зрения. Лучшие показатели конструкторской зрительно-моторной деятельности женщин, возможно, связано с особенностью мозаик, имеющих цветное сюжетное изображение. Зрительное распознавание и решение этого вида задач в большей степени соответствует формированию сенсомоторной интеграции у испытуемых женского пола. Мужчины по сравнению с женщинами лучше опознают сплошные и частично замаскированные зрительные фигуры [6], выполняют мысленный поворот изображения [11, 12, 14], лучше распознают состояние гнева и страха по лицевой экспрессии [9]. К нейрофизиологическим особенностям центральных процессов восприятия у мужчин и женщин можно отнести различия латентных периодов и амплитуд вызванных потенциалов мозга на зрительные раздражители [13].

Анализ ЭКГ при бинокулярном зрении исходно и сразу после сборки мозаик показал, что выраженная мода на гистограмме кардиоинтервалов, величина «кучности» их распределения, значение СЧК, ЧСС, ИН выше у мужчин, а значения ВЧК, СКО и быстрого затухания автокоррелограммы – у женщин. При монокулярном зрении исходно и сразу после сборки выраженная мода на гистограмме кардиоинтервалов, «кучности» их распределения, значение СЧК, быстрого затухания автокоррелограммы, ИН

выше у мужчин, а первое отрицательное значение коэффициента автокорреляции, ВЧК, ЧСС и СКО – у женщин.

Амплитуда моды наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов, СКО сердечного ритма, ИН регуляторных систем, «кучность» распределения кардиоинтервалов – показатели активности симпатической нервной системы [5, 7]. Выраженность ВЧК, СКО, отрицательных значений автокорреллограммы при ее первом отклонении с последующим быстрым затуханием – «маркеры» активного состояния парасимпатической нервной системы [8, 10, 14]. По этим критериям у мужчин в регуляции сердечного ритма преобладают симпатические, а у женщин – парасимпатические влияния. Эффективность решения зрительно-моторных задач требует внимания, которое у женщин сопровождается усилением ВЧК в спектре сердечного ритма, коррелирующих с гамма-активностью и депрессией электроэнцефалограммы [5]. Различия в структуре сердечного ритма у мужчин и женщин при решении таких определяется особенностями мобилизации центральных интеграций для достижения результата.

Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем.– М.: Наука, 1980.– 198 с.
2. Баевский Р.М. и др. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.– М.: Наука, 1984.– 222 с.
3. Глезер В.Д. Зрение и мышление.– СПб.: Наука, 1993.– 283 с.
4. Горбунов В.В. // Физиол.человека.– 1994.– №5.– С. 40–43.
5. Данилова Н.Н., Астафьев С.В. // Ж. высшей нервной деятельности.– 2000.– Т.50, №5.– С.791–804.
6. Каменкевич В.М., Шевелев И.А. // Ж. высшей нервной деятельности.– 2002.– Т.52, №1.– С.25–30.
7. Коркушко О.В. и др. // Физиол.челов.– 1991.– №2.– С.31.
8. Мельников А.Х. Очерки интегративной диагностики.– Тула, 1997.– С. 176.
9. Михайлова Е.С. и др. // Ж. высшей нервной деятельности.– 2001.– Т.51, №4.– С. 443–451.
10. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. // Физиология человека.– 2001.– Т.27, №6.– С.95–101.
11. Delgado A.R, Prieto G.// Mem.Cognit.– Vol. 5.– P.504–510.
12. Masters M.S.// Mem. Cognit.– 1998.– Vol.26.– P.445–485.
13. Orosco S., Ehlers C.L.// Biol.Psychiatry.– 1998.– Vol.44.– P.281–289.
14. Richardson J.T.// J.Percept. and Motor Skills.– 1994.– Vol. 8.– P.435–448.

THE PECULIARITY OF THE SENSOMOTOR ACTIVITY AND HEART RATE VARIABILITY IN MEN AND WOMEN UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF VISUAL PERCEPTION

V.V. ANDRIANOV, N.A. VASILYUK

Summary

Heart rate variability was studied in 60 subjects (30 males and 30 females) before and after the assembling of a single-type color mosaic. There were two groups of men and women: 1. Those with normal binocular vision and 2. Those with monocular vision. One can assume that heart rate variability during the performance of the standard visiomotor task by different subjects reflects various modes of participation of the cardiovascular system in successful achievement of the useful adaptive result. The findings suggest that there are relation between the subject's sex and the results of the sensomotor task solution, the type of visual perception, heart rate parameters.

**Key words:** intervalogramm, right eye, left eye, men, women.

УДК 616.155.294; 612.63

ВНУТРИЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ-ДОПРИЗЫВНИКОВ С СЕРДЕЧНО-БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Ю.А. АЛЕКСЕЕВА, С.В. ЖУКОВ, И.А. ЖМАКИН, Е.Г. КОРОЛЮК, А.Н. МЕДВЕДЕВ\*

Изучение состояния здоровья подростков и молодежи имеет важное государственное значение, поскольку оно в значительной степени определяет основные тенденции развития здоровья населения Российской Федерации, ее трудовой, интеллектуаль-

ный и военный потенциал в ближайшей перспективе [3]. По мнению исследователей, исходя из наметившейся еще в 80-е годы тенденции к ухудшению здоровья рождающихся поколений, ныне следует ожидать ухудшения состояния здоровья подрастающего поколения во всех возрастных группах [1, 3, 5, 7].

Сердечно-болевой синдром (СБС), как одно из распространенных проявлений кардиальной формы синдрома вегетативной дистонии встречается более, чем у 70% юношей допризывного возраста [4, 9]. В большинстве случаев СБС носит функциональный характер и обусловлен влиянием психо-эмоциональных факторов, у таких подростков имеется ряд психологических особенностей, предрасполагающих к реализации стрессорного фактора в болезненные ощущения в области сердца [2, 4, 6, 8].

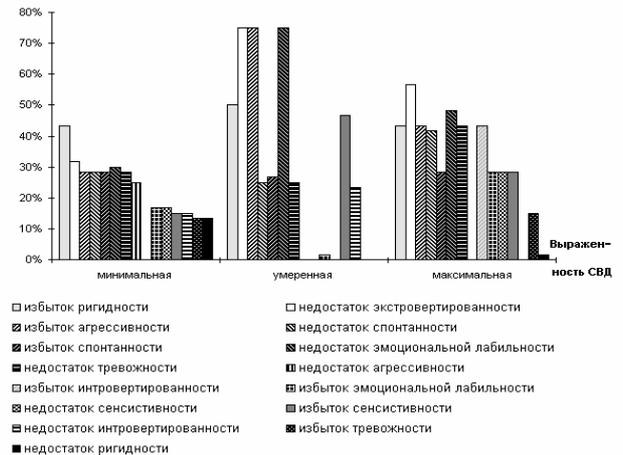


Рис. Сравнительная характеристика причин ВЛК у подростков-допризывников в зависимости от выраженности СБС, %

**Цель исследования** – оценка внутриличностных особенностей подростков-допризывников с СБС функционального генеза.

Обследовано 180 допризывников с кардиалгической формой синдрома вегетативной дистонии (II группа здоровья). В зависимости от выраженности СБС (минимальная, умеренная и максимальная) внутри основной группы выделены три подгруппы с равным числом допризывников (n=60). Контроль составили 410 допризывников без признаков СБС I-II группы здоровья.

В ходе исследования, помимо клинико-anamnestического и функционального обследования, велось психодиагностическое тестирование с использованием теста диагностики межличностных отношений [10]. По нашим данным, у всех допризывников основной группы были выявлены внутриличностные конфликты (ВЛК) различной степени выраженности (табл. 1). Рассматривая причины ВЛК, следует учитывать, что у одного и того же ребенка присутствовало два и более ВЛК. Поэтому настораживает, что доля подростков-допризывников, не имевших ВЛК, в основной группе была в тридцать раз меньше, чем в контроле. Несмотря на экспансивность характера межличностных отношений, большая часть ВЛК у допризывников с СБС была связана именно с преобладанием экспансивных черт характера. Около половины обследованных с СБС отмечали у себя избыток агрессивности, в то время как в контроле таких допризывников не было. Подростки-допризывники с СБС чаще отмечали у себя недостаток экстравертированности и эмоциональной лабильности – рост в 1,7 и в 1,5 раза, соответственно, по сравнению с контролем. На следующем месте по значимости стоит избыточная ригидность – ее удельный вес возрос в 2,8 раза. Каждый 4-й допризывник с СБС имел ВЛК, связанный с избытком спонтанности, в то время как в контроле таких допризывников было в 1,5 раза меньше.

ВЛК, связанные с избытком/недостатком интровертированности среди допризывников с СБС встречались реже, а с эмоциональной лабильностью чаще, чем в контроле. Избыточная тревожность у подростков-допризывников с проявлениями СБС в два раза реже служила причиной ВЛК, чем у здоровых. Удельный вес ВЛК у подростков-допризывников с минимальными проявлениями СБС, в среднем не превышал 30%, наиболее характерным являлся конфликт, связанный с избытком ригидности (рис.). Умеренные проявления СБС сопровождался увеличением частоты ВЛК, а именно недостаток экстравертированности, избыток

\* ГОУ ВПО Тверская ГМА Росздрава, курс поликлинической педиатрии, кафедра военной и экстремальной медицины

агрессивности, недостаток эмоциональной лабильности служили причиной внутриличностного конфликта у 4 из 5 обследованных. На втором месте в ряду причин ВЛК стоял избыток ригидности и избыток сенситивности у каждого 2-го ребенка. Выделить ведущие причины ВЛК у допризывников с максимально выраженным СБС было сложно. Отметим лишь тенденцию к росту удельного веса конфликтов, связанных с избытком/недостатком экспансивных качеств по сравнению с конструктивными.

Таблица

Сравнительная характеристика причин ВЛК у подростков-допризывников в зависимости от СБС (абс., %)

	Подростки с СБС (n=180)		Контроль (n=410)		Достоверность различий
	абс.	%	абс.	%	
ВЛК связан с избытком в актуальном «Я» следующих черт характера:					
– экстравертированности	-	-	-	-	
– спонтанности	50	27,78	68	16,59	p<0,01
– агрессивности	88	48,89	-	-	
– ригидности	82	45,56	65	15,85	p<0,01
– интровертированности	26	14,44	137	33,41	p<0,01
– сенситивности	54	30	139	33,90	
– тревожности	17	9,44	68	16,59	p<0,01
– эмоциональной лабильности	28	15,56	-	-	
ВЛК связан с недостатком в актуальном «Я» следующих черт характера:					
– экстравертированности	98	54,44	128	31,22	p<0,01
– спонтанности	57	31,67	137	33,41	
– агрессивности	15	8,33	65	15,85	p<0,01
– ригидности	9	5	-	-	
– интровертированности	23	12,78	68	16,59	
– сенситивности	27	15	-	-	
– тревожности	58	32,22	137	33,41	
– эмоциональной лабильности	92	51,11	139	33,90	p<0,01
Отсутствие ВЛК	1	0,56	68	16,59	p<0,01

Выявлены сильные корреляционные связи между ВЛК, связанными с избытком агрессивности, эмоциональной лабильности, недостатком сенситивности в актуальном «Я» и формированием СБС – коэффициент корреляции равен 0,32–0,58 усл.ед. Развитие минимальной выраженности СБС связано с избытком агрессивности, эмоциональной лабильности, недостатком сенситивности и ригидности в актуальном «Я» (k>0,33 усл.ед.). Сила корреляционных связей между ВЛК и умеренной степенью СБС по большинству октант была в пределах 0,2–0,33 усл.ед. Почти все варианты ВЛК вели к формированию максимально выраженного вегетативного дисбаланса, наибольшая сила корреляционных связей отмечена в отношении избытка агрессивности, интровертированности, недостатка экстравертированности и эмоциональной лабильности (k = 0,74–0,82 усл.ед.).

Для допризывников с СБС функционального генеза характерно наличие ВЛК. Ведущими причинами ВЛК является преобладание экспансивных черт характера. Нарастание степени выраженности СБС сопровождается усилением интенсивности ВЛК. Такие подростки требуют внимания медработников и педагогов-психологов образовательных учреждений. Введение занятий с психологом, направленных на осознание подростком внутренних причин своего поведения, сильных и слабых сторон своего характера позволит снизить распространенность СБС функционального генеза, что уменьшит долю допризывников, нуждающихся в дополнительном функциональном обследовании в ходе медицинского освидетельствования на призывной комиссии.

Литература

1. Алексеева Ю. А. Клинико-функциональные и метаболические критерии формирования и прогнозирования уровня здоровья

детей и подростков: Дис. ... д. м. н. – Иваново, 2003. – 289 с.

2. Антропов А. Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков – М., 1997. – 198 с.

3. Баранов А. А. / Рос. педиатр. ж. – 1998. – № 1. – С. 5–8.

4. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М., 2002. – 240 с.

5. Дербенев Д. П. Психическое здоровье и социальная адаптация подростков в условиях социально-экономического кризиса: Автореф. дис. ... д.м.н. – М., 1998. – 45 с.

6. Жуков С. В. Социально-психологические детерминанты формирования и прогрессирования синдрома вегетативной дистонии у детей 12–14 лет: Автореф. дис. ... к. м. н. – Смоленск, 2004 – 18 с.

7. Жуков С.В. // Тез. Всерос. конгр. Кардиология 2002. – М., 2002. – С. 190–191.

8. Кушнир С.М. и др. Микросоциальные и психологические детерминанты формирования синдрома вегетативной дистонии в подростковом возрасте. – Тверь: Герс, 2004. – 96 с.

9. Медведев В.П. и др. // Педиатрия. – 1987. – №2. – С. 31–34.

10. Собчик Л. Н. Диагностика межличностных отношений. – М., 1990. – 40 с.

УДК 616. 12-073. 97

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ СИМВОЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ДЛЯ АНАЛИЗА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Ю.Б. АБРАМОВ, А.Ю. КОЗЛОВ, Л.В. МЕЗЕНЦЕВА\*

**Введение.** Стрессорные нагрузки изменяют показатели степени регулярности сердечного ритма [1–2]. Для количественной оценки этих изменений применяют математические методы анализа вариабельности ритма сердца [1, 7]. Но эти методы не применимы для анализа коротких временных диапазонов, содержащих информацию о переходных процессах, идущих в сердечно-сосудистой системе под влиянием нагрузок. Поэтому математический аппарат для анализа ЭКГ-сигнала постоянно совершенствуется. К числу новых относятся подходы, базирующиеся на теории детерминированного хаоса и метод символической динамики, являющийся развитием теории хаоса [5–6, 8–10]. Наши исследования показали эффективность методов хаос-анализа при экспериментальном изучении нарушений сердечного ритма, вызванных эмоциональным стрессом у крыс [2–4] и кроликов. Эмоциональный стресс вызывает десинхронизацию в электрическую активность сердца. Развитием этих исследований является выявление специфических особенностей вегетативных реакций, сопровождающих стрессорные нагрузки и поиск адекватных математических методов, выявляющих специфические особенности этих реакций.

**Цель работы** – изучение влияния на сердечную деятельность термального болевого стресса и применение этой модели для оценки эффективности и степени адекватности разных методов математического анализа сердечного ритма.

**Методика.** Опыты проводили на 15 крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г. Животных размещали в боксах, максимально ограничивающих их подвижность, и позволяющих фиксировать их в горизонтальном положении с выведенным наружу хвостом. Анализировали перцептуальный компонент ноцицептивной реакции методом «тейл-флик» с регистрацией латентного периода отведения хвоста на термальное раздражение (TF) с помощью специализированного прибора «Tail Flick» model – DS20 фирмы «Ugo Basile» [Italy]. Вегетативный компонент оценивали с помощью методики регистрации электрической активности сердца (ЭКГ во II стандартном отведении) неинвазивным методом и компьютерным анализом кардиограмма. Все показатели измерялись у животных после помещения в боксы через 30 мин. после адаптации (фон), во время ноцицептивных воздействий и сразу после их прекращения

\* ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН 125009, Москва, Моховая 11, кор.4

(последствие). Матанализ вели с применением программного обеспечения ECGDIG Medical software. Использовали фрагменты ЭКГ-сигнала, насчитывающие 100 RR-интервалов. При коротких переходных процессах длительность фрагментов составляла 20–50 кардиоциклов. Математическая обработка данных включала в себя 3 вида анализа:

– стандартная статистическая обработка вариационного ряда RR-интервалов (BPC-анализ). Рассчитывались следующие показатели: MO – мода вариационного ряда; AMO – амплитуда моды вариационного ряда; вариационный размах (BP); среднее значение RR-интервалов (M); стандартное отклонение (SD); индекс напряжения  $ИН=AMO/2BP \times MO$ ;

– анализ с помощью методов теории хаос-анализа: построение траектории аттрактора и расчет энтропии хаотической системы. Для оценки свойств аттрактора использовался геометрический метод построения хаос-грамм, позволяющий геометрически проследить хаотическую динамику и внутреннюю структуру хаоса [4];

– анализ с помощью метода символьной динамики (СД-метод). Изложение метода представлено в монографии Бай-Линь-Хао и Вей-Мо-Ченга [5]. Суть метода заключается в кодировке реальных данных определенным набором символов. Анализируемые временные ряды кодируются. Например: реальное значение каждого элемента ряда сравнивается с его средним значением за последние N импульсов. Если интервал превышает  $x+\delta$ , то он кодируется как «2»; при значениях, меньших, чем  $x-\delta$ , ему присваивается код «0»; при больших, чем  $x-\delta$  и меньших, чем  $x+\delta$ , – ему присваивается код «1». Показатель  $\delta$  – параметр толерантности. Получаются символьные слова, заменяющие реальные значения анализируемых временных рядов. При анализе «m» временных процессов получают символьные слова длиной «m». Параметр толерантности  $\delta$  и объем выборки N выбираются исходя из специфики исследуемых процессов. Здесь положили  $m=2$ , и значение параметра толерантности – 20 мс. Нами были проведены предварительные тестовые оценки эффективности значений параметра толерантности и найдено его оптимальное значение, равное 20 мс. Объем выборки определялся длительностью реакции TF и составлял 20–40 кардиоциклов. В результате такой кодировки исходная последовательность RR-интервалов преобразовывалась в последовательность символьных слов (00, 01, 02, 10, 11, 12, 20, 21, 22), отражающих коды величин  $\{RR[i], RR[i+1]\}$ . Каждый символ характеризовался своим значением вероятности появления. Результаты представлялись в форме функций плотности вероятности значений символьных слов. Далее были построены гистограммы распределения плотностей вероятностей этих символов. Символьную кардиодинамику можно проследить с помощью анализа временного ряда последовательных значений символьных кодов.

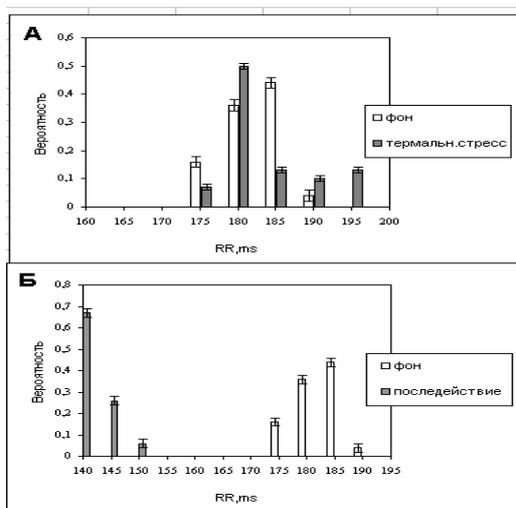


Рис. 1. Влияние ноцицептивной стимуляции на BPC. А – исходная гистограмма RR-интервалов (фон) и при термальной болевой нагрузке. Б – исходная гистограмма RR-интервалов (фон) и после прекращения тер-

мальной болевой раздражения (последствие). Ось абсцисс – RR-интервал (мс), ось ординат – вероятность данного значения RR-интервала

**Результаты.** На рис.1 показаны типичные исходные гистограммы распределения RR-интервалов в условиях термальной стрессорной нагрузки (рис.1А) и после ее прекращения (последствие, рис.1Б). Во время термального болевого стресса распределение RR-интервалов сдвигается в сторону их роста. Отмечена тенденция роста среднего RR-интервала с 178,4 мс до 184,3 мс. Достоверные изменения BPC-параметров в сторону преобладания коротких интервалов отмечались в последствии. Средний RR-интервал уменьшается с 184,3 мс, наблюдаемому во время ноцицептивной стимуляции, до 144,9 мс. Показатель вариабельности – среднееквадратичное отклонение снижается с 9,2 мс во время ноцицептивной стимуляции до 3,2 мс в последствии. ИН при этом возрастает, что говорит об активации симпатического звена регуляции сердечного ритма. Во время ноцицептивной стимуляции идет появление длинных RR-интервалов и увеличение вариабельности (SD) с 4,6 мс до 9,2 мс. Данные рис. 1, характеризующие болевую реакцию, типичны для всех экспериментов. Результат усреднения дает представление о количественных значениях показателей сердечного ритма, но не раскрывает особенностей его динамики. Для анализа специфических особенностей нелинейной динамики сердечного ритма в условиях ноцицептивной стимуляции использовали методы хаос-анализа.

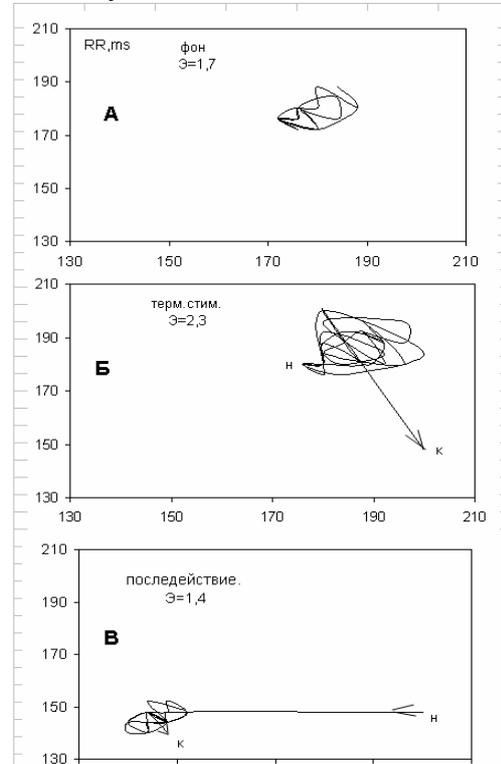


Рис.2. Влияние ноцицептивной стимуляции на хаотическую динамику RR-интервалов. А – исходная хаос-грамма. Энтропия (Э) равна 1,7. Б – хаос-грамма при термальном болевом раздражении.  $\mathcal{E}=2,3$ . Точка «н» – начало термальной стимуляции, точка «к» – конец стимуляции. В – хаос-грамма после прекращения термального болевого раздражения (последствие).  $\mathcal{E}=1,4$ . Точка «н» – начальная, точка «к» – конечная. Ось абсцисс – предыдущий RR-интервал (мс), ось ординат – последующий RR-интервал

На рис.2 – геометрические фигуры, изображающие динамику RR-интервалов в контроле (рис.2А), во время ноцицептивной стимуляции (рис.2Б) и в последствии (рис.2В). Из рис. 2 видно, что исходно траектории сосредоточены в правом верхнем углу фазовой плоскости. Во время ноцицептивной стимуляции, при той же локализации траекторий, площадь поверхности, в которой концентрируются траектории, увеличена по сравнению с контролем, что отражает рост вариабельности сердечного ритма. Момент прекращения стимуляции имеет характерный «хвост» в сторону удлинения RR-интервала. Это – «особая точка», когда крыса испытывает максимальную боль и отдергивает хвост. Точка к на рис.2Б совпадает с точкой н на рис.2В, на котором изображено последствие. Из рис. 2В, можно видеть, что гео-

метрическая фигура, показывающая хаотическую динамику в последствии, «сжимается» и перемещается в левый нижний угол фазовой плоскости. Это отражает реакцию роста частоты сердечных сокращений после действия стрессорных нагрузок.

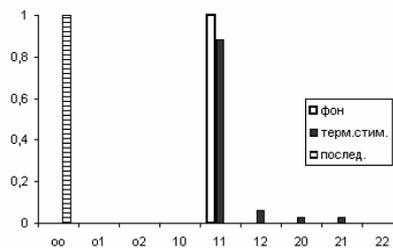


Рис. 3. Влияние ноцицептивной стимуляции на символьные гистограммы RR-интервалов. Ось абсцисс – кодовые значения символических слов, ось ординат – вероятности данных значений символических слов

На рис.3 показаны символьные гистограммы, представляющие вероятности появления значений символических слов 00, 01, 02, 10, 11, 12, 20, 21, 22. Можно видеть, что исходно наиболее вероятным является символ «11», а вероятности появления других значений символов равны 0. В условиях ноцицептивной стимуляции не нулевыми становятся вероятности появления символов со значениями «12», «21» и «20». Для последствия наиболее вероятным становится символ «00», вероятности появления символов с другими значениями становятся нулевыми. Такое сжатое представление информации, содержащейся в скрытом виде в традиционных гистограммах, выявляет суть процесса: преобладание символа «00» в последствии означает достоверное уменьшение длительностей RR интервалов в последствии по сравнению с фоном и стрессом; преобладание символа «11» во время ноцицептивной стимуляции означает, что длительности RR интервалов достоверно не изменяются по сравнению с фоном; болевая стрессорная нагрузка приводит к появлению символов со значениями «12», «21» и «20».

Для оценки специфических особенностей кардиодинамики в условиях термальной стимуляции и понимания физиологического смысла появления символов «12», «21» и «20», построена символическая динамика кодированных значений кардиоинтервалов. Из рис. 4 можно видеть, что моменты начала и конца термального раздражения совпадают с появлением символов «12», «21» и «20». Это говорит о включении перестроечных механизмов регуляции сердечной деятельности в момент начала ноцицептивной стимуляции. Можно также видеть наличие резкого скачка – перехода от «2» к «0» в момент отдергивания хвоста. Этот скачок – символ «20» – точка бифуркации, т.е. изменений параметров регуляторных механизмов кардиодинамики. Точка бифуркации совпадает с моментом прекращения ноцицептивной стимуляции и видна на хаос-граммах в виде «хвоста».

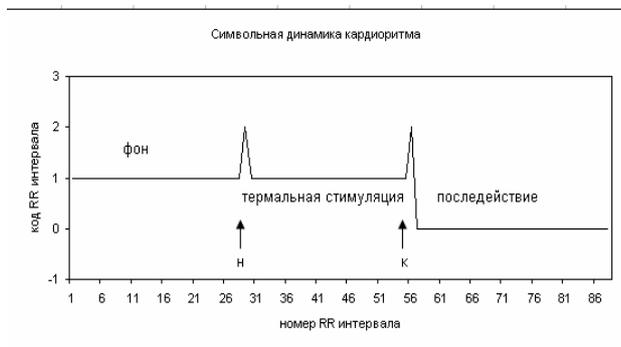


Рис. 4. Влияние ноцицептивной стимуляции на символьную динамику кардиоритма. Ось абсцисс – номер RR-интервала, ось ординат – код RR-интервала

**Обсуждение.** Вариабельность сердечного ритма является чувствительным показателем напряжения функций в организме при ноцицептивной стимуляции. Накоплен опыт исследований вариабельности ритма сердца при различных функциональных состояниях организма. Наиболее распространенными традицион-

ными методами математического анализа ВРС являются статистические и спектральные методы, некоторые из которых стандартизированы [7]. Спектральные методы отражают периодическую составляющую сердечного ритма, а статистические выявляют его случайную компоненту. Непериодическая составляющая ВРС отражает события, связанные с рефлекторными воздействиями на сердечный ритм факторов внутренней или внешней среды. Применение спектральных методов позволило сформировать представления об иерархической структуре системы управления сердечным ритмом, включающие разные уровни регуляции. Практическое применение спектральных методов анализа ЭКГ ограничено требованием стационарности записи. Этот метод чрезвычайно чувствителен к изменениям частоты ритма сердца, в связи с чем приходится применять различные виды фильтров для исключения эктопических сокращений сердца и артефактов. Оба метода (спектральный и статистический) основаны на усреднении большого числа RR-интервалов, нужных для заданной точности. При таком усреднении исчезают специфические эффекты, связанные с особенностями динамики анализируемых временных сигналов. Традиционные методы ВРС-анализа не дают оценить специфику перестроечных механизмов регуляции сердечной деятельности при экстремальных воздействиях. Геометрический хаос-тест не зависит от стационарности и от минимально необходимого для анализа объема выборки и позволил выявить особенности вегетативного компонента болевой реакции – «особые точки» реакции, которые нельзя обнаружить традиционными методами. Одна из них, точка бифуркации, совпадает с максимальным напряжением болевой реакции. Мы выявили специфические особенности термального болевого стресса по сравнению с другими видами стрессорных нагрузок. Предыдущие исследования [2] показали, что эмоциональный стресс вызывает перемещение хаос-грамм из правого верхнего угла фазовой плоскости в левый нижний. Аналогичные закономерности имели место и для ноцицептивной стимуляции. Исходные хаос-граммы, локализованные в правом верхнем углу фазовой плоскости, перемещаются в левый нижний угол после прекращения ноцицептивной стимуляции. Если адаптация к эмоциональному стрессу шла постепенно, без резких скачков и «особых» точек, то в условиях термального болевого стресса проявилось наличие критической точки. При этом традиционные показатели ВРС-анализа при ноцицептивной стимуляции обнаруживают те же тенденции, что и при эмоциональном и не выявляют эту точку.

Метод символической динамики является развитием теории хаоса. Перевод реальных оцифрованных временных процессов в ограниченный набор символов является процедурой сжатия исходной информации, что позволяет уменьшить объем цифровой информации и исключить незначимые детали процесса. Для анализа сердечного ритма метод был применен в работах [5–6, 8]. Метод символической динамики эффективен для анализа изменений сердечного ритма при быстропотекающих переходных процессах, вызванных экстремальными воздействиями, включая острый эмоциональный стресс или ноцицептивную стимуляцию.

**Литература**

1. Баевский Р.М. и др. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.– М.: Наука, 1984.
2. Кауцанов С.И. и др. // Росс. физиол. Ж. им. И.М.Сеченова.– 2001.– № 87 (12).– С. 1626–1633.
3. Мезенцева Л.В. и др.// Биофизика.– 2002.– № 2.– С. 352–359.
4. Мезенцева Л.В. Амплитудно-временная упорядоченность сердечного ритма и электрическая стабильность сердца.– М.: НИИ НФ РАМН, 2002.
5. Bai-Lin Hao, Wei-Mou Zheng. Applied Symbolic Dynamic and Chaos.–World Scientific, Singapore. 1997.
6. Baranovsky R., Zebrowsky J. // J.of Electrocardiology.– 2002.– Vol. 35(2).– 95-103.
7. Heart rate variability. // Circulation.– 1996.– Vol. 93(5).– P. 1043–1045.
8. Ravelly F., Antolini R. // Biol.Cybern.– 1992.– Vol. 67(1).– P. 57–65.
9. Ryan S.M. et al. // J. Am Coll. Cardiol.– 1994.– Vol. 24.– P. 1700.
10. Zebrowsky J.J. et al.// Chaos, Solutions and Fractals.– 2000. Vol. 11.– P. 1061–1072.

APPLICATION OF SYMBOLIC DYNAMICS METHODS FOR THE ANALYSIS OF HEART RATE DISTURBANCES IN NOCICEPTIVE STIMULATION

YU.B. ABRAMOV, A.YU. KOZLOV, L.V. MEZENTSEVA

Summary

Traditional heart rate variability methods are inefficient for the analysis of heart rate disturbances in nociceptive stimulation. In this case thin specific effects, characteristic of this kind of stressor loadings disappear during of many of RR-intervals. In the present work a new method of symbolic dynamics was tested. Results of the present work have shown that the method of symbolic dynamics is effective for the analysis of heart rate disturbances in quickly transition processes in an organism, caused by various extreme influences, including acute emotional stress or nociceptive stimulation.

**Key words:** nociceptive stimulation, heart rate, the chaos theory, a method of symbolic dynamics.



**Абрамов Юрий Борисович** окончил 1 ММИ им. И.М. Сеченова. Доктор медицинских наук, автор более 100 работ, включая монографии и изобретения. Руководитель лаборатории системных механизмов боли.



**Мезенцева Лариса Валентиновна** окончила физфак МГУ. Автор более 50 работ. Научный сотрудник.



**Козлов Алексей Юрьевич** окончил биофак МГУ им. М.В. Ломоносова. Кандидат биологических наук, автор более 30 научных работ. Старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов боли ГУ

УДК 616.5-003.214

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Т.Т. ВАЛИЕВ\*

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов (Тр.) в периферической крови [1] вследствие образования к ним антител, которые приводят к интенсивной деструкции Тр. на фоне повышенного содержания последних в костном мозге. Результатом этого процесса является уменьшение количества Тр. в периферической крови. Если это снижение достаточно серьезное, то могут возникнуть проявления геморрагического синдрома: геморрагии, кровоизлияния и слизисто-кожные кровотечения. Данные клинические показатели, наряду с обнаружением антитромбоцитарных антител, тромбоцитопенией в периферической крови при неизменном костном мозге с нормальным или повышенном количеством мегакариоцитов, являются диагностическими критериями [2]. В патогенезе отмечается роль циркулирующих иммунных комплексов, которые ведут к деструкции мембран клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также к повреждению Тр., что является стимулом к высвобождению новых антигенов, на которые образуются антитела, и «порочный круг» патогенеза ИТП замыкается. Этиология процесса не известна. Сообщается о роли провоцирующих факторов: стресс, радиационные воздействия, погрешности в питании, действие вирусов и др. Эта патология чаще встречается у женщин детородного возраста, средний возраст составляет 30 лет [3] с частотой приблизительно 1–2 на 10000 новорожденных.. Фактором риска для возникновения неонатальной ИТП в последующих беременностях является наличие старшего брата или сестры с неонатальной ИТП [4]. Дифференциальный диагноз следует проводить с тромбоцитопенией, присущей беременности, антифосфолипидным синдромом, ВИЧ-инфекцией, аутоиммунным тиреоидитом, миелодисплазией, системной красной волчанкой и др.

В большинстве случаев клиника заболевания нечеткая, интенсивное лечение не требуется, но при выраженных формах болезни нужна терапия по повышению уровня Тр. до значений, безопасных в плане возникновения серьезных кровотечений. Число работ, посвященных изучению ИТП во время беременности, в отечественной литературе весьма незначительно. Но актуальность вопроса несомненна, т.к. есть вероятность тяжелых кровотечений, и долгое время вопрос пролонгирования и сохранения беременности при ИТП оставался спорным [5]. Число Тр. при беременности, осложненной ИТП, в 67–89% всех проанализированных случаев составляет  $<150 \times 10^9/\text{л}$ , при этом у 11% женщин беременность заканчивается спонтанным абортom в первом триместре, склонность к кровотечениям – у 21,5%, мертворождение – у 4%, жизнеспособные дети рождаются – у 81%. В 31,3% требуется лечение по повышению уровня Тр.[2]. В 1,7% случаев роды заканчиваются внутриутробной гибелью плода, в 0,9% – это связано с кровотечением. Нечасто ИТП во время беременности клинически проявляется носовыми кровотечениями после травмы, тяжелыми кровотечениями из желудочно-кишечного тракта, гематурией [3]. Есть сведения об интракраниальном кровотечении у женщины, находящейся на 18 нед. беременности [1]. Угрожающие жизни кровотечения отмечены только у 3,4% женщин, что показывает малую частоту этих осложнений. 82,4% родоразрешений проходят через естественные родовые пути и 17,6% путем кесарева сечения (КС). Родоразрешение – в срок 34–41 нед. [3]. При родоразрешении возможно проведение эпидуральной анальгезии (в 37%) без осложнений. Число Тр. на момент анальгезии составляет  $50–150 \times 10^9/\text{л}$ , у 17% женщин этот показатель менее  $75 \times 10^9/\text{л}$ . Осложнения при выполнении данной манипуляции выявлены не были. Во время родов кровотечений, как правило, не отмечается, лишь у 4% пациенток возможна кровопотеря более 1 л, несмотря на уровень Тр. более  $54 \times 10^9/\text{л}$ . В одном случае, когда число Тр. было менее  $39 \times 10^9/\text{л}$  после родоразрешения путем КС, было кровотечение, не потребовавшее лечения. КС, как вариант родоразрешения, представляет собой весьма небольшой риск развития кровотечения у плода, и нет доказательств о роли КС в развитии неонатальных интракраниальных кровоизлияний [6, 3]. В первом триместре беременности отмечается снижение числа Тр., а затем их незначительный рост к 3 дню после родов. Статистически достоверные результаты позволяют говорить о корреляции между числом Тр. в организме матери во втором триместре беременности и их числом в клеточном столбике трофобласта плода [4].

У матерей осложнения возникают в 27,1% случаев и связаны с недостаточным контролем за ИТП в период гестации.и представлены угрозой прерывания беременности, ранним токсикозом, гестозом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты [7]. Обострения происходят чаще в 1 триместре беременности и реже – во 2 и 3, что связано с интенсивной продукцией кортикостероидов организмом плода в эти сроки. Описывается случай ИТП у беременной 39-летней женщины, для родоразрешения которой было проведено КС. Впервые ИТП была зарегистрирована при первой беременности и рецидивировала при второй. Лечение вели высокими дозами гамма-глобулина и трансфузиями тромбоконцентрата. На фоне терапии число Тр. составило более  $50 \times 10^9/\text{л}$  перед КС. Операция шла под наркозом пропофолом с пентазоцином и осложнилась послеродовым кровотечением, потребовавшим назначения окситоцина, эргометрина малеата, простагландина E1, но это не увеличило маточные сокращения, что послужило причиной для гистерэктомии. Общая кровопотеря составила 8200 мл, для компенсации которой перелили эритроцитарную массу (22 дозы), тромбоконцентрат (40 доз), свежезамороженную плазму (28 доз) [8].

Адекватное лечение и диагностика все еще до конца не разработаны [4]. Терапия беременных назначается при тяжелой ИТП с выраженными клиническими симптомами. Инвазивные методы лечения не снижают риск кровотечений у плода, но увеличивают частоту осложнений для материнского организма. Имеется ряд спорных вопросов о начале лечения, о целесообразности выжидательной тактики и побочных эффектах лекарственных препаратов [2], в т.ч. с тератогенных. Во время беременности специфического лечения в 68,9% случаев не требуется. Если ИТП диагностирована до беременности, лечение целесообразно и показаниями к нему являются низкий уровень Тр. (менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ ), петехии или кровотечения из слизистых [9–10], симптомы кровоточивости, но

\* Ульяновский государственный университет

есть сведения, что и при  $Tr=19 \times 10^9/l$  не бывает осложнений [11]. Лечение надо проводить по одинаковым программам и при диагностике ИТП во время беременности, и при выявленной ранее.

Лечение ИТП во время беременности – чрезвычайно важная задача, связанная с предотвращением кровотечений из-за опасности возникновения осложнений при родоразрешении у матери и неблагоприятных реакций со стороны плода [8]. Начинать лечение надо с введения кортикостероидов (по 50 мг/сут) [7], что дает эффект в 60–90% случаев [11], при не достигнутом результате используют внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина G (IV IgG) (по 1–2 мг/кг/сут) – эффективно в 85% [12], используют сочетанное применение кортикостероидов и IV IgG (по 1 мг/кг/сут) при уровне  $Tr$  в пределах  $20–49 \times 10^9/l$ , кортикостероидов и anti-D иммуноглобулина (Ig), а также – комбинации IV IgG, кортикостероидов и anti-D Ig. Наилучший эффект продемонстрировала схема лечения IV IgG. Клинически значимого ответа на терапию IV IgG, кортикостероиды и anti-D Ig не было. Критерием полного ответа на лечение было повышение  $Tr$  более  $150 \times 10^9/l$  во время или после лечения, частичным ответом – рост  $Tr$  до  $50–150 \times 10^9/l$ , если  $Tr$  не поднимались выше  $50 \times 10^9/l$  – считали, что ответ на лечение отсутствует. Если пациентка не отвечает на первичную глюкокортикостероидную терапию, то спленэктомия может быть альтернативой, позволяющей достичь длительной ремиссии в более чем 66% случаев [2, 10]. Описаны случаи успешного проведения лапароскопической спленэктомии под пневмоперитонеумом с низким давлением у беременных во втором триместре при ИТП. Предоперационная эмболизация селезеночной вены проводилась в день спленэктомии, при выполнении которой не было осложнений, и женщины рожали здоровых детей [13]. При резистентности к кортикостероидам и иммунодепрессантам возможно внутривенное применение высоких доз иммуноглобулина до 6 курсов с рождением здоровых детей. При тяжелой тромбоцитопении после спленэктомии тактика лечения до конца не ясна. Может быть эффективной иммуносупрессия, а также стимуляция продукции тромбоцитарного ростка кроветворения тромбopoэтином. Ведутся работы по анализу эффективности ритуксимаба в лечении рефрактерных вариантов ИТП, но достоверных данных нет. Роль плазмафереза в лечении ИТП, ВИЧ-ассоциированной аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, позволяющего элиминировать антитела и циркулирующие иммунные комплексы, также дискутируются. Есть сообщения о лечении ИТП азатиоприном, циклоспорином А, пульс-терапией дексаметазоном [14]. Лишь 5% женщин получают трансфузии  $Tr$  и 1,7% – эритроцитов, что при соблюдении тактики переливания осложнений не вызывает. Женщины с ИТП нуждаются в мероприятиях по повышению уровня  $Tr$ . [5]. За беременной должны наблюдать гематолог, анестезиолог, акушер и неонатолог. Часто беременность даже при осложнениях тяжелыми кровотечениями имеет благоприятный исход.

Младенческая смертность при ИТП составляет 1–2%. У рожденных детей уровень  $Tr$  колеблется от  $142$  до  $282 \times 10^9/l$  (медиана  $217 \times 10^9/l$ ), в 71,6% случаев  $Tr > 150 \times 10^9/l$ , у 25,2% детей  $Tr$  при рождении  $< 150 \times 10^9/l$ , из них у 18,3% детей  $Tr$  составляют  $50–149 \times 10^9/l$ , в 9% –  $< 50 \times 10^9/l$ . [6, 3, 13], у 4,6% – от  $20$  до  $49 \times 10^9/l$ , у 4–5,5%  $< 20 \times 10^9/l$  [13]. У новорожденных тромбоцитопения отмечается в 6–18% случаев, неонатальные осложнения – в 17,8% [7]. Дети матерей с анамнезом, отягощенным ИТП, находятся в группе более высокого риска по возникновению тромбоцитопении, в отличие от детей, у матерей которых ИТП была диагностирована во время беременности [15]. Статистически достоверных сведений о взаимоотношении между уровнем  $Tr$  матери и новорожденного не зафиксировано. Новорожденные, матери которых перенесли спленэктомию и были под наблюдением по поводу ИТП, имели большую частоту эпизодов тромбоцитопении по сравнению с новорожденными, матери которых не подвергались спленэктомии. В случаях применения матерью стероидов в дозе более 15 мг/сут. у новорожденных отмечена высокая частота осложнений, включая недостаточный вес [7]. Среди признаков геморрагического синдрома были широко распространены: гематомный и петехиальный типы кровоточивости. Есть сообщение об одном новорожденном с правосторонним субэпидимальным кровоизлиянием, диагностированным на 9 дне жизни. Этот ребенок был рожден от многоплодной беременности на сроке гестации 29 нед. При рождении уровень  $Tr=149 \times 10^9/l$ , на второй день –  $135 \times 10^9/l$ . Количество  $Tr$  у мате-

ри было  $88 \times 10^9/l$ , изменяясь при беременности от 83 до  $143 \times 10^9/l$ . Ни мать, ни ребенок не получали никакого лечения по поводу тромбоцитопении. Из родившихся близнецов у обоих был дистресс-синдром и апноэ, вызванное преждевременными родами, что потребовало респираторной поддержки. Но даже при  $Tr > 100 \times 10^9/l$  возможен неблагоприятный исход родов, что иллюстрирует клинический случай: у матери – в анамнезе ИТП, но уровень  $Tr$  был  $> 100 \times 10^9/l$ , но ее ребенок родился мертвым в возрасте 39 нед. При осмотре был мацерирован и без очевидных признаков геморрагии. В другом случае мать болела ИТП на протяжении 4 лет, перенесла спленэктомию, но имелись явные признаки синячковых и петехиальных кровоизлияний. Во время беременности были эпизоды тяжелой тромбоцитопении со снижением уровня  $Tr$  до  $50 \times 10^9/l$ . Она лечилась IV IgG, еще один курс лечения был проведен за 1 нед. до родов, к моменту родоразрешения  $Tr=321 \times 10^9/l$ . Генетические и серологические исследования не выявили аллоиммунной неонатальной тромбоцитопении. Произошли преждевременные роды на 27 нед. гестации с антенатальной гибелью плода и кровоизлиянием в мозг.

Вопрос лечения ИТП у детей, рожденных от матерей с ИТП, остается спорным: одни специалисты говорят о необходимости назначения специфического лечения, другие – о тактике поддерживающего лечения, ожидая спонтанной ремиссии. Есть данные о смертельном исходе на фоне проводимого лечения, как у матери, так и у плода. Лечение новорожденных целесообразно в 14,6% случаев на основании уровня  $Tr$ , который составляет  $5–44 \times 10^9/l$  (медиана  $31 \times 10^9/l$ ) и признаков кровоточивости. Лечение состоит во введении высоких доз IV IgG, кортикостероидов [6, 3] и трансфузий тромбоконцентрата.

Одним из возможных методов лечения детей является применение анти-D иммуноглобулина, который блокирует Fc-рецептор клеток системы мононуклеарных фагоцитов, устраняя главное звено патогенеза ИТП. Эпизоды кровотечения не были отмечены ни у одного новорожденного. Риск развития тяжелой тромбоцитопении среди новорожденных весьма низок.

**Заключение.** ИТП не является противопоказанием для планирования беременности, в связи с появлением новых методов лечения и, в первую очередь, курсов высокодозного IgG, но при рефрактерности ИТП к используемому методу следует обсудить вопрос о прерывании беременности, если последняя наступила, и проводить просветительскую работу среди женщин групп риска в репродуктивном периоде. Выбор метода терапии должен быть индивидуальным и выбран совместно акушером-гинекологом, гематологом и педиатром. ИТП у беременной женщины не несет в себе непосредственной угрозы для жизни плода, но число возможных осложнений, возникающих у новорожденных выше, чем в среднем в популяции.

#### Литература

1. *Chedraui P.A. et al. // J. Perinat. Med.*– 2003.– №6.– P. 526.
2. *Provan D.; Newland.A. // J. Pediatr. Hematol. Oncol.*– 2003.– Vol. 25, Suppl 1.– S. 34–38.
3. *Song T.B. et al. // Fetal Diagn Ther.*– 1999.– Vol. 14(4).– P. 216–219.
4. *Mortensen T.B. et al. // Ugeskr Laeger.*– 2002.– Vol. 164(34).– P. 3968–3972.
5. *Itoh H. et al. // Nippon Rinsho.*– 2003.– Vol. 61(4).– P. 638–643.
6. *Devendra K. Koh L.P. // Ann Acad Med Singapore.*– 2002.– Vol. 31(3).– P. 276–280.
7. *Fujimura K. // J Hematol.*– 2002.– Vol. 75(4).– P. 426–433.
8. *Mori T. et al. // Masui.*– 2000.– Vol. 49(8).– P. 903–905.
9. *Carlson H.W. et al. // JAMA.*– 1980.– Vol. 244.– P. 2756–2758.
10. *Schwartz K.A. // Hematol Oncol Clin North Am.*– 2000.– Vol. 14.– P. 1101–1106.
11. *George J.N. et al. // Blood.*– 1996.– Vol. 88.– P. 3–40.
12. *Imbach P. et al. // Lancet.*– 1981.– Vol. 1.– P. 1228–1231.
13. *Iwase K. et al. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.*– 2001.– Vol. 11(1).– P. 53–56.
14. *Anderson J.C. // N Engl J Med.*– 1994.– Vol. 330.– P. 1560–1564.
15. *Yamanda H., Fujimoto S. // Ann Hematol.*– 1994.– Vol. 68.– P. 39–42.

PREGNANCY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

T.T. VALIEV

**Summary**

The author generalized data concerning diagnosis and present-day approaches to treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura, what had been considered until recently as a disease being incompatible with pregnancy.

**Key words:** pregnancy, thrombocytopenic purpura

УДК 616.314.26 – 018.2 – 091.8 – 07 – 08

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ; МОРФОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

И.А. КУПРИЯНОВ, О.Н. КУПРИЯНОВА, Т.Ф. ПОПОВА, А.М. ШТАММ\*

**Введение.** Нарушения функциональной окклюзии продолжают оставаться одной из актуальных проблем стоматологии. Под патологической окклюзией надо понимать такое смыкание зубов, при котором имеется нарушение формы и функции зубочелюстной системы. Она обусловлена зубочелюстными аномалиями, частичной адентией, деформацией окклюзионной поверхности зубного ряда, патологической стираемостью, дефектами твердых тканей зубов, бруксизмом и бруксоманией, заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, заболеваниями пародонта, ошибками протезирования [1]. Внимание врачей привлекает дисплазия соединительной ткани (ДСТ), часто проявляющаяся поражением челюстно-лицевой области. Есть данные о высокой распространенности при дисплазии соединительной ткани зубочелюстных аномалий, кариеса зубов, заболеваний пародонта, височно-нижнечелюстного сустава, что даёт основание предполагать большую частоту и тяжесть нарушений окклюзии у этой группы лиц [2]. Поэтому нужны исследования системы соединительной ткани, определяющей морфологическую и функциональную целостность организма, поражающиеся при различных острых и хронических патологических состояниях [3].

**Цель исследования** – изучение клинических и структурно-функциональных особенностей нарушений функциональной окклюзии у лиц с дисплазией соединительной ткани; разработка принципов профилактики и лечения данной патологии.

**Материалы и методы.** Предметом исследования была группа больных (n=146) с нарушениями функциональной окклюзии. Среди обследованных было 110 (75,3%) женщин и 35 (24,0%) мужчин, средний возраст которых составил 32,2±1,9 года. При всей неоднозначности взгляда на происхождение и морфо-функциональные характеристики окклюзионных нарушений, вызывает интерес изучение этой патологии, как одного из вариантов заболеваний соединительной ткани. При обследовании в группу 1 были включены больные с нарушениями функциональной окклюзии, группа 2 служила контролем (n=105).

Исследован биопсийный материал (фрагменты десны), полученный при удалении зубов по ортодонтическим показаниям у 56 больных с дисплазией соединительной ткани. Также исследован биопсийный материал (фрагменты внутрисуставных связок и капсулы сустава), полученный у 38 больных с тяжелыми формами внутренних нарушений сустава и с дисплазией соединительной ткани в ходе оперативного вмешательства при иссечении патологически измененных тканей.

Выявление неполноценности соединительной ткани включало стандартный набор клинических методов обследования – сбор жалоб, анамнез заболевания, анамнез жизни, составление и анализ родословной, общий осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию; биохимические методы – определение оксипролина, гликозаминогликанов в моче. Для оценки состояния зубочелюстно-лицевой системы применяли клинические, рентгеновские, гистологические методы исследования.

Клинические методы обследования зубочелюстно-лицевой системы включают сбор жалоб, анамнез заболевания и жизни, оценку амплитуды свободных движений нижней челюсти, характер открывания рта, определение межальвеолярной высоты, оценку окклюзии, прикуса, состояния пародонта, антропометрический анализ головы, лица, челюстей, зубных дуг, пальпацию сустава и жевательных мышц, исследование суставного шума.

Рентгеновские методы включают теле- и панорамную рентгенографию, рентгенографию лицевого скелета, функциональную артротомографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию височно-нижнечелюстного сустава.

Объектом морфологического исследования служили фрагменты десны, внутрисуставные связки и фрагменты капсулы сустава, взятые в ходе оперативного вмешательства. Из каждого биоптата изготавливали по 3–4 микроскопических среза, окрашивали гематоксилином и эозином [4, 5]. Для гистохимической идентификации углеводов (мукополисахаридов, гликогена) использовали реакцию с Шифф-йодной кислотой, для чего срезы помещали в реактив Шиффа [6]. Для гистологической идентификации соединительной ткани использовали окраску препаратов по Ван-Гизону [6]. Для исследования в трансмиссионном электронном микроскопе брали образцы биоптатов объемом 1 мм<sup>3</sup>, в количестве 7–8 от одного биоптата, фиксировали в 1% водном растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (рН 7.7–7.4), дегидратировали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в ЭПОН 812. От каждого биоптата получали по 5 блоков образцов. Из каждого блока на пирамитоме LKB 11800 получали полутонкие срезы (1 мкм), которые окрашивали 0,5% водным раствором толудинового синего на 0,5% растворе тетраборнокислого натрия при температуре 80°C. Блоки затачивали и приготавливали на ультрамикротоме LKB 8800 ультратонкие срезы, контрастировали водными растворами уранилацетата и цитрата свинца [7]. Гистологические полутонкие срезы исследовали в световом микроскопе МБИ-15. Ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе JEM-100S/ASID/SEGZ.

При изучении множества фенотипических признаков соединительно-тканной дисплазии и микроаномалий, которые условно были разделены на внешние и внутренние, обращало на себя внимание, что в группе обследованных больных (n=146) наиболее бросающиеся в глаза стигмы касались изменений скелета и кожи. У 75,3% пациентов отмечались повышенная растяжимость кожи, наличие очагов депигментации или множественных пигментных пятен, стрии, сухая морщинистая кожа, поперечные складки на животе. У 86,9% выявлены повышенная ломкость ногтей, привычные вывихи, подвывихи, грыжи, сколиоз, деформация грудной клетки, добавочные ребра, сакрализация, искривление позвоночника, spina bifida. У 53,4% было плоскостопие, X- и O-образное искривление ног, «сандалевидная» межпальцевая щель, варикозное расширение вен, короткие или кривые мизинцы, утолщение ногтевых фаланг, нарушение роста ногтей. У 78,0% – низкое расположение и асимметрия ушей, неправильное развитие завитков, малые или проросшие мочки ушей, очень большие, очень маленькие или оттопыренные уши, нарушение роста зубов, аномалии прикуса, скошенность подбородка, толстые губы с бороздками, малый или большой рот. Примерно у четверти больных (20,5%) имели место миопия, эпикант, широко или близко расположенные глаза, короткие или узкие глазные щели, птоз, прогрессирующая патология зрения, катаракта. У 66,4% были выявлены неправильная форма носа, искривление носовой перегородки, неправильная форма черепа, долихоцефалия, короткая шея. Из табл. 1 видно, что в исследуемой группе больных отмечались как внешние, так и внутренние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани по сравнению с контрольной группой (P<0,05).

В окружении ближайших родственников (I–II степени по вертикали) у 82,2% обследованных выявлялись такие же внутренние и внешние фенотипические признаки ДСТ, что позволяет сделать вывод о наличии генетической детерминированности соединительнотканной дисплазии и о патологии со стороны зубочелюстной системы без клинических проявлений на этом этапе жизни. При оценке кефалометрических параметров средние показатели лицевого индекса составили 87,9±0,94. При оценке типа лицевого черепа с помощью лицевого индекса подавляющее большинство больных были мезо- и лептипрозопы, что в совокупности составило 82,2%, на остальные типы (гипервизиопы,

\* Новосибирская государственная медицинская академия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

зури-, гиперлептипрозопы) пришлось только 16,4 %. При оценке лицевого черепа с помощью лицевого угла почти 2/3 пациентов имели мезо- и прогнатический типы лицевого черепа (105 человек – 71,9%), остальные 28,0% имели орто- и мезогнатический типы лица. Учитывая, что в данном исследовании крайними формами изменчивости черепа являлись его долихо- и брахицефалия, отметим преобладание долихоцефалов и у мужчин по сравнению с контрольной группой (39,7% и 68,5% соответственно), и у женщин (49,3% и 61,6% соответственно;  $P < 0,05$ ).

Таблица 1

**Частота внешних и внутренних фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у больных с нарушениями функциональной окклюзии**

Фенотипический признак		Нарушения окклюзии n=146		Контроль n=105	
		Количество			
		Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
Внешние	Изменение кожи и ее дериватов	59	75,3%*	20	19,0%
	Изменение костей, суставов, позвоночника	127	86,9%*	28	26,6%
	Особенности строения рук и ног	78	53,4%*	16	15,2%
	Особенности строения ушной раковины и полости рта	114	78,0%*	20	19,0%
	Особенности строения глаз	30	20,5%*	7	6,6%
Внутренние	Краниоцефальные признаки	97	66,4%*	11	10,5%
	Наличие добавочных хорд	32	21,9%*	13	12,4%
	Проляпсы клапанов сердца	26	17,8%*	7	6,6%
	Нефроптоз и другие аномалии развития почек	22	15,0%*	5	4,7%

Примечание: звездочкой обозначены величины достоверного отличия от группы контроля.

Для оценки маловыраженных девиаций от среднестатистической нормы требуются более углубленные исследования, основанные на измерениях, поэтому было проведено измерение линейных и угловых размеров головы и лица в сравниваемых группах с оценкой продольного и поперечного диаметра головы, морфологической высоты лица, головного указателя, скулового диаметра, носового указателя, нижнечелюстного диаметра и др. параметров. Анализ средних значений основных антропометрических характеристик позволил выявить определенную направленность изменений. Головной указатель в группе больных с патологией окклюзии больше, чем в группе контроля ( $81,5 \pm 0,68$  и  $96,6 \pm 0,49$  соответственно;  $P < 0,01$ ), что отражает преимущественную долихоцефализацию. Выявлены отличия рото-нижнечелюстного индекса в сравниваемых группах ( $29,4 \pm 0,3$  и  $37,5 \pm 0,86$  соответственно;  $P < 0,05$ ), отражающие заметное снижение нижнечелюстного размера. Отмеченные особенности строения мозгового и лицевого скелета являются гипопластическими вариантами и отражают протекание онтогенеза по типу ретардации. Направленность выявленных изменений мозгового и лицевого черепа в сторону гипопластических тенденций органично сочетается с нарушениями функциональной окклюзии и наглядно показывает, что надо рассматривать их как вариант фенотипических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани.

У 58,2% больных исследованной группы выявлены зубочелюстные аномалии: аномалии уздечек языка и губ, истинные диастемы верхнего и нижнего зубных рядов, высокое небо, сужение и деформации зубных рядов, в особенности верхнего, как следствие нарушенного носового дыхания (частое искривление носовой перегородки, разрастание лимфоидной ткани в носоглотке), деформация окклюзионной кривой Spee. Наиболее характерным для пациентов с дисплазией соединительной ткани можно считать сагитальную аномалию прикуса – дистальный прикус (табл. 2). У всех лиц с патологией окклюзии выявлена ранняя

потеря молочных зубов, что обусловило развитие деформаций зубных рядов, нарушение функций зубочелюстной системы: ротовое или смешанное дыхание, снижение эффективности жевания, нарушение речи.

Таблица 2

**Зубочелюстные аномалии и деформации у пациентов с нарушениями функциональной окклюзии**

Виды аномалий и деформаций	Нарушения окклюзии n=146		Контроль n=105	
	Количество			
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
Аномалии прикрепления уздечек языка, губ, диастемы	98	67,1%*	15	10,3%
Дистальный прикус	121	82,8%*	6	5,7%
Высокое небо	118	80,8%*	18	17,1%
Деформация окклюзионной кривой Spee	115	78,7%*	12	11,4%
Сужение и деформации зубных рядов	111	76,0%*	8	7,6%

Примечание: звездочкой обозначены величины достоверного отличия от группы контроля.

У 21,9% пациентов выявлено зубоальвеолярное удлинение 1 формы по Пономаревой (в контрольной группе – 10,5%), зубоальвеолярное удлинение 2 формы по Пономаревой выявлено у 10,9% (в контрольной группе – 2%). Нарушения окклюзии, обусловленные патологической стираемостью, выявлены у 17,1 % (в контрольной группе – 3,8%), дефектами твердых тканей зубов у 12,3% больных (в контрольной группе – 6,6%).

При анализе телерентгенограмм головы выявлено преобладание вертикального типа роста лицевого скелета, наличие увеличения угла наклона нижней челюсти к основанию черепа и межрезцового угла у больных с нарушениями функциональной окклюзии (73,3%), что соответствовало нарастанию долихоцефализации. Значительный рост зубочелюстных аномалий и деформаций, итоги анализа телерентгенограмм головы подтверждали результаты антропометрических исследований мозгового и лицевого скелета, свидетельствующие о гипопластических изменениях последнего в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани, что важно при выборе методов лечения, диагностике и прогнозировании патологического процесса.

Окклюзионные нарушения ведут к функциональной перегрузке зубов и риску развития заболеваний пародонта [1]. При оценке состояния тканей пародонта выявлено наличие клинически интактного пародонта у 53,4% пациентов, катарального гингивита – у 27,3%, различных форм пародонтита – у 19,3%.

При микроскопическом исследовании в биоптатах пациентов с клинически интактным пародонтом определяется плоский зрелый эпителий с признаками вакуольной дистрофии. В подслизистой основе – выраженный склероз (при окраске по Ван-Гизону), гиалиноз, диффузный воспалительный инфильтрат, преимущественно преимущественно макрофагами, выраженный капиллярит продуктивного характера. При сравнении результатов микроскопического исследования с контролем отмечено отсутствие патологических изменений в тканях десны при клинически интактном пародонте и наличии окклюзионных нарушений. Все вышеперечисленные структурные изменения говорили о наличии хронического продуктивного воспаления в пародонте у больных с окклюзионными нарушениями при клинически интактном пародонте, что значительно повышает риск развития заболеваний пародонта у пациентов с дисплазией соединительной ткани и согласуется с результатами исследований других авторов [8]. К.О. Самойлов (2000) указывал на то, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией, имеющих здоровый пародонт, были обнаружены морфофункциональные изменения в тканях десны, которые, вероятно, являются факторами, увеличивающими вероятность развития патологических процессов в тканях пародонта.

Патология височно-нижнечелюстного сустава выявлена у 91,7 % больных исследуемой группы, представленная (87%) внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава – заболеванием, связанным с патологией мягко-тканевых компонентов сустава (суставного диска, внутрисуставных связок, капсулы) [9,10]. Выявлены клинические особенности течения

внутренних нарушений сустава: двустороннее поражение сустава в сочетании с разными формами внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава, с сопутствующими вторичным остеоартрозом, реактивным синовитом (табл. 3).

**Частота встречаемости основных патологических изменений у лиц с односторонними и двусторонними внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава (%)**

Клинические формы внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава	Пациенты с нарушениями окклюзии		Контроль	
	Одностороннее поражение	Двустороннее поражение	Одностороннее поражение	Двустороннее поражение
Хронический вывих головки нижней челюсти	-	21,2	2,7	26,4
Хронический вывих головки нижней челюсти с подвывихом суставного диска	4,6*	14,1*	13,5	2,7
Хронический вывих сустава	7,6*	11,6*	13,5	-
Привычный вывих сустава	-	2,3	-	2,7
Рецидивирующий вывих суставного диска	9,3*	4,6*	16,3	-
Хронический вывих суставного диска	9,3	5,3*	10,8	-
Хронический вывих суставного диска, остеоартроз (вторичный)	11,6	6,5*	10,8	-

Примечание: звездочкой обозначены величины достоверного отличия от группы контроля

Наличие дисплазии соединительной ткани в группе 1 обуславливало неполноценность связочного аппарата сустава, что приводило к ранней дискоординации движений нижней челюсти, нарушению взаимоотношения внутрисуставных элементов и способствовало проградцентному характеру патологического процесса, приводя в короткие сроки к развитию транзиторного блокирования нижней челюсти и вторичного остеоартроза. Рентгенологически при легких и средних формах внутренних нарушений сустава достоверно чаще наблюдали наличие признаков вторичного остеоартроза, синовита, гипоплазии, гипермобильности головок нижней челюсти, патологическое напряжение внутрисуставных связок. При тяжелых клинических формах внутренних нарушений сустава чаще выявляли деформации диска и нарушения целостности внутрисуставных связок у лиц с нарушениями функциональной окклюзии (табл. 4).

*Таблица 4*

**Характер структурных нарушений элементов капсулярно-связочного аппарата и суставного диска у пациентов с тяжелыми формами внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава (%)**

Характер структурных нарушений	Нарушения окклюзии	Контроль
Деформация диска в виде: сжатия	62,2*	14,3
перегиба	11,7	14,3
Нарушение целостности задней диско-височной связки	64,7*	28,5

Примечание: звездочкой обозначены величины достоверного отличия от группы контроля.

Характер структурных нарушений сустава по данным рентгенологических методов исследования у лиц с нарушениями окклюзии согласовался с особенностями течения данного заболевания. Уровень экскреции гликозаминогликанов в группе с на-

рушениями окклюзии превышал возрастные нормы в 1,5–2 раза, а в контроле – соответствовал возрастным нормам.

Оксипролин содержится в составе фибриллярных белков (коллагена). Оксипролинурия выявлена у всех лиц исследуемой группы, и её уровень был в 1,5–2 раза выше, чем в контроле. Рост величин этих показателей в 1 группе указывает на то, что у этих больных катаболические процессы доминировали над синтетическими и репаративными процессами в соединительной ткани, приводя к деструкции и коллагеновых волокон, и основного вещества соединительной ткани, что подтверждалось результатами гистохимической идентификации углеводов в гистологических срезах капсулярно-связочного аппарата сустава (неравномерное распределение ШИК-позитивного материала в основном веществе соединительной ткани). При гистологии биоптатов капсулярно-связочного аппарата сустава лиц 1 группы в рыхлой волокнистой соединительной ткани наблюдали выраженный отёк, гомогенизацию волокон. Вокруг сосудов были плотные клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, мононуклеаров, единичных нейтрофилов. Эндотелий сосудов набухший, в стенке сосудов – очаги фибриноидного некроза, сами стенки утолщены за счет пролиферации перицитов, просветы сосудов облитерированы или сужены. В строме соединительной ткани наблюдали диффузную лимфомакрофагальную инфильтрацию, выраженный очаговый склероз ткани, гиалиноз. При окраске ШИК-реактивом препаратов лиц 1 группы выявлено неравномерное распределение ШИК-позитивного материала в толще соединительной ткани, что связано с распадом вещества соединительной ткани при нарушениях функциональной окклюзии, и это подтвердилось биохимическими исследованиями: рост содержания основных метаболитов соединительной ткани (оксипролина и гликозаминогликанов) в моче.

При окраске ШИК-реактивом препаратов в контроле выявлено, что распределение ШИК-позитивного материала в ткани биоптата равномерно. Выявлен неравномерный грубый склероз, в т.ч. стенок сосудов, у больных с нарушениями функциональной окклюзии. В контроле грубого фибрирования не наблюдали.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов сустава лиц 1 группы в фибробластах наблюдали гипертрофию гранулярного эндоплазматического ретикулума, что указывало на повышенную синтетическую активность фибробластов в качестве компенсации интенсивных процессов распада коллагеновых структур из-за их неполноценности. Эти изменения сосудов характерны для продуктивного васкулита при дисплазии соединительной ткани. Облитерация сосудов мелкого калибра вела к гипоксическим и трофическим повреждениям соединительной ткани, усиливая деструктивные изменения и воспаление.

У пациентов с нарушениями функциональной окклюзии в тканях капсулярно-связочного аппарата височно-нижнечелюстного сустава имело место хроническое воспаление с выраженным продуктивным компонентом, что согласовалось с данными клинических и биохимических исследований. Патология височно-нижнечелюстного сустава и нарушения окклюзии при синдроме дисплазии соединительной ткани являются взаимообуславливающими и взаимоотягощающими факторами.

Эти данные были основой для разработки принципов комплексной терапии при нарушениях функциональной окклюзии.

Лечение окклюзионных нарушений у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани предполагает наличие предрасположенности этого контингента больных к осложнениям при проведении стоматологических вмешательств из-за склонности к кровотечениям, воспалительным, инфекционным заболеваниям, травме связочного аппарата височно-нижнечелюстного сустава. Поэтому лечебные мероприятия таким лицам надо планировать с учетом системного подхода с привлечением врачей различных медицинских специальностей, щадящего режима стоматологических манипуляций, профилактической направленности терапии.

Больным с дисплазией соединительной ткани необходимо проводить базисную противовоспалительную терапию с исключением нестероидных противовоспалительных препаратов для

дестабилизации соединительной ткани с применением лежрств, улучшающих микроциркуляцию (троксевазин, трентал), коллагеносберегающую терапию, направленную на коррекцию обмена соединительной ткани и уменьшение деструктивных процессов, связанных с воспалением (альфатокоферол, витамины В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С).

Проводя ортодонтическое лечение зубочелюстных аномалий у больных с дисплазией соединительной ткани, необходимо придерживаться принципа «малых сил» и «короткого пути» при конструировании ортодонтических аппаратов. Положительный эффект оказывает применение трейнеров вследствие податливости мышц и слизистой оболочки полости рта у таких пациентов. Учитывая повышенную лабильность зубочелюстной системы, при дисплазии соединительной ткани нужен длительный ретенционный период. Для ускорения восстановления костной ткани и пародонта при перемещении зубов при дисплазии соединительной ткани надо назначать курс лечения препаратами кальция (глицерофосфат кальция, глюконат кальция) и оротат калия.

Препарирование зубов при ортопедическом лечении во избежание осложнений в виде травматического пульпита у больных с дисплазией соединительной ткани необходимо проводить поэтапно, с промежуточным покрытием зубов фторсодержащими лаками, изготовлением временных коронок и назначением на весь период лечения аскорутин, способствующего стабилизации соединительной ткани, уменьшению отека и, следовательно, купированию воспалительной реакции в пульпе зуба. Для предупреждения функциональной перегрузки пародонта данному контингенту больных противопоказано изготовление консольных мостовидных протезов при концевых дефектах и тела протеза протяженность более двух искусственных зубов при включенных дефектах зубного ряда. Фиксацию несъемных ортопедических и ортодонтических конструкций у больных с дисплазией соединительной ткани следует проводить только на стеклоиономерные цементы для исключения раздражения пульпы опорных зубов. Ортопедическое лечение заболеваний пародонта целесообразно проводить с преимущественным применением шинирующих аппаратов и шин-протезов, стабилизирующих зубной ряд по дуге. Учитывая фоновые структурные нарушения в слизистой оболочке полости рта у больных с дисплазией соединительной ткани [8], съемное протезирование имеет ряд особенностей: необходимо снятие разгружающих оттисков, изготовление двуслойных базисов с эластической подкладкой, расширение показаний для применения металлических базисов как наименее травмирующих слизистую оболочку протезного ложа.

При терапии внутренних дефектов височно-нижнечелюстного сустава у больных с нарушениями функциональной окклюзии стойкий клинический эффект в виде явных положительных изменений в функции сустава, проявившихся в нормализации движений нижней челюсти, купировании болевого синдрома, исчезновении/уменьшении суставного шума, увеличении амплитуды открывания рта при стойком блокировании нижней челюсти, исчезновении или уменьшении продолжительности эпизодов блокирования нижней челюсти был получен в результате проведения лечебных мероприятий: комплекса миогимнастических упражнений с целью формирования стойкого миостатического рефлекса, способствующего предотвращению вывиха головок нижней челюсти и ослаблению нагрузки на капсулярно-связочный аппарат сустава; репозиции суставного диска, основанной на введении лекарственных средств в полость височно-нижнечелюстного сустава под различным давлением для устранения смещения суставного диска при некоторых формах внутренних нарушений сустава; электрофореза лидазы, флюктуирующих токов на область сустава с целью резорбции периваскулярных клеточных инфильтратов в тканях капсулярно-связочного аппарата; хирургического лечения при тяжелых клинических формах, неуправляемом смещении суставного диска, стойком блокировании нижней челюсти, при неэффективности консервативной терапии; назначения диеты, богатой витаминами и микроэлементами с ограничением простых углеводов, с достаточным содержанием белка и жиров; профилактических мероприятий, включающих обучение комплексу миогимнастических упражнений для предупреждения вывиха головок нижней челюсти, санацию полости рта, своевременное ортодонтическое, ортопедическое лечение с целью нормализации окклюзии, ограничение приема твердой, жесткой пищи, диспансерное наблюдение с участием педиатра, терапевта, невропатолога, кардиолога, гастроэнтеролога; соблюдения условий адекватной реабилитации

лиц с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава и с дисплазией соединительной ткани – своевременный и адаптированный к состоянию выбор профессии, видов спорта, а у юношей – решение вопроса о годности к службе в армии.

Исследования позволили сделать следующие выводы:

1. При дефектах функциональной окклюзии при дисплазии соединительной ткани налицо системный полиорганный характер патологии с поражением опорно-двигательного аппарата, катаболическая направленность обмена в соединительной ткани;
2. У родственников пациентов с дисплазией соединительной ткани выше частота патологии опорно-двигательного аппарата диспластического характера в сочетании с нарушениями функциональной окклюзии, чем у лиц контрольной группы;
3. В основе формирования клинических форм дефекта функциональной окклюзии лежат генетически детерминированные анатомические, диспластические внешние и внутренние фенотипические признаки: преобладание долихоцефалии, гипопластические варианты строения лицевого и мозгового скелета;
4. Среди окклюзионных нарушений у больных I группы преобладали зубочелюстные аномалии и деформации (58,2%) и патология височно-нижнечелюстного сустава (91,7%);
5. Наличие структурных изменений при интактном пародонте в виде хронического продуктивного воспаления у лиц с окклюзионными нарушениями повышает риск развития заболеваний пародонта у пациентов исследуемой группы;
6. Наличие дисплазии соединительной ткани у лиц с нарушениями функциональной окклюзии дает более тяжелое течение внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава, т.к. патология сосудов (облитерация), как системный фактор ухудшения трофики связочного аппарата, была фактором, обуславливающим более динамичное развитие патологического процесса, его симметричность, осложненность остеоартрозом, синовитом, более быстрое развитие необратимых деформаций;
7. Эти данные дают основание для комплексной терапии данной патологии с учётом особенностей её патогенеза.

#### Литература

1. *Ортопедическая стоматология: Рук-во для врачей* / Под ред. Н.Г. Аболмасова и др.– М., 2002.– 576 с.
2. *Сулимов А.Ф. и др.* Дисплазия соединительной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.– М., 2004.– 134 с.
3. *Кадурин Т.И.* Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация).– СПб., 2000.– 271 с.
4. *Медицинская морфометрия: Рук-во для врачей* / Под ред. Г.Г. Автандилова.– М., 1990.– 384 с.
5. *Вейбель Э.Р.* Морфометрия легких человека.– М., 1970.– 176 с.
6. *Ромейс Б.* Микроскопическая техника / Пер. с нем.– М., 1953.– 720 с.
7. *Reynolds E.R.* // *J. Cell Biol.*– 1963.– Vol.17, № 9.– P. 208–212.
8. *Самойлов К.О. и др.* Цитоморфологические аспекты хронического катарального гингивита при дисплазии соединительной ткани.– Новосибирск, 2000.– 176 с.
9. *Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области: Рук-во для врачей* / Под ред. Н.А. Рабухиной и др.– М., 1991.– 336 с.
10. *Сысолятин П.Г. и др.* // *Стоматол.*– 1997.– № 3.– С. 29.

#### PATHOGENESIS OF FUNCTIONAL OCCLUSION DISTURBANCE IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA; MORPHOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

I.A. KUPRIYANOV, O.N. KUPRIYANOVA, T.F. POPOVA, A.M. SHTAMM

#### Summary

The patients with functional occlusion disturbance and connective tissue dysplasia were found to have such characteristic features as following: systemic multiple organ character of the pathology with the prevalent damage of musculoskeletal system; catabolic trend of exchange in connective tissue; genetic determination of anatomic, dys-

plastic internal and external phenotypic signs; prevalence of teeth-jaw abnormalities and deformities and pathology of temporomandibular joint; presence of structural changes in clinically intact parodont; marked clinical and morphological manifestations of temporomandibular joint pathology. The data obtained give grounds for working out complex therapy of this pathology taking into account all the revealed peculiarities of its pathogenesis.

**Key words:** connective tissue dysplasia, functional occlusion disturbance.

УДК 616-002.5:546.221: 611-018.54

ВОЗДЕЙСТВИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА НА СТРУКТУРНО-ОПТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ (in vitro).

А.К. АЮПОВА, О.А.РЫЖКОВА, Е.Н.СТРЕЛЬЦОВА\*

Все живые существа обретают формы и функции с помощью самоорганизации. Процесс структуризации – деструктуризации материи представляет собой одну из основных форм её движения. Живая материя всегда находится в состоянии физико-химического неравновесия. При этом параметры неравновесного состояния постоянно меняются в рамках критических пределов. Такое динамическое и в то же время устойчивое неравновесие лежит в основе любой функции живого вещества [6]. Самоорганизация характеризуется возникновением особых форм упорядоченности вдали от положения равновесия при соответствующих внешних и внутренних условиях и разрушением структур вблизи положения равновесия при произвольных условиях [4]. Созданию теории самоорганизации в современном её понимании во многом содействовали исследования отдельных авторов [3, 7–8].

Наиболее удобными тканями для исследования морфологии молекулярного уровня являются биологические жидкости. При внедрении в организм какой-нибудь сторонней частицы или частицы аутологичного происхождения система реагирует на это изменением в пространственном порядке своих химических связей. Это изменение носит специфический качественный характер и имеет определённые количественные пределы. Любое изменение физико-химического состояния внутренней среды организма находит своё отражение в специфическом формообразовании её структуры. Анализируя формы структур, можно судить о наличии или отсутствии патологических отклонений в организме, виде патологии и её глубине, а также об устойчивости физиологических процессов. Т.е. структура биожидкости представляет нам суммарную, сжатую информацию о состоянии организма [6]. Имеются работы, посвящённые изучению характеристики системной организации сыворотки крови у больных туберкулёзом лёгких [1,5].

**Цель работы** – изучение ответа системной организации сыворотки крови больных туберкулёзом на воздействие серосодержащего природного газа (ССГ) in vitro.

Исследованы фации 19 нативных сывороток крови (СК) больных туберкулёзом лёгких и их смесей с раствором, насыщенным ССГ в соотношении 10:1 и 10:2. Образцы смесей анализировали после приготовления и после часовой инкубации.

Результаты проведенных исследований показали, что СК 15 больных характеризовалась нарушением основных элементов фации (секторов, отдельностей и конкреций). Из них в 10 случаях биожидкость отличалась высокой способностью к структурированию (фации имели реактивный тип), а в 5 случаях наблюдался низкий уровень структурирования (депрессивный тип). Системная организация СК 4 больных имела тенденцию к радиальной симметрии (упорядоченный тип). Токсические бляшки – маркеры интоксикации – были у 16 больных. Их количество зависело в значительной степени: от единичных (8 сл.) до заполнения всей периферии фации (3 сл.), а в отдельных образцах (5 сл.) захватывающая срединную зону (рис.,а). Такие структурные элементы, как трещины нелинейного типа или жгутовые блоки (маркеры гипоксии), располагающиеся в центральной зоне фаций нативной СК,

наблюдались в одном случае (рис.,б). Добавление в сыворотку крови больных туберкулёзом раствора, насыщенного ССГ, вело к изменениям в структуре фаций – к усугублению наблюдаемых в нативных СК нарушений. Шло усиление дезорганизации основных параметров, рост токсических бляшек, формирование «двойных» фаций, жгутовых блоков, отсутствующих в нативной СК.

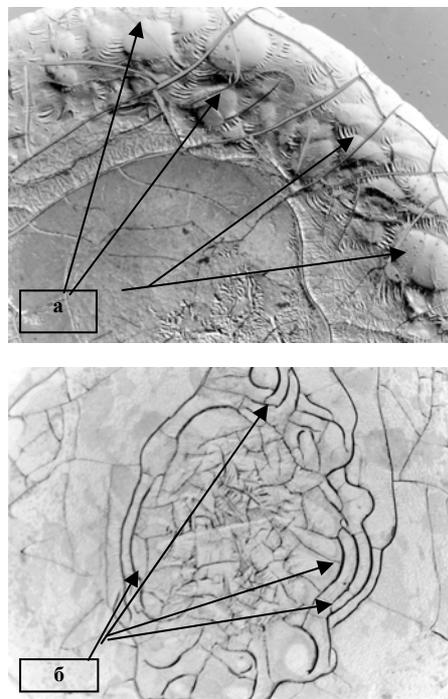


Рис. Фрагменты фаций сыворотки крови больных туберкулёзом: а – токсические бляшки; б – жгутовые блоки;  $\times 50$

Наблюдаемые изменения были более выраженными при соотношении 0,1 мл нативной СК и 0,02 мл раствора ССГ (10:2).

Добавление раствора ССГ вызывало в 13 случаях немедленную реакцию структурной организации сыворотки крови. Однако отклик системы имел разную степень интенсивности: от существенных различий до появления единичных трещин нелинейного типа (жгутовых блоков). Наблюдаемые изменения сохранялись в структуре фаций смесей и после часовой инкубации.

В 6 случаях отмечалась реакция «замедленного» типа, при которой отличительные признаки регистрировались только после часовой инкубации и характеризовались либо изменением уровня структурирования, либо ростом количества патологических образований, либо образованием новых структур (жгутовых блоков, языковых структур), не наблюдавшихся в нативной СК. Статистический анализ результатов показал, что ответ системной организации крови на введение раствора ССГ имеет место в 63,2%. Отсутствие реакции, регистрируемое в 36,8%, чаще отмечается при депрессивном типе (71,4%). Добавление в сыворотку крови раствора ССГ приводило к росту числа патологических элементов в виде жгутов (57,8%) и токсических бляшек (36,8%).

Результаты наших исследований согласуются с данными Беднова И.А. (2004 г.), который на лабораторных животных доказал, что при хроническом воздействии ССГ организация фаций сыворотки крыс характеризуется асимметрией, наличием большого числа жгутовых блоков, токсических бляшек, количество и выраженность которых зависит от длительности воздействия ССГ [2]. Корреляция между ответной реакцией структурной организации сыворотки крови больных туберкулёзом легких до и после часовой инкубации отмечается в 36% случаях, из них в 72,4% происходит снижение уровня структурирования (реактивный тип переходит в депрессивный). Коэффициент корреляции составил  $r=0,48$  при соотношении нативной СК и раствора ССГ 10:1;  $r=0,42$  при соотношении 10:2. при депрессивном типе фаций нативной СК добавление ССГ не оказывает влияния на уровень структурирования биожидкости. При статистической обработке материала с помощью  $\chi^2$  удалось установить, что с увеличением

\* Астраханская государственная медицинская академия 414000 г.Астрахань, ул.Бакинская 121, тел.44-74-96; ГУ НИИ по изучению лепры 414057 г.Астрахань, проезд Н.Островского,3

концентрации серосодержащего газа усиливается переход реактивного типа структурирования в депрессивный (табл. 1).

Таблица 1

**Сопоставление типов структурирования сыворотки крови больных туберкулёзом лёгких в зависимости от концентрации серосодержащего газа**

Нативная сыворотка	Реактивный(1)	Депрессивный (2)	Всего
0,01мл ССГ	9	6	15
Всего	7	9	16
	16	15	31
$\chi^2=0,8 P>0,01$			
0,02мл ССГ	4	13	17
Всего	13	19	32
$\chi^2=4,3 P<0,01$			

После часовой инкубации статистически достоверная зависимость перехода реактивного типа нативной сыворотки в депрессивный отмечается при добавлении 0,02мл ССГ (табл. 2).

Таблица 2.

**Сопоставление типов структурирования сыворотки крови больных туберкулёзом в зависимости от концентрации ССГ после часовой инкубации**

Нативная сыворотка	Реактивный(1)	Депрессивный (2)	Всего
0,01мл ССГ	9	6	15
Всего	5	12	17
	14	18	32
$\chi^2=3 P>0,05$			
0,02мл ССГ	4	13	17
Всего	13	19	32
$\chi^2=4,4 P<0,01$			

Системная организация СК больных туберкулёзом легких характеризуется преобладанием реактивного и упорядоченного типов структуропостроения, наличием локальных элементов, указывающих на конкретную патологию. Добавление раствора ССГ в сыворотку крови *in vitro* вызывает снижение способности биожилиности к структурообразованию, усугубление нарушений радиальной симметрии ее фаций, появление или рост числа маркеров гипоксии (жгутовые блоки) и интоксикации (бляшки).

**Литература**

1. *Аюпова А.К.* Системная организация сыворотки крови при лепре: Дис...канд.мед.наук.– СПб.,2001.
2. *Беднов И.А.* Физиологические механизмы хронического воздействия серосодержащим газом в эксперименте: Дис...канд.биол.наук.– Астрахань, 2004.
3. *Климонтювич Н.Ю.* Без формул о синергетике.– Минск, 1986.–223 с.
4. *Пригожин И., Стенгерс И.* Порядок из хаоса / Пер. с англ.– М.,1986.
5. *Рыжкова О.А.*// Материалы VII Российского съезда фтизиатров.– М.,2003.– С.76.
6. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Морфология биологических жидкостей человека.– М.,2001.
7. *Хакен Г.* Информация и самоорганизация.– М.,1991.– 240 с.
8. *Эткинс П.* Порядок и беспорядок в природе.– М., 1987.– 224 с.

УДК 616.72-002

**МЕТОДЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЛЕЧЕНИИ КОКСАРТРОЗА**

Е.В. КУПЕЕВА\*, В.Г. КУПЕЕВ\*\*

К числу массовых заболеваний человечества относятся деформирующие артрозы. У лиц старше 50 лет клинические его проявления наблюдаются у 20% населения. Причину развития патологического процесса связывают с локальным нарушением кровообращения на участке костной ткани, где в последующем образуется очаг асептического некроза. Этому способствуют: статические нарушения, уменьшение амортизации, повторные травмы, общие нарушения обмена веществ и иннервации, неспе-

цифические инфекционное заболевания и др. причины. Дегенеративно-дистрофические процессы в зоне поражения сопровождаются локальным повышением внутрикостного давления и накоплением биологически активных продуктов распада ткани. В общей своей совокупности все эти факторы усиливают локальное разрушение кости с развитием деформирующего артроза (1). Постоянным ранним симптомом была боль в области очага поражения, усиливающаяся ночью. Движения в суставе становились болезненными. Быстро развивалась приводящая контрактура тазобедренного сустава. При поколачивании кончиком пальца по тканям над очагом поражения возникала резкая боль. Боль полностью никогда не проходила, а физиотерапевтические процедуры лишь снижали ее интенсивность. На рентгенограммах определялся локальный остеопороз, который быстро рос в размерах. В зоне близлежащего коркового слоя развивался склероз. Рядом с основным очагом разрушения часто были и дочерние. В полостях имелась слизисто-маслянистая жидкость. Очаги имели крупноочаговое строение и соединены между собой.

Ведущую роль в купировании болевого синдрома отводят медикаментам с обезболивающим, спазмолитическим и противовоспалительным действием, средствам санаторно-курортного лечения, но ремиссия бывает непродолжительной, что вновь заставляет обращаться в физиотерапевтические кабинеты поликлиник. Консервативная терапия носит паллиативный характер.

Широкое распространение коксартроза (КА), особенно среди женщин, и малая эффективность известных методов лечения делает проблему актуальной. Начало КА связано со стойкой деформацией позвоночника, что ведет к нарушению перпендикулярной оси таза и смещению вертлужных впадин. Головка большого вертела бедренной кости смещается к краю вертлужной впадины. Это создает предпосылки для механической травматизации синовиальной оболочки суставных поверхностей при ходьбе, т.е. ведет к развитию асептического воспаления, являющегося предшественником артроза. В коленных суставах это выражается в смещении суставных поверхностей бедренной кости с одной стороны относительно суставных поверхностей костей голени, что также ведет к травматизации суставных поверхностей и менисков с последующим развитием артрита и артроза. В коленных суставах эти проявления выявляются раньше, имеют более яркую картину вследствие того, что эти суставы более нагружены и активны, чем тазобедренные, поэтому и явления артроза и тугоподвижности в них развиваются реже, чем в тазобедренных суставах. Кроме того, явления остеохондроза, сопутствующие сколиозу, ведут к компрессии корешков, что нарушает иннервацию и кровоснабжение тазобедренных суставов и окружающих его тканей. Изменяется также эндокринный баланс гормонов из-за нарушения иннервации и кровоснабжения эндокринных желез надпочечников, щитовидной железы, ЦНС, т.к. искривления в поясничном отделе позвоночника влекут за собой деформацию в других отделах (шейном, грудном) в виде противозгиба с компрессией корешков.

Наибольшая частота КА у женщин объясняется тем, что во время беременности происходит сдавление позвоночника и окружающих его мышц, связок, кровеносных сосудов и т.д. По мере развития плода нагрузка на позвоночник растет, уменьшается объём движения в нем (затруднение выполнения наклонов, поворотов). Это ведет к гипотонии и гипотрофии мышц, поддерживающих позвоночник. Когда после родов исчезает подпирательный позвоночник плод, гипотрофические мышцы и связки ещё не в состоянии поддерживать позвоночник, тем более что на него сразу увеличивается нагрузка (приходится поднимать ребенка, тапки и др.). Происходит «оседание» позвонков, т.е. смещение их по вертикальной оси и, часто по горизонтальной оси (сколиоз), т.к. нагрузка распределяется неравномерно из-за физиологических особенностей женщины или её привычек (делать все правой рукой; кормить ребенка, наклоняясь влево или вправо). Т.к. таз крепится к позвоночнику, со временем происходит смещение таза в горизонтальной оси, что ведет к смещению головки большого вертела в полости тазобедренного сустава к стенке вертлужной впадины, с последующей травматизацией её и развитием артроза. Длительный спазм сосудов из-за компрессии корешков межпозвонковых нервов в нижне-грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника нарушает питание костной ткани в зоне сустава и во всей конечности, что ведет к остеопорозу, которому способствуют нарушение функции органов ЖКТ, которые иннервируются нервными корешками пояснично-грудных сегментов

\*Северо-Осетинская госмедакадемия, г. Владикавказ, Россия  
 \*\*Центр восстановительной медицины, институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, г. Владикавказ, Россия

спинного мозга. Нарушение функции переваривания и всасывания пищи ведет к дефициту необходимых костной ткани макро- и микроэлементов, витаминов и др., что провоцирует деструкцию костной ткани. Вследствие корешковой компрессии в шейном, грудном и поясничном отделах нарушаются кровоснабжение и функции желез (внутренней секреции, гипофиз, эпифиз, гипоталамус, щитовидной, парашитовидной, надпочечники) из-за чего нарушается гормональный баланс и баланс микро- и макроэлементов в крови и костной ткани. Определенную роль в развитии остеопороза играет и неравномерность статической нагрузки, которая со временем вырабатывается при сколиозе, кифосколиозе, относительном укорочении конечности и т.д. Все эти факторы влияют на развитие и прогрессирование остеопороза и коксартроза. Исходя из вышесказанного, общепринятые методы лечения (медикаментозные, физиотерапия, бальнеологические и др.) не устраняя причины заболевания, являются неполноценными и не дают должного эффекта. Процесс обычно заканчивается тугоподвижностью и инвалидностью.

Нами разработана методика лечения КА, направленная на все звенья патогенеза КА с учетом причин, изложенных выше. Эффект от проводимых мероприятий бывает выраженный и стойкий даже в тяжелых запущенных случаях.

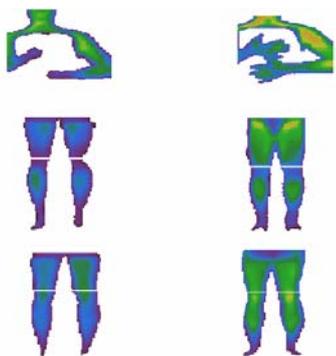


Рис. Термограмма

**Материалы и методы.** За период с 15.10.2002 г. по 15.10.2004 г. в ЦВМ г. Владикавказ прошли обследование и лечение 109 лиц различного пола и возраста с коксартрозом. Все ранее получали медикаментозное, бальнеологическое и хирургическое лечение без улучшения; несмотря на постоянное лечение, процесс постоянно прогрессировал, т.е. боли усиливались, беспокоили чаще и более длительное время, объем движений уменьшался. При обследовании в 100% случаев были выявлены сопутствующие патологии в виде сколиоза, остеохондроза и патологии коленных суставов в виде артритов и артрозов. Лечение проводилось по авторской методике – фитолазерофорез (ФЛФ) с воздействием на все зоны выявленных патологий. Уже после первых 3–5 дней лечения пациенты отмечали уменьшение болей, начали спать по ночам. К концу первого 10-дневного курса у 37 чел. удалось полностью снять боли, увеличив при этом объем движений в суставах. У 23 человек стойкой ремиссии удалось добиться после 2-х курсов лечения, у 45 пациентов проведено 3 курса лечения с перерывами между курсами 10–15 дней. 4 человека прервали лечение по различным причинам (работа, переезд и т.д.). У всех 105 человек отмечена положительная клиническая, термографическая и R-логическая динамика. Боли полностью сняты и беспокоили редко и незначительно при длительных перегрузках. Объем движений возрос, все пациенты ходят не менее 5–7 км в день, а ранее с трудом преодолевали 100–300 м. Ведут активный образ жизни.

**Пример № 1.** Больная У., 59 лет. Двухсторонний коксартроз с ограничением объема движений и выраженным болевым синдромом. Артрозо-артрит коленных суставов. Распространенный остеохондроз. Мигрень. Вертебробазилярная недостаточность, Артериальная гипертензия. Обратилась с жалобами на сильные боли в тазобедренных и коленных суставах, головную боль, головокружение, шум в ушах, резкое ограничение двигательной активности (с трудом передвигается по дому, выходит на улицу только с посторонней помощью). При обследовании выявилась гипертермия в области позвоночника, больше в пояснично-крестцовом и шейно-грудном отделах, в области тазобедрен-

ных и коленных суставов. Проведено 3 курса лечения по 10 дней по авторской методике. Уже на 7 день пациентка могла идти с остановками до дома (около 1,5 км), к концу второго курса свободно ходит без передышки 1–1,5 км, полностью приседает, болей в коленных суставах нет, головных болей, головокружения не отмечает. После третьего курса ходит до 5 км без отдыха и болей. Начала работать, объем движений в коленных суставах не ограничен, в тазобедренных суставах – незначительное ограничение объема пассивных движений, болей нет.

Явления сопутствующего артрозо-артрита коленных суставов (подтвержденные R-логически) также явились следствием смещения оси позвоночника и таза в горизонтальной оси, что привело к смещению суставных поверхностей костей коленного сустава относительно друг друга, с последующей травматизацией и развитием артроза. Ранее пациентка лечилась в течение 8 лет постоянно в стационарах и амбулаторно, выезжала на санаторно-курортное лечение, но состояние прогрессивно ухудшалось. После лечения отмечена выраженная положительная динамика.

**Пример №2.** Больной Д., 20 лет, футболист. Обратился в ЦВМ с жалобами на боли в тазобедренных суставах, больше в правом, усиливающиеся по ночам и при беге, ходьбе. Вынужден был бросить спорт. В течение 7 месяцев лечился стационарно, амбулаторно и в санатории ортопедического профиля. В итоге предложена операция, заключающаяся в трепанации кортикального слоя с последующей закрытой экскохлеацией патологического очага и частичное разрушение губчатой кости и внутренних слоев кортикального слоя головки бедренной кости. Это наименее травматичная и безопасная, по мнению хирургов-травматологов, операция, которую предложили 20-летнему парню вместе с советом забыть спорт и физические нагрузки.

После проведенного обследования в ЦВМ, помимо двухстороннего коксартроза выявлен S-образный кифосколиоз с относительным укорочением конечности (см. термограмму на рис.). Назначено амбулаторно-курсовое лечение по авторской методике. После первого 10-дневного курса боли в покое и ночью прекратились, после 3-х курсов с перерывами между курсами по 10–12 дней стал ходить до 7–8 км без остановки и бегать трусцой. Проведен 4-й курс, после которого пациент возобновил тренировки в основном составе команды первой лиги.

## Литература

1. Шапошников В.И. Коксартроз – одна из глобальных проблем современной цивилизации. Кубанская гос. мед. академия, Краснодар / Мат-лы конференций // «Успехи современного естествознания». – №9. – 2004. – С. 85.

УДК 616.13-002-089

## КЛЕТЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИТА

И.Я. АЛЕКСАНДРОВА\*, И.Г. ОСИНА\*\*, В.А. РОССИЕВ

Лечение системных васкулитов (неспецифического аортоартериита – НАА) – сложная задача, так как используемая стероидная и цитостатическая терапия не всегда приводит к достижению клинико-лабораторной ремиссии заболевания, что требует поиска новых подходов к тактике ведения этих больных. В последние годы получает распространение аутоиммунная теория возникновения и прогрессирования НАА [1]. Применение высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВИСТ с АТ СКК) в лечении тяжелых форм аутоиммунных болезней для подавления иммуновоспалительного процесса [2], позволяет расширить арсенал средств лечения рефрактерного НАА. Приводим наблюдение за больным с НАА, которому в Самарской областной клинической больнице была проведена ВИСТ с АТ СКК.

Больной Н., 32 года, заболевание началось в 1999 году: повышение температуры тела до 39°C, слабость, боли в грудной

\* Самарская областная клиническая больница им. М. И. Калинина  
\*\* Самарский военно-медицинский институт

клетке, чувство скованности в позвоночнике и суставах плечевого пояса. При обследовании в ревматологическом отделении выявлено повышение СОЭ до 49 мм/ч, С-РБ 4+. При доплерографии обнаружено стеногическое поражение левой подключичной артерии. Н.А.А. диагностировали по критериям Американской коллегии ревматологов (1990) [3] и по шкале классификационных критериев Шилкиной Н.П. (1994) [4]. На фоне проводимой терапии преднизолоном по 30 мг/сут, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) отмечено улучшение состояния больного. В январе 2000 г. вновь появились субфебрилитет, интенсивные боли в мышцах предплечья и плеча, в грудной клетке, головная боль, повышение СОЭ до 26 мм/ч и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до 0,071 ед.

По данным ультразвуковой ангиодопплерографии, обнаружена гипоплазия левой позвоночной артерии. Лечение преднизолоном по 15 мг/сут, плазмаферезом (ПФ), сосудорасширяющими препаратами и антикоагулянтами привело к значительному улучшению. В течение 6 мес. принимал поддерживающую дозу преднизолона 15 мг/сут. В августе 2000 г. при попытке снижения поддерживающей дозы преднизолона – резкое ухудшение: усилились боли в грудной клетке и позвоночнике, появились боли в области сердца, сердцебиение, лихорадка до 38°C, снижение наполнения пульса на левой плечевой артерии. Больной вновь поступил в ревматологическое отделение (СОЭ=34 мм/ч, ЦИК=0,143 ед.). Проводилась пульс-терапия циклофосфаном (ПТ-ЦФ) 200 мг, получал преднизолон по 20 мг/сут, после чего состояние стабилизировалось. В сентябре 2000 г. произведена левосторонняя внутрисосудистая дилатация и стентирование подключичной артерии. После операции состояние больного улучшилось: на левой руке появился пульс и восстановилась мышечная сила. Через 7 мес. – рецидив заболевания: общая слабость, сердцебиение, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При осмотре выявлена асимметрия систолического артериального давления на плечевых артериях (справа – 130/80 мм рт.ст., слева – 110/80 мм рт.ст.). Анализ крови: СОЭ=24 мм/ч. На ангиограмме: выявлены признаки Н.А.А.

Состояние после стентирования левой подключичной артерии. Полная реканализация первого сегмента левой подключичной артерии. При ультразвуковой доплерографии брахиоцефального ствола динамически значимых поражений в бассейне сонных и позвоночных артерий не выявлено. Проведено 2 сеанса ПТ метипредом по 250 мг, лечение преднизолоном 15 мг/сут внутрь, НПВП, сосудистыми препаратами, выписан с улучшением в самочувствии и положительной динамикой лабораторных показателей крови. В дальнейшем продолжали периодически беспокоить боли в позвоночнике, в грудной клетке, в области шеи, головные боли, сердцебиение, повышение артериального давления, ощущение слабости в руках, субфебрильная температура. Лечение в ревматологическом отделении в августе 2001 года и феврале 2002 года включало проведение ПТ-ГКС, ПФ с нестойким клинико-лабораторным эффектом. В июле 2002 года поступил в ревматологическое отделение, предъявляя жалобы на острые, «простреливающие» боли в грудной клетке, давящие боли в области сердца, на слабость в руках, повышение артериального давления до 170/100 мм рт.ст., общую слабость, субфебрильную температуру, головную боль (СОЭ 30 мм/ч, ЦИК 0,069 ед.). Цветное доплеровское картирование (ЦДК) вен верхних конечностей: справа в начальном отделе общей сонной артерии отмечено утолщение стенок за счет всех слоев до 2–3 мм с понижением эхогенности их, неровными внутренними контурами, сужением просвета сосуда на 30–50%. Позвоночные артерии – кровоток нормального направления, слева умеренно снижен, с несколько измененной формой доплерограммы.

Проведено 3 сеанса ПТ-ЦФ по 200 мг и дексаметазоном по 200 мг в сочетании с ПФ, получал азатиоприн, преднизолон 15 мг/сут, сохранялся субфебрилитет. Учитывая высокую степень активности и прогрессирующее течение заболевания, что проявлялось вовлечением в процесс новых сосудистых бассейнов, на фоне стандартной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками было принято решение о проведении ВИСТ с АТ СКК. Мобилизацию аутологических стволовых кровяных клеток (СКК) проводили препаратом нейпогеном («Roche») в дозе 10 мкг/кг, получение СКК осуществлялось цитаферезом на аппарате «Haemonetiks MCS» на 4 и 5 день от начала мобилизации. Для пациента было заготовлено 1,8·10<sup>8</sup>/кг мононуклеаров. СКК были трансплантированы в ноябре 2002 г. после режима конди-

ционирования по протоколу флюдара + алкеран + антилимфоцитарный глобулин. Сопроводительная терапия включала деконтаминацию кишечника ко-тримоксазолом по 960 мг/сут, эмперическую антибактериальную терапию ципролетом по 1 г/сут, противовирусную терапию фамвиром по 750 мг/сут, противогрибковую профилактику нистатином, введение гепатопротекторов, трансфузии тромбоцитарной массы, назначение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора. Посттрансплантационный период осложнился цитопенией, умеренным мукозитом, энтеропатией и токсическим гепатитом. После ВИСТ с АТ СКК пациент наблюдался 15 месяцев амбулаторно, поддерживающая доза преднизолона снижена до 5 мг/сут, состояние удовлетворительное. В начале 2004 г. на фоне снижения дозы преднизолона до 2,5 мг/сут – ухудшение: появились головные боли, боли в области шеи, шум в ушах, повышение температуры тела до 37,3°C.

После увеличения дозы преднизолона до 7,5 мг/сут самочувствие улучшилось. При поступлении в ревматологическое отделение: СОЭ 16 мм/ч. ЦДК брахиоцефального ствола: гемодинамически значимых нарушений в бассейне сонных артерий не выявлено. Снижение кровотока по левой позвоночной артерии. Доминирующая правая позвоночная артерия. Лечение: преднизолон 5 мг/сут, ПТ ЦФ 200 мг, сосудистые препараты, выписан с улучшением, рекомендован преднизолон 5 мг/сут.

ВИСТ с АТ СКК – эффективный метод лечения больного Н.А.А. с высокой степенью клинико-лабораторной активности и неэффективностью предшествующей терапии. Несмотря на агрессивную терапию, за период с 1999 по 2002 г.г. шло прогрессирование сосудистых изменений, после ВИСТ с АТ СКК (с 2002 г. по 2004 г.) дальнейшей сосудистой прогрессии не наблюдалось. В этом случае имели место небольшая длительность заболевания (3 года) и наличие системных проявлений, положительный эффект ВИСТ с АТ СКК без развития каких-либо побочных реакций и осложнений. Однако роль ВИСТ с АТ СКК в лечении больных системными васкулитами изучена мало, не решен вопрос определения оптимальных показаний для ее проведения. Необходимо продолжение исследований в этой области и дальнейшее накопление наблюдений, которые позволят более четко определить место ВИСТ с АТ СКК при системных васкулитах.

#### Литература

1. Покровский А.В., Зотиков А.Е. // Врач.– 2000.– № 5.– С.21–23.
2. Tyndall A., Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: a consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). В. J. Rheumatol.– 1997.– Vol. 36.– P. 390–392.
3. Arend W.P. et al. // Arthr. Rheum.– 1990.– Vol. 33.– P. 1129–1134.
4. Насонов Е.Л. и др. Васкулиты и васкулопатии.– Ярославль: Верхняя Волга, 1999.– 616 с.

УДК 616; 57.083.32

#### ПОТЕНЦИРОВАННАЯ ФОРМА АЛЛЕРГЕНА ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ С АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.М. БЕРЖЕЦ, А.И. БЕРЖЕЦ, Е. А. КОРЕНЕВА, М.Н. МЕЛЬНИКОВА, Н.С. ПЕТРОВА\*

Для лечения заболеваний атопической природы специфическая аллергивакцинация (САВ) вместе с элиминацией аллергена составляют единственно возможное этиологическое лечение. САВ способна остановить формирование более тяжелых форм заболевания на фоне снижения потребления антиаллергических фармакологических препаратов, сохранить эффект ремиссии в течение длительного времени после прекращения лечения, а

\* ГУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН. ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

также предотвратить расширение спектра аллергенов, к которым может развиваться сенсибилизация. Благодаря рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям со стандартными аллергенами, имеется научное подтверждение эффективности САВ [10]. При САВ больному многократно парентерально вводятся постепенно возрастающие дозы причинно-значимого для него аллергена, вызывая постепенное уменьшение чувствительности организма к действию аллергена.

Механизм САВ очень сложен и до конца не изучен. Основными механизмами воздействия САВ на иммунологическую фазу аллергического воспаления считают переключение иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 типа с изменением профиля соответствующих цитокинов, усиление выделения IL-12, индуцирующего Th-1 ответ, увеличение продукции IFN- $\gamma$  и подавление выделения IL-5 и IL-4 [3]. САВ приводит к переключению с IgE-иммунного ответа на IgG-ответ, то есть к запуску и поддержанию продукции блокирующих IgG-антител или формированию T-лимфоцитарной толерантности. Клеточная перестройка при САВ включает подавление вызванной аллергеном инфильтрации, рост содержания клеток, продуцирующих IL-12, усиление экспрессии HLA-DR (антиген-презентирующие клетки), рецепторов для IL-2 и появление Th1-клеток [5]. Несмотря на иммунологические подтверждения разностороннего действия пероральной САВ на иммунную систему, исследователи указывают на частое отсутствие четкой корреляции между иммунологическими показателями и выраженностью положительного клинического эффекта [6].

Для повышения эффективности алерговакцинации и уменьшения риска развития побочных реакций исследования направлены на улучшение качества аллергенов. Изучается применение фрагментов молекул аллергенов, сохраняющих T-клеточные эпитопы аллергенов и целых рекомбинантных молекул, входящих в состав аллергенов со сниженной IgE-связывающей активностью. Создаются вакцины из плазмидных ДНК, кодирующих аллергены, рекомбинантные пептиды, ответственные за T-клеточную реактивность аллергенов, но не имеющие IgE-связывающей активности. Изучается применение аллерген-IgG-содержащих комплексов, IgE-связывающих аллергенов гаптен, Fab-фрагментов моноклональных анти-IgE-антител [9].

Последние 15 лет имеется интерес к использованию местных неинъекционных способов введения аллергена в организм. К таким методам относятся интраназальный, сублингвальный, пероральный, ингаляционный, а также комбинированный (инъекционный + ингаляционный или инъекционный + пероральный) способы алерговакцинации [8]. Накопленный опыт показывает, что проводимая вышеуказанными способами САВ по лечебному эффекту, удобству применения и безопасности отличается в значительной степени. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) по заключениям Европейской академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ) и Европейского Совета педиатров по Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕСРАСИ) только сублингвальная иммунотерапия принята как имеющая силу альтернатива подкожному способу САВ, она рекомендована для широкой клинической практики у взрослых пациентов. Для детей она должна использоваться с осторожностью, в том числе и в рамках рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [10]. Введение аллергена через слизистую оболочку рта вызывает выраженный и продолжительный иммунный ответ, максимально стимулирует местный иммунитет шокового органа. В то же время, при всасывании оказывается воздействие на лимфоидную ткань, не связанную непосредственно со слизистой. Многолетние мультицентровые исследования показали высокую эффективность пероральной САВ для лечения atopических заболеваний, вызванных сенсибилизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам. Достоинства метода: уменьшение риска побочных реакций, удобный режим использования, безболезненность лечения, исключение возможности заражения тяжелыми инфекциями, уменьшение зависимости пациента от врача. Побочные реакции минимальны и, в основном, со стороны ЖКТ.

Однако среди исследователей нет единого мнения по поводу безопасности применения и оказываемого эффекта. Результаты клинических испытаний зависят от лекарственной формы, в которой поставляется аллерген в организм больного, от дозы аллергена, а также от вида сенсибилизации. Опыт применения при пероральной САВ лечебных доз водно-солевых экстрактов аллергенов классической САВ показал их неэффективность. Лечебное воздействие оказывают дозы, в десятки и сотни раз их

превышающие. Более перспективно использование специально приготовленных лечебных форм аллергенов, причем именно нестандартный подход к их приготовлению делает возможным успех пероральной иммунотерапии.

Обычно классический курс САВ начинают с разведений аллергена  $10^8$ – $10^{12}$  с постепенным повышением до  $10^1$ . Ступенчатое разведение аллергена, используемое при САВ, сходно с процессом приготовления гомеопатических препаратов, в частности, нозодов. Сопоставляя особенности клинического применения стандартных аллергенов и нозодов, можно отметить сходства и различия их использования. Общим являются близкие дозы или потенции, варьирующиеся в пределах от Д3, эквивалентной  $10^{-6}$ , до Д12 – Д15, близких к максимальному пороговому разведению аллергенов  $10^{-19}$ . Различия заключаются в схемах, последовательности и кратности введения доз или потенций. Ludwig продемонстрировал клиническую эффективность применения потенцированных аллергенов для лечения анафилаксии [7]. Анафилактическим воздействием на пациента характеризовался не только целый аллерген, но и высокие потенции. Максимальное лечебное воздействие оказывали потенции в промежутке Д4–Д8. Эти результаты многократно воспроизводились в двойном слепом тесте. Применение потенцированных форм аллергенов можно рассматривать как нозодотерапию по изопатическому принципу. Механизм процесса потенцирования до конца не известен. Наиболее полно процесс потенцирования объясняется теорией кластерных структур водных растворов [4, 7]. По современным представлениям, вода рассматривается не как гомогенное вещество, а как своеобразная структура, состоящая из кластеров. Кластер – это трехмерное образование сложной пространственной конфигурации, состоящее из дипольных молекул воды, объединенных между собой водородными связями. Кластерная система воды открыта для внешних воздействий, и при внесении другого вещества молекулы растворителя ориентируются вокруг растворяемого вещества. Происходит дифференцировка, кластеры своей пространственной конфигурацией фиксируют строение молекулы и свойства растворяемого вещества. Последовательное разведение и потенцирование ведут к образованию новых кластеров дифференцированной конфигурации, постепенно занимающих весь объем воды. Система представляет собой слепок растворенного вещества, информация о нем сохраняется в «памяти воды» вне зависимости от его концентрации.

Между кластерами воды имеется возможность свободного движения атомов, что создает электромагнитное поле с определенным спектром колебаний, достаточно универсальным для чистого растворителя (воды или водно-спиртовой смеси). При образовании раствора наряду с конформационными изменениями растворителя меняются характеристики электромагнитного поля, спектр колебаний становится сугубо индивидуальным для данного раствора. Получаемая при потенцировании энергия подкрепляет эти изменения, делая возможным «запоминание» [4]. При потенцировании растворитель и носитель субстрата приобретают способность оказывать иммуно-биологические эффекты, подобные эффектам исходного вещества. Это свойство позволяет достигать лечебного эффекта при очень малых концентрациях субстрата с минимальными побочными реакциями.

Для проведения сублингвальной САВ нами получен и изучен препарат из аллергена клещей домашней пыли рода *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*). Подобный вид аллергена выбран как одна из наиболее частых причин бытовой сенсибилизации. Среди производимых нозодных препаратов подобных ему нет. Препарат представляет собой набор из 8 порций, каждая из которых приготовлена из определенного разведения стандартного экстракта аллергена *D. farinae* с  $10^{-8}$  до  $10^{-1}$ . В качестве исходного субстрата взят стандартный водно-солевой экстракт аллергена клещей рода *D. farinae* (РП №2 (563-96). Приказ о внедрении ГУ лечебно-профилактической помощи №203 от 14.07.92 г) с содержанием белка 5000 PNU в 1 мл, не содержащий фенол [1]. В качестве носителя препарата использована сахарная крупка (сахароза). Изготовление потенцированной формы проводилось по правилам приготовления гомеопатических препаратов в соответствии с ВФС 42-2806-23 и ВФС 42-2809-96 [2].

Изучали физико-химические и иммунобиологические свойства потенцированного аллергена. Величина pH для всех разведений определялась потенциометрическим методом и составила  $6,96 \pm 0,03$ . По микробиологической чистоте препарат отвечает требованиям категории ЗБ (XI ГФ, вып. 2, стр. 187, Изме-

ния №2 от 4.08.2001 г). Испытание на безвредность и хроническую токсичность шло на морских свинках и белых мышках. По результатам наблюдений и по данным патоморфологического исследования их основных жизненно важных органов, можно сделать заключение о безвредности препарата. При длительном неоднократном введении он не вызвал токсического действия. Ткани органов отличается лимфоидно-клеточная инфильтрация интерстиция с примесью плазматических клеток, что связано с активизацией иммунной системы животных.

Одним из наиболее важных показателей терапевтической значимости лечебного аллергена является его специфическая активность. Специфическая активность в отношении IgE напрямую связана с аллергенностью препарата. Эта реакция дозозависима и при разработке лечебных форм аллергенов ее необходимо минимизировать. Специфическая активность в отношении IgG4 говорит об иммуногенности препарата и ее достаточный уровень – залог хорошего лечебного эффекта аллергена.

Специфическая активность препарата исследована методами непрямой дегрануляции тучных клеток (НДТК), иммуноферментного анализа (ИФА) и точечного иммуноблота. Использовали сыворотки лиц с сенсибилизацией к клещам рода *D. farinae* высокой и очень высокой степеней. Отбор больных проведен согласно анамнезу и данным кожных скарификационных проб.

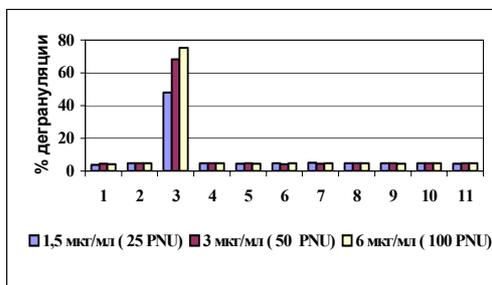


Рис.1. Уровень дегрануляции тучных клеток крыс в зависимости от концентрации белка. 1 – спонтанная дегрануляция; 2 – чистая сахарная крупка; 3 – водно-солевой раствор стандартного аллергена *D. farinae*; 4–8 – разведения потенцированной формы аллергена *D. farinae* с Д1 по Д8

Реакция НДТК проводилась на тучных клетках перитонеальной жидкости белых крыс. Начальная доза препарата для каждого опыта составила 30 крупинок Д1 на 1 мл физраствора (расчетное содержание белка ~1,5 мкг/мл; 25 PNU). Далее доза была повышена до 60 (3 мкг/мл; 50 PNU) и до 120 (6 мкг/мл; 100 PNU) крупинок на 1 мл. В серии опытов для всех разведений, в том числе и при повышении концентрации исследуемого препарата, уровень дегрануляции тучных клеток не превысил спонтанной и был в пределах уровня контрольной группы с чистой крупкой. Для раствора исходного аллергена процент дегрануляции составил 42,14±3,6%, 68,3±2,3%, 75,3±0,5% при содержании белка в 25 PNU, 50 PNU, 100 PNU соответственно (рис. 1). Поскольку опыт основан на способности тучных клеток к дегрануляции под действием комплексов аллерген-IgE, и этот эффект дозозависим, отрицательный результат теста связан со слишком низким содержанием аллергена в крупке, недостаточным для инициации IgE-ответа. Определение специфической активности методом ИФА велось для каждого разведения отдельно. Доза препарата для каждого опыта составила 7 гранул (0,025 г) на 1 мл. По результатам исследования в отношении IgE вне зависимости от разведения, активности экспериментальный препарат не проявлял специфический IgE на уровне 0-1 класса. Этот факт сочетается с результатами теста НДТК. В отношении IgG4 он продемонстрировал специфическую активность во всех разведениях. По сравнению с целым исходным аллергеном ее уровень на 1 десятичном разведении (Д1) снижается в среднем в 3–3,5 раза и сохраняется до 8-десятичного разведения (Д8) на одном уровне с малыми колебаниями (ср. значение 6,65±1,85 мг/мл).

Сохранение специфической активности аллергеном в виде потенцированной формы в отношении IgG4 подтверждается также результатами точечного иммуноблота. Метод с очень высокой чувствительностью позволяет определить уровень IgG антител и иммунных комплексов, образующихся при контакте аллергена со специфической сывороткой. При использовании растворов экспериментального препарата и стандартного аллер-

гена *D. farinae* единой расчетной концентрации (~1мкг/мл) демонстрируется практически идентичное по интенсивности окрашивание, что говорит о близких уровнях специфической активности экспериментального препарата и стандартного аллергена в единой расчетной концентрации. Для классических разведений исходного аллергена *D. farinae* характерна высокая активность в отношении IgE (3-2 класс) и сохранение ее при снижении концентрации аллергена. В отношении IgG4 специфическая активность в разведении 10<sup>-1</sup> выше, чем у пероральной формы в Д1, но при дальнейшем разведении водно-солевого раствора его активность близка к активности потенцированного аллергена (рис. 2).



Рис. 2. Сравнительная специфическая активность разведений потенцированной формы аллергена *D. farinae* и классических разведений для САВ

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что потенцированный аллерген из клещей рода *D. farinae* отвечает требованиям, выдвигаемым к лечебным аллергенам. Препарат химически стабилен и не теряет своей биологической активности через 2–3 года хранения. При длительном приеме безвреден и не обладает хронической токсичностью. Определенные специфической активности аллергена *in vitro* показало, что среднетерапевтические дозы недостаточны для инициации IgE-ответа, но по способности реагировать на IgG и по интенсивности специфического ответа они очень мало отличаются от классической белковой субстрата. Аллерген в лечебной дозе не дает положительного результата с материалом от несенсибилизированных лиц. Приготовленная из стандартного аллергена потенцированная лекарственная форма несет в себе все специфические свойства и особенности исходного вещества. По использованной нами технологии потенцированные формы могут быть изготовлены из водно-солевых растворов любых неинфекционных аллергенов. При условии хорошего терапевтического эффекта, подобные препараты могут успешно применяться в клинической практике.

#### Литература

1. Бержец В.М., Петрова Н.С. / В кн. Аллергия и иммунопатология / Под ред. Г.В. Порядина.– М., ВУНМЦ МЗ РФ.– 1999.– С. 107–122.
2. Государственная фармакопея РФ XI (выпуск 2) / Под ред. М.Д. Машковского.– М.: Медицина.– 1989.
3. Гуцун И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.– М.: Фармарус Принт.– 1998.– С. 119–140.
4. Зенин С.В. Структурированное состояние воды как основа управления поведением и безопасностью живых систем: Автореф. дис... д-ра биол. наук.– М.– 1999.– С. 7.
5. Fanta C. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol.– 1999.– Vol. 120(3).– P. 218–224.
6. Irons J.S et al. // Allergy Clin. Immunol.– 1997.– Vol.59.– P. 190–199.
7. Ludwig W. // Biol. Med.– 2002.– Vol. 3 – P.150–154.
8. Roman M., Spiegelberg H.L. // Semin. Immunopathol.– 1997.– Vol.19(2).– P. 223–232.
9. Sabbah A. // Allergy Immunol.– Paris.– 1998.– Vol. 30 (4).– P. 97–8.86
10. WHO Position Paper. // Allergy/–1998.– Vol. 53.– Suppl.– P. 1–42.

A POTENTIATED SHAPE OF ALLERGEN FOR SPECIFIC HYPOSENSITIZATION OF THE PATIENTS WITH ATOPIC DISEASES.

V.M. BERZHETS, A.I. BERZHETS, E.A. KORENEVA, M.N. MEL'NIKOVA, N.S. PETROVA

#### Summary

A potentiated medicinal shape for specific peroral hyposensitization of the patients with atopic diseases is prepared of a standard water-salt extract of allergen *Dermatophagoides farinae*. The study of

its chemical and immunobiological properties was carried-out. The specific activity was investigated by methods of indirect degranulation of mast cells, IFA, dot immunoblotting. The reduced activity asto IgE and saving of high activity to IgG4 were established.

**Key words:** atopic diseases, degranulation

УДК 616; 57.083.32

РЕСПИРАТОРНАЯ СИМПТОМАТИКА, БРОНХИАЛЬНАЯ ПРОХОДИМОСТЬ И РЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С ВНЕЛЕГОЧНЫМИ АЛЛЕРГОЗАМИ

Э. К. МИНКАИЛОВ,  
К.М.О. МИНКАИЛОВ\*

В последние годы появились сообщения, посвященные факторам, предшествующим развитию бронхиальной астмы (БА) [2–3, 10]. Количество этих факторов с каждым годом увеличивается: наследственная предрасположенность по данным семейного анамнеза и близнецового метода; генетические факторы угрозы возникновения; патология беременности; связь с конституцией; особенности развития болезней, труда, быта; врожденные и приобретенные биологические дефекты и т. д.

Высокий исходный уровень IgE в сыворотке крови является фактором, способствующим развитию БА [6, 8]. Наиболее существенным фактором риска (ФР) развития в последующем БА является ранний перевод грудных детей на искусственное вскармливание, особенно если у кровных родственников новорожденного имеются аллергические заболевания [7, 9].

Врожденная чувствительность гладких мышц бронхов к биологически активным веществам рассматривается как биологический дефект, предшествующий возникновению БА. У практически здоровых лиц, не перенесших в прошлом заболеваний органов дыхания и имеющих гиперреактивность бронхов (ГРБ), в 20% случаев в течение двух лет развиваются симптомы БА [1].

Вследствие важности выявления БА на ранних этапах [10] выделено понятие «латентная астма», когда еще нет явных клинических проявлений, но уже обнаруживается общая и местная сенсibilизация воздухоносных путей. При обследовании общепринятыми методами (аллергические, кожные, назальные ингаляционные пробы, биогенные амины крови) 78 практически здоровых лиц или с внелегочными аллергическими заболеваниями (АЗ) авторам удалось в 43,8% случаев выявить предастму. У 3 из них (3,8%) в течение 1–2 лет наблюдения развились отчетливые приступы БА. Однако «латентная астма» и «предастма» – понятия не идентичные. Предастма – более ранний период болезни. Говоря о ФР БА, интерес представляют данные о повышенной чувствительности к ацетилхолину у детей без клинических признаков БА, но с отягощенной АЗ наследственностью [11].

В ряде сообщений внимание уделяется предшествующим БА состояниям, которые являются базисными процессами развития болезни [9,11]. В работах [3–4, 10] аллергические заболевания кожи и верхних дыхательных путей считаются признаками повышенного риска в формировании гиперчувствительности бронхов и развитию БА. Из 30 больных с атопическим дерматозом, 20 – с экземой, 30 – с вазомоторно-аллергической риносинусопатией, которые себя считали здоровыми по органам дыхания, при тщательном расспросе в 67,5% случаев отмечен приступообразный сухой кашель, дистанционные дыхательные хрипы. Признаки бронхоспазма путем исследования ФВД выявлены у 42,5% больных, положительная ацетилхолиновая проба – у 80,1%.

Больные с АЗ наряду с основными жалобами предъявляют респираторные жалобы, у них же наблюдается и нарушение бронхиальной проходимости (БП). Долгие годы эти больные на свои органы дыхания не жалуются, особого внимания на респираторные симптомы не обращают и узкие специалисты (оториноларингологи, дерматологи). В случае обращения к интернистам, диагноз БА им не ставится, и они долгое время получают неадекватное лечение по поводу бронхита или «простуды». В литературе мало работ, посвященных изучению состояния органов дыхания, бронхиальной проходимости и реактивности бронхов.

**Цель** – изучение респираторных симптомов, проходимости и реактивности бронхов у лиц с АЗ для прогноза развития БА.

Таблица 1

Респираторная симптоматика и показатели бронхиальной проходимости у лиц с АЗ

Симптомы	Группы обследованных					Всего n=417
	машино-строительного завода, n=142	работники завода электрооборудования, n=46	работники пивзавода n=28	городские жители n=97	сельские жители n=65	
Кашель	39 27,5±3,7%	9 19,6±5,9%	7 25,0±8,3%	32 32,9±4,7%	20 30,7±5,8%	110 26,4±2,1%
Частые простуды	47 33,1±3,9%	23 50±7,4%	14 50±9,6%	42 43,3±8,1%	21 32,3±5,8%	147 32,5±2,3%
ХБ и ОП в анамнезе	49 34,5±4,0%	14 30,4±6,8%	13 46,5±9,5%	40 41,2±8,7%	20 30,7±5,8%	136 32,6±2,4%
Сухие хрипы в легких	16 11,2±2,6%	2 4,3±3,0%	3 10,7±6,0%	10 10,3±4,8%	7 10,7±3,7%	38 9,1±1,4%
Нарушение ФВД	21 14,8±2,6%	6 13,2±5,0%	3 10,7±6,0%	15 15,4±4,8%	24 36,9±6,0%	69 16,6±1,6%
Одышка периодическая	25 17,6±3,4%	5 19,9±4,6%	7 25,0±8,3%	17 17,5±6,2%	21 32,3±5,7%	75 17,9±1,8%
Посвистывание в груди	2 5,9±2,0%	3 6,5±3,8%	2 7,1±4,9%	7 7,2±2,6%	2 3,0±2,1%	16 3,8±0,9%
Мокрота	7 19,0±3,3%	7 15,2±5,3%	8 28,6±8,7%	32 32,9±4,7%	14 21,5±5,0%	68 16,3±1,8%

**Материал и методики исследования.** Под наблюдением было 417 больных с АЗ (ринит, крапивница, дерматит экзема и т. д.), (табл. 1). Исследованы аускультативная картина, 36 показателей ФВД, изучена реактивность бронхов с помощью бронходилатационной и бронхострикционной ингаляционных проб, содержание IgE в сыворотке крови, абсолютное количество эозинофилов в крови и в мокроте (при наличии), проводились кожные скарификационные пробы. Бронходилатационную пробу (БДП) проводили с помощью ингаляции сальбутамола и атропина, бронхопровокационную – с помощью метахолина и обзидана.

**Результаты.** Заметные нарушения показателей БП установлены у 59 (14,1) больных, причем, чаще, у жителей сельской местности (в 36,9% случаев). В 64,9% случаев obstructивные нарушения обнаружены у сельских жителей. У 7 человек из 69 больных с исходными изменениями ФВД (11,8%) выявлены резкие их нарушения и, в основном, это были лица, проживающих в горной зоне (18 из 24 человек с исходно резко выраженной obstructивной). Сухие хрипы в легких выслушивались у 38 из 417 человек (9,1%), влажные – у 12 (2,8%). Влажные хрипы в легких выслушивались преимущественно среди жителей горной местности. Среди обследованных различия в проявлении респираторных жалоб не выявлено. В то же время больные с АЗ на промышленных предприятиях жаловались чаще на частые простуды (44,3%). Значительно реже на «частые простуды» жаловались жители сельской зоны (32,3%), что, видимо, связано с более благополучным экологическим фоном и климатическими характеристиками. У этих же лиц в определенном проценте случаев при регистрации показателей БП выявляются их снижение.

В целом в группе больных с АЗ признаки obstructии бронхов определялись чаще, чем у практически здоровых лиц (рис.).

Среди здоровых обследованных признаки obstructии бронхов установлены в 14,4% случаев, но при этом имелись чаще легкие нарушения (11,6%), тогда как у лиц с АЗ obstructия выявлена в 16,6% случаев, а в 6,6% – умеренная и значительная.

Нарушения ФВД чаще наблюдались у лиц в сельской местности (36,9%), и разница между всеми остальными группами риска была существенной (t=3,0; P<0,05). На промышленных

\* Дагестанская государственная медицинская академия, ДНЦ РАМН

предприятиях и среди городских жителей особой разницы в частоте нарушений ФВД не отмечено. Резкие изменения ФВД зарегистрированы только у лиц с ФР в горной зоне. При этом эти лица были достаточно компенсированы, и одышки, адекватной этим изменениям ФВД, у них не было. Не всегда у них при обструкции бронхов выслушивались и сухие хрипы. ХБ и ОП в анамнезе чаще выявлялись среди работников пивоваренного завода и неорганизованного городского населения (46,5% и 41% соответственно), чем в остальных группах обследованных.

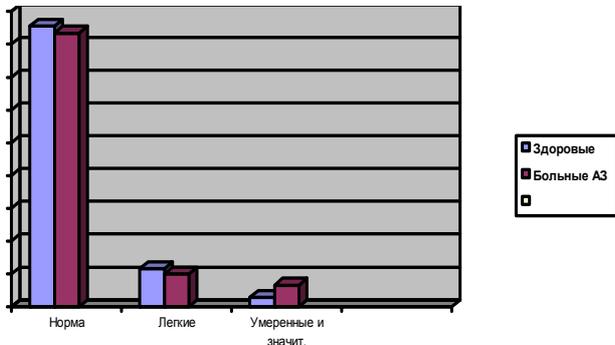


Рис. Изменение бронхиальной проходимости у больных А3 и здоровых, %

Таблица 2

Показатели пикфлоуметрии и пневмотахометрии у лиц с АЗ (данные скрининга)

Группы обследованных	ПТМ вдоха в л/м	ПТМ выдоха в л/м	ПФМ в % к должной
Работники машиностроительного завода N=34	3,4±0,17	4,0±0,20	
Работники завода электронного оборудования N=26	3,7±0,28	3,6±0,22*	
Работники пивоваренного завода N=28	2,8±0,12	3,3±0,13*	
Жители горной зоны N=42	3,43±0,23*	3,9±0,22	79,6±3,7*
Жители низменной зоны N=17	3,04±0,26*	3,6±0,24	77,2±4,4*
Городские жители N=23	3,5±0,29	3,8±0,22	90,3±3,5
Сельские жители N=65	3,34±0,26*	3,8 ±0,24	78,6±3,6*
Здоровые лица N=37	4,3±0,19	4,3±0,19	85,4±3,0

\* – показатели существенно отличались от данных у здоровых лиц (P<0,05).

Показатели БП (пневмотахометрия – ПТМ – выдоха и пикфлоуметрия – ПФМ) снижены у лиц с ФР на заводе электронного оборудования, пивзаводе и среди сельских жителей (табл. 2). Особенно заметна разница между здоровыми (ПФМ: =85,4±3,3%) и лицами с АЗ в сельской местности (78,6±3,6%, P<0,05), особенно в горной зоне (76,6±3,7%; P<0,05). У больных АЗ, живущих в низменной сельской местности, показатели ПФМ были равны 77,2±4,4% и разница между здоровой группой была статистически значимой (P<0,05). Пневмотахометрия вдоха достоверно снижена во всех группах, кроме больных с АЗ, работающих на заводе «Эльтав», а пневмотахометрия выдоха – только среди работников завода «Эльтав» и пивзавода.

Таблица 3

Показатели ФВД (в % к должным) у здоровых, больных с АЗ до и после БДП

Показатель	Здоровые n=20	Больные с АЗ n=20	После БДП n=20	p
ЖЕЛ	89,9±1,5	92,2±2,3	92,6±2,3	0,629
ФЖЕЛ	92,0±1,6	85,8±2,5*	90,45±2,5	0,02
ОФV <sub>1</sub>	92,7±1,9	83,9±2,4*	91,1±2,5	0,000
ПОС	93,2±2,6	89,4±3,2*	96,4±3,8	0,004
МОС <sub>25</sub>	94,7±3,2	81,9±3,6*	93,7±4,6	0,000
МОС <sub>50</sub>	92,6±4,	73,5±4,8*	83,6±5,2	0,002
МОС <sub>75</sub>	91,4±5,5	69,9±6,4*	80,4±6,6	0,002
SpO <sub>2</sub>	97,4±1,1	96,4±0,37	97,29±0,28	0,182
Пульс	87,5±1,5	90,0±2,5	87,5±2,0	0,527

P – разница до и после БДП; \* – разница значима между больными и здоровыми

При анализе ФВД у 20 лиц с АЗ проводили функционально-фармакологические тесты для оценки реактивности бронхов. Все показатели ФВД (табл. 3.) были выше допустимой нижней нормы (80%), но ниже, чем у здоровых лиц. У 13 из 20 больных (65%) компьютерная программа дала нормальное заключение, а у 7 человек (35%) выявлены умеренные нарушения БП.

На фоне БДП с ингаляцией сальбутамола в группе обследованных все показатели, характеризующие БП, имели тенденцию к росту. Прирост ОФV<sub>1</sub> более чем на достоверную цифру (15%) наблюдался у 12 человек (60%), в 4-х случаях проба оказалась условно положительной, а в 4 случаях – отрицательной. Интерес представляют данные о результатах БДП у больных с исходно нормальным заключением компьютерной программы. У 8 из 13 больных (61,5%) проба дала существенный прирост ОФV<sub>1</sub>, у двоих результаты были условно положительными, а у троих – отрицательной. Четверым больным с отрицательными результатами БДП провели ингаляционную пробу с метахолином и обзиданом. Почти у всех провокационная проба дала положительные результаты. В 2-х случаях достоверное снижение ОФV<sub>1</sub> возникло на дозу метахолина 10000 мкг, в одном – 5000 мкг, а в 1-м – на 500 мкг. Обзидановый тест оказался положительным только у 2.

Приводим пример резко положительной пробы с метахолином у «практически здорового» человека по органам дыхания.

Больной К., 35 лет, был обследован во время экспедиционной поездки в горы. Работает зав. складом и в момент обследования никаких жалоб не предъявлял. В анамнезе поливалентная аллергия: непереносимость к цитрусовым, лекарственная аллергия на анальгетики, сезонная хроническая крапивница, которая исчезает на фоне приема антигистаминных препаратов, пневмония, хронический бронхит. Курит до 10 сигарет в день более 10 лет. Отмечает периодический «беспричинный» кашель по утрам, небольшое выделение слизистой мокроты. Мать и брат страдают БА. Аускультативно – везикулярное дыхание. Показатели ФВД: ПФМ – 570 л/м (82% от должной). ПТМвыдоха – 4 л/с, ПТМвдоха – 3,8л/с. После ингаляции 0,1% раствора метахолина в течение 3 минут, у обследуемого появились чувство нехватки воздуха, небольшой кашель, сухие хрипы; ПФМ=420л/м, ПТМ выдоха=3,2л/с. Уменьшение показателей на 20,7% и 20%.

В течение 3 лет последующего диспансерного наблюдения типичные приступы БА хорошо купировались вентолином.

Резюмируя представленные данные, следует подчеркнуть, что у больных АЗ нередко длительное время наблюдаются те или иные респираторные жалобы. Прогностически наиболее ценным, для установления угрозы трансформации АЗ в БА, является кашлевой синдром, который выявляется в 26,4% случаев. Более характерным для латентной астмы является приступообразный, надсадный кашель, особенно ночной. Одышка диагностируется у 17,9% больных, но во всех случаях появления одышки необходимо исключить патологию сердца, другие заболевания органов дыхания и психогенное ее происхождение. В этих случаях огромную помощь при проведении дифференциальной диагностики оказывают функционально-фармакологические пробы.

Нарушение БП также служит серьезным прогностическим признаком и встречается среди больных АЗ в 16,6% случаев. При этом в 6,6% случаев – умеренные и значительные, а в группе здоровых лиц умеренные нарушения наблюдаются всего в 2,6% случаев. У большинства обследованных с АЗ и наличием респираторных признаков наблюдается измененная реактивность бронхов, что указывает на дисфункцию рецепторного аппарата бронхов, контролирующего тонус гладкой мускулатуры бронхов и секрецию секреторных желез. Последнее обстоятельство является важным для прогнозирования трансформации одних АЗ в БА.

**Выводы.** У части больных с АЗ (ринит, крапивница, дерматозы, лекарственная и пищевая аллергии) наблюдаются те или иные респираторные жалобы, объективные и функциональные изменения, отличающие их от группы практически здоровых лиц. Обструкция бронхов и высокая реактивность бронхов являются функциональными маркерами БА. БДП должна быть проведена у всех больных с нормальным заключением компьютерной программы в целях выявления скрытой обструкции бронхов. Целесообразно больных АЗ с респираторными жалобами, изменениями со стороны ФВД, высокой реактивностью бронхов – подвергать ежегодному осмотру специалистами-пульмонологами.

Литература

1. Василевский И.В. и др. Заболеваемость детей и подростков Беларуси болезнями органов дыхания. 12 Нац. конгр. по бол. органов дыхания. – М. – 2002. – С. 397.

2. Гаджимирзаев Г.А. и др. Аллергические риниты у детей и взрослых. – Махачкала: Юпитер, 2002.

3. Лавров О.В. и др. Диспансеризация больных с аллергическим заболеванием кожи и верхних дыхательных путей, как метод первичной профилактики бронхиальной астмы / 1-й нац. конгр. по проф. медицине: Тез. докл. – СПб, 1994. – С. 1.

4. Ревякина В.А. // Педиатрия (прил.). – 2002. – №1. – С. 3–6.

5. Сидоренко И.Д. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы, опасность трансформации / 11-й нац. конгр. по болезням органов дыхания. – М., 2001. – 13 с.

6. Стандартизация легочных, функциональных тестов // Пульмонология (прилож.). – 1993. – С. 92.

7. Ariano R. et al. // J. Investig Allergol Clin Immunol. – 1998. – Vol. 8. – P. 35–41.

8. Burrows B. et al. // N. Engl. J. Med. 1989. – Vol. 320. – P. 271–277.

9. Kuhn C., Sennhauser F. // Pediatr. Pulmonol. – 1995. – Vol. 19. – P. 156–160.

10. Von Mutius E, Sears M.R. // Asthma. – 2003. – Vol. 8. – P. 57–74.

11. Sherrill D.L. et al. // J Allergy Clin Immunol. – 1999. – Vol. 104. – P. 28–36.

RESPIRATORY SYMPTOMATICS, BRONCHIAL PASSABILITY AND BRONCHIAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH EXOPULMONARY ALLERGOSIS

E.K. MINKAILOV, K.M.O. MINKAILOV

Summary

The authors recommend to examine patients having allergosis, respiratory symptomatics, changes in forced external respiration and high bronchial reactivity by specialists in pulmonary annually.

**Key words:** allergosis, respiratory symptomatics

УДК 616.12-008+57.034

НОВАЯ ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

С.Д. БЕЛЯЕВ, А.Л. ЗАССЕЕВА, Л.Г. ХЕТАГУРОВА\*

В последние годы нарастают темпы социальных, экономических, технологических и даже климатических изменений, что требует от человека адекватной адаптации к условиям жизни. В результате изменяется и характер патологии современного человека. Ее характеризуют эпидемии болезней цивилизации, среди которых доминирует патология сердечно-сосудистой системы [1]. Наиболее ярко это проявляется в зонах повышенной милитаризации эмоциональной среды, в частности, на Северном Кавказе [2]. Данные наблюдений за состоянием здоровья производственных коллективов и студентов города Владикавказа свидетельствуют, что количество лиц, успешно адаптирующихся к среде обитания из года в год снижается, а доля лиц с нарушениями здоровья растет [2–3]. Ситуация требует новых научных подходов к делу восстановления здоровья, активной адаптации к новым условиям среды обитания. Одним из таких подходов является изучение временной организации жизненно важных функций с целью доклинического выявления ранних нарушений в состоянии их здоровья и организации хронопрофилактических и хронотерапевтических подходов к лечению. Анализ временной структуры показателей физио- и психофизиологических функций расширяет представления о патологическом десинхронозе – переходном состоянии временной организации физиологических функций от здоровья к болезни, сопровождающем любой патологический процесс [9]. Недостаточность хроноадаптации обуславливает рост заболеваемости населения, в структуре последней немаловажное место занимает нейроциркуляторная дистония (НЦД).

Этиология НЦД до конца не ясна, а клинические формы разнообразны. По современным представлениям, НЦД – полиэтиологическое заболевание, в формировании которого участвует множество факторов: психоэмоциональные перегрузки, физическое перенапряжение, хронические и острые инфекции, интоксикации, а также эндокринный дисбаланс в периоды гормональной перестройки. Важна роль наследственно-конституционального фактора. Наследственная предрасположенность к нарушению регуляторных взаимоотношений ЦНС, эндокринной и иммунной систем на фоне вегетативной дисфункции создает при наличии провоцирующих факторов предпосылки для развития болезни [5, 4]. Пик заболеваемости НЦД приходится на возраст 25–30 лет, чаще болеют женщины. По данным [6], в этом возрастном периоде заболевание начинается или обостряется у 64,6% пациентов.

НЦД ухудшает качество жизни, вызывая ощущение физической «несостоятельности». При средне- и тяжелом течении трудоспособность больных НЦД падает или утрачивается, что является стрессором, усиливающим симпатическую активность и тяжесть заболевания. Больные НЦД являются группой «риска», т.к. в более позднем возрасте у них чаще развивается органическое поражение сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальная гипертензия или ишемическая болезнь сердца [4].

В лечении НЦД перспективным представляется комбинирование не- и медикаментозного методов лечения. Необходимость использования комплексной коррекции ряда заболеваний внутренних органов базируется на клиническом опыте [8, 7].

В единичных исследованиях доказана эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения в терапии больных НЦД [10]. Имеющиеся публикации почти не затрагивают вопросов оптимизации лечения НЦД аппаратами квантовой терапии в режиме биоуправления. Методы биоуправляемой хронофизиотерапии позволяют учитывать индивидуальные биоритмологические особенности и дозировать физиотерапевтическое воздействие путем модуляции его интенсивности синхронно с ритмами кровенаполнения ткани и ростом энергообеспечения ответных реакций [11]. Методика биоуправляемой квантовой физиотерапии в лечении больных НЦД не применялась, мало изучено ее влияние на временную организацию показателей физио- и психофизиологических функций, общую гемодинамику и биоэнергетическое обеспечение. Наибольшее число пациентов с НЦД наблюдается в амбулаторно-поликлиническом звене, им часто не показана госпитализация, что затрудняет контроль эффективности лечения. Для экспресс-оценки эффективности лечения используют метод газоразрядной визуализации (ГРВ), основанный на кирилан-свечении биоматериалов в высокочастотном поле дарсонвалеского генератора. ГРВ дает информацию о состоянии энергоинформационных процессов в биосистемах, что позволяет контролировать эффективность лечебного воздействия [12, 13].

**Цель исследования** – изучение временной организации гемодинамических параметров у больных НЦД в амбулаторно-поликлинических условиях и разработка хронотерапевтического лечения (ХТЛ) нарушений с применением низкоинтенсивного магнитолазерного воздействия в режиме биоуправления.

**Материал и методы исследования.** В рамках научного направления института БМИ «Проведение медико-биологических исследований временной организации физиологических функций, влияющих на здоровье населения», утвержденного РАН, нами проведено амбулаторное хрономедицинское обследование и ХТЛ 84 больных НЦД (9 мужчин, 75 женщин), средний возраст (40,0±2,9) года. При постановке диагноза использовали диагностические критерии [6], которые можно разделить на субъективные симптомы и объективные данные. Среди субъективных симптомов пациенты отмечали (в порядке убывания): боли в области сердца, общую слабость, ощущение «нехватки» воздуха, головные боли (чаще метеозависимые), сердцебиение и «перебои» в работе сердца, чувство подавленности, раздражительности, чувство тревоги, страха, нарушение сна, головокружение, нарушение зрения – «туман» или «мушки» перед глазами. При клиническом осмотре у всех пациентов, порознь или в сочетании, наблюдали: тахикардию (83,3%), яркий красный дермографизм (77,4%), систолический шум (52,4%), выраженную дыхательную аритмию (28,6%), повышение АД (10,7%), тенденцию к артериальной гипотензии (22,6%), бледность и сухость кожи (4,8%), холодные конечности (36,9%), брадикардию (7,1%), блеск глаз и легкий экзофтальм (5,9%), тахипноэ (8,3%), положительные ортостатическую, гипервентиляционную и калиево-обзидановую

\* Отдел новых технологий и восстановительной медицины Института биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и Правительства РСО-Алания, Владикавказ, Россия

пробы (89,3%). Для уточнения анамнеза, анализа жалоб пациентов и их оценки в динамике проводили анкетирование с помощью специально разработанной компьютерной программы.

При обследовании больных НЦД были использованы специальные хрономедицинские методы исследования, включающие ауторитмометрию показателей АД и ЧСС в течение 3 суток через 4-часовые интервалы времени и тестирование по Эстбергу для оценки хронотипа пациента. Обработку ауторитмометрических результатов проводили по компьютерной программе косинор-анализа выявления синусоидальных ритмов с неизвестным периодом по F. Halberg. Оценен спектр биоритмов 7 показателей физиологических функций: систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (АДср.) и пульсовое (АДп) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), аксиллярная температура тела ( $t^{\circ}$ ) и «индивидуальная минута» (ИМ). Проанализированы параметры кривых достоверных синусоидальных ритмов: период, мезор, амплитуда, акрофаза, достоверность.

Инструментальное обследование включало регистрацию ЭКГ («VIZOCARD-12»), эхокардиограммы с доплерографией сердца и сосудов («SonoLine G50»), ГРВ-биоэлектрографию («Корона-ГВ»). В качестве дополнительных критериев диагностики использовали гипервентиляционную пробу и нейропсихологическое исследование: оценка настроения по тесту САН, чувства времени по «ИМ», степени тревожности по Спилбергеру и оценка качества жизни по шкале SF-36.

Путем случайного отбора больные были разделены на 2 сопоставимые группы: 1-я – 42 пациента (7 мужчин, 35 женщин) получали комплексное общепринятое (ОП) лечение, включающее бета-адреноблокаторы в дозе 20–30 мг/с (кроме пациентов со сниженным АД), фитоадаптогены в виде спиртового коктейля (родиола розовая, солодка голая, девясил высокий), седативные средства, витамины группы В и сеансы музыка- и психотерапии; 2-я – 42 пациента (5 мужчин, 37 женщин) получали ХТЛ в меньших суточных дозах, но с учетом установленного хронотипа пациента (больным с утренним хронотипом препараты назначали в утренние часы, с индифферентным и вечерним – в дневное время) и дополнительно магнитолазерную терапию (МЛТ) аппаратом «РИКТА-05» в режиме биоуправления в те же часы. Процедуры аппаратом «РИКТА» проводили по шести зонам: область сердца, проекция каротидного синуса на шее и по 4 зонам в области грудного отдела позвоночника сзади с автоматическим усилением воздействия в периоды вдоха и диастолы сердца при помощи сигналов с датчиков пульса и дыхания, установленных на пациенте. Курс лечения составил 12–15 сеансов биоуправляемой МЛТ в амбулаторных условиях.

Статистический анализ нехронометрических результатов вели методами параметрической и непараметрической статистики с использованием программы MS Excel. При параметрическом методе вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней (m), среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ), критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Динамика спектра достоверных биоритмов показателей сердечно-сосудистой системы больных НЦД в процессе общепринятого и хроно-терапевтического лечения

	Всего		Ультра-дианные		Цирка-дианные		Инфра-дианные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 гр. до лечения	135	45,9	44	32,6	74	54,8	17	12,6
после	149	50,7	25	16,8	92	61,7	32	21,5
2 гр. до лечения	141	48,0	38	27,0	81	57,4	22	15,6
после	188	63,9	24	12,8	145	77,1	19	10,1

Примечание: \* Ритм считается достоверным при  $p=0,9-1,00$ ; 294 – количество анализируемых синусоид.

**Результаты.** Проанализировано 588 индивидуальных ритмов показателей сердечно-сосудистой системы больных НЦД. Выявлено 276 (46,9%) достоверных и 312 (53,1%) недостоверных синусоиды. Хронодиагностический анализ результатов исследования до начала лечения не выявил значимых различий во временной организации жизненно важных показателей между группами больных (табл.1). Количество достоверных биоритмов

составило 45,9–48,0%, т.е. меньше половины всех ритмов больных, что на 12–20% ниже, чем у лиц с успешной адаптацией [2, 14]. Среди достоверных ритмов преобладали циркадианные частоты (54,8–57,4%) с акрофазами в дневное время и минифазами в ночные часы, реже с акрофазами в ночное время и минифазами днем. При этом совпадение акрофаз показателей АД с хронотипом, определяемым по анкете Эстберга, было в 55% случаев.

Результаты индивидуального хроноанализа показали, что у 41,7% всех обследованных отмечалась успешная хроноадаптация физиологических систем: ритмы в большинстве случаев достоверны, синфазны, максимум их активности совпадает с хронотипом пациента. У 17 больных (20,2%) выявлено выраженное уменьшение числа достоверных ритмов, смещение и расширение зон блуждания акрофаз, в отдельных случаях, до 6–8 часов, укорочение до 45–50 с длительности «индивидуальной минуты», что, как известно, свидетельствует о снижении адаптивной емкости или состоянии напряженности адаптивных систем.

Эти отклонения расценены как физиологический десинхроноз. У 32 больных (38,1%) выявлены грубые нарушения временной организации биоритмов основных физиологических функций: большинство ритмов недостоверно, амплитуды их снижены, акрофазы разбросаны по оси времени, часто противофазны, длительность ИМ резко уменьшена (30–35 сек). Данные тестирования по шкале Спилбергера позволили сделать вывод о повышении у больных личностной и реактивной тревоги (до 44,5 и 40,1, соответственно). Эти изменения коррелируют с показателями опросника для оценки качества жизни по шкале SF-36 и теста САН, отражая преобладание тревожных переживаний, психического неблагополучия на фоне снижения настроения и жизненной активности. Совокупность этих признаков, по данным [10, 11], присуща патологическому десинхронозу. Общий процент десинхронозов (физиологических и патологических) у больных НЦД до лечения составил 58,3%, что соответствует аналогичному показателю, полученному при хрономедицинском обследовании практически здоровых лиц соответствующего возраста [2, 14].

Комплексная ОТ (1-я группа) оказала нормализующее влияние на временную организацию изучаемых показателей: число достоверных ритмов возросло на 10% (с 45,9% до 50,7%), преимущественно за счет циркадианных частот; доля ультрадианных ритмов в общем спектре достоверных частот снизилась в 2 раза (с 32,6% до 16,8%), инфрадианных – повысилась с 12,6% до 21,5%; улучшились количественные параметры синусоид, что указывает на повышение уровня временной организации сердечно-сосудистой системы (табл. 1). Заметно уменьшилась зона блуждания акрофаз, на 19% возросло число совпадений акрофаз изучаемых ритмов с хронотипом исследуемого, на 20% (с 18 до 22) выросло число лиц с успешной адаптацией; в 1,55 раза сократилось число лиц с патологическими десинхронозами (табл. 2). Это говорит о позитивных сдвигах в процессе восстановления временной организации гемодинамики, уменьшающих дисрегуляцию в сердечно-сосудистой системе обследуемых.

У больных 2-й группы, получавших дополнительно МЛТ в режиме биоуправления, эффект гармонизации выражен существенно. Количество достоверных ритмов после лечения у них составило 63,9%, то есть почти в 1,3 раза превысило аналогичные показатели больных, получавших ОП. В этой группе больных число лиц с патологическими десинхронозами уменьшилось более чем вдвое. По хронодиагностическим критериям биоуправляемая МЛТ существенно улучшила результаты лечения НЦД.

Таблица 2

Распределение больных НЦД с успешной адаптацией и десинхронозами

Обследуемые группы	Успешная адаптация		Физиологический десинхроноз		Патологический десинхроноз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа (n=42):						
до лечения	18	42,8	9	21,4	15	35,7
после ОП лечения	22	52,4	11	26,2	9	21,4
2-я группа (n=42):						
до лечения	17	40,5	8	19,0	17	40,5
после ХТ лечения	26	61,9	9	21,4	7	16,7

Анализ результатов эхокардиографического исследования в процессе лечения не выявил существенных различий в показате-

лях общей гемодинамики между группами, хотя у всех наблюдалась тенденция к снижению показателей САД и ДАД. Разделив больных каждой группы на 3 подгруппы в соответствии с клиническим типом НЦД, установили достоверные сдвиги показателей АД только у пациентов 2-й группы, получавших дополнительно биоуправляемую МЛТ (табл. 3): при исходно высоких цифрах АД закономерно снижалось, при исходно низких – повышалось до нормы. Результаты согласуются с менее значительной, но достоверной динамикой показателей сердечного выброса крови (СИ). Достоверных сдвигов ОПСС при этом не отмечено. Включение биоуправляемой МЛТ в схему ОТ повышает эффективность технологии по признакам нормализации показателей АД и СИ.

Таблица 3

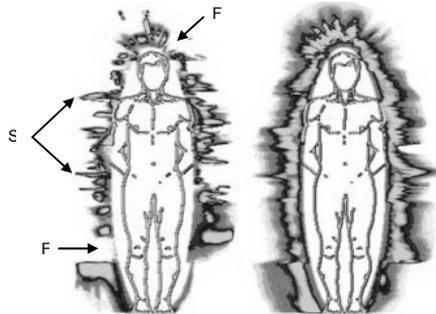
Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у больных 2-й группы

Тип НЦД	САД	ДАД	ЧСС	СИ	ОПСС
Кардиальный до лечения	113,6±2,3	76,5±1,4	75,3±1,7	3,9±0,1	1329±44,2
Кардиальный после лечения	116,2±3,5	77,9±2,1	75,0±2,4	3,8±0,3	1398±67,3
Гипертонический до лечения	141,5±2,4	92,8±2,3	79,8±2,7	4,6±0,2	1437±66,6
Гипертонический после лечения	122,3±2,9*	83,1±1,9*	71,9±2,9*	4,0±0,2*	1358±82,2
Гипотонический до лечения	98,0±3,1	61,2±1,4	65,4±4,2	3,0±0,3	1261±115,4
Гипотонический после лечения	107,4±2,5*	65,5±2,0	73,0±2,3	3,6±0,2*	1189±98,6

Примечание: \* – достоверность различий показателей до и после лечения

Признаки диастолической дисфункции левого желудочка (увеличение максимальной скорости кровотока в систолу предсердий, уменьшение скорости кровотока раннего диастолического наполнения и доплеровского индекса) отмечались у 22 больных (10 из 1-й и 12 из 2-й группы). В процессе лечения эти признаки уменьшились или исчезли у 5 больных из 1-й и у 9 из 2-й группы, что указывает на улучшение процесса активной релаксации левого желудочка. Из всех изученных показателей ГРВ-грамм достоверные изменения были обнаружены только в результате курса комплексной хронотерапии и только при визуальном анализе биоэлектrogramм: у 14 больных восстанавливалась целостность короны излучений, у 6 – выравнивалась длина стримеров, у 8 – уменьшилась фрактальность. Рост общей площади биополя (на 9,9% в среднем) и показателя симметрии (на 5,4%) был недостоверным.

На рис. 1 показана характерная динамика биополя больного НЦД в процессе ХТЛ на примере Д-ва А.Р., 46 лет. В исходном состоянии (А) имеется дефицит свечения и фрактальность ауры на уровне нижних конечностей, сердца и головы. После курса комплексного ХТЛ (Б) общая площадь биополя заметно увеличилась, исчезли участки разрывов, выравнивалась длина стримеров.



Условные обозначения: F – фрактальность; S – стримеры  
Рис. 1. Изменение биоэнергетического поля больного Д-ва, в процессе хронотерапевтического лечения

После курса лечения у 69,0% больных обеих групп отмечено улучшение клинического состояния, но у больных 2-й группы, получавших ХТЛ и МЛТ в режиме биоуправления, эффект был выше: у 16 лиц улучшилось общее самочувствие, у 14 – восстановился сон, у 9 – повысились активность и настроение, у 7 –

исчезли клинические жалобы. Это подтверждалось спадом уровня личностной (с 44,5±1,4 до 40,3±1,0; p<0,05) и реактивной (с 40,1±0,9 до 19,6±0,8; p<0,05) тревоги по тесту Спилберга-6, восстановлением нарушенных функций показателей по шкале SF-36 (с 62,6±2,1 до 88,6±3,0, p<0,05), повышением баллов теста САН («самочувствие» на 3, «активность» на 2, «настроение» на 4 балла). Полученные результаты показывают, что в 1-й группе улучшение состояния у больных отмечалось на 10–12 день, а во 2-й группе – на 6–8 день лечения, причем оно четко коррелировало с положительными сдвигами в структуре биоритмов изучаемых показателей. У лиц 2-й группы лекарственные средства назначали по ХТЛ-методике в меньших дозах: один, реже – 2 раза в сутки и побочных эффектов у них не было. 19% лиц 1-й группы при лечении имели побочные эффекты в виде выраженной брадикардии, аллергической реакции, усиления слабости и т.д.

У 17 больных 2-й и только у 7 больных 1-й группы выявлена положительная динамика на ЭКГ – исчезновение вариабельности зубцов Т, нормализация его амплитуды, уменьшение степени депрессии сегмента ST, что отражает улучшение обменных процессов в миокарде. У 15 лиц (9 из 2-й и 6 из 1-й группы) усилилась толерантность к физической нагрузке, а у 8 (5 и 3, соответственно) – нормализовалась проба с форсированной гипервентиляцией. Индивидуальный хроноанализ ритмов показателей сердечно-сосудистой системы больной Ф-вой А.К., 37 лет, с кардиальным типом НЦД, слабо выраженным вечерним хронотипом, в процессе комплексной ХТЛ, включающей биоуправляемую МЛТ, показал (рис. 2), что до лечения ритмы были инфрадианными с периодами 28–40 часов, и только ритм ЧСС – достоверным (p=0,941). Его акрофаза пришлась на ночь (3 час. 49 мин).

Показатели ритма	САД	ДАД	ЧСС
	До лечения		
Мезор	125,549	88,432	88,154
Период	29,621	28,421	40,602
Акрофаза	15 ч. 04 мин	13 ч. 47 мин	3 ч. 49 мин
Амплитуда	4,804	1,698	15,479
Достоверность	0,453	0,134	0,941
	После лечения		
Мезор	117,654	78,308	76,537
Период	20,410	20,382	24,246
Акрофаза	19 ч. 02 мин	17 ч. 25 мин	16 ч. 44 мин
Амплитуда	9,178	11,531	12,204
Достоверность	0,909	0,964	0,999

Примечание: ритм считается достоверным при P=0,9–1,00

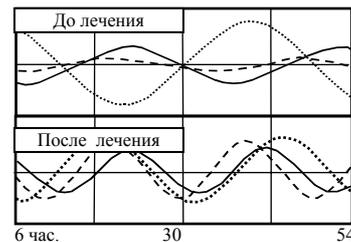


Рис. 2. Изменения биоритмов показателей гемодинамики больной Ф-вой, до и после ХТ-лечения

После ХТЛ ритмы показателей сердечно-сосудистой системы стали циркадианными, достоверными, синфазными; ранее сниженная амплитуда ритмов АД увеличилась, мезоры снизились. Ритм ЧСС изменил положение акрофазы с 3 часов 49 мин на 16 час.44 мин., что приблизило его к слабо выраженному вечернему хронотипу обследуемой. Отмечен рост амплитуды зубца Т электрокардиограммы и исчезновение признаков диастолической дисфункции левого желудочка. Эти сдвиги в купе со улучшением субъективного состояния больной (исчезновение одышки, головных болей и болей в области сердца, улучшение самочувствия, настроения, сна) говорят о высокой эффективности комплексного ХТЛ, включающего биоуправляемую МЛТ.

**Выводы.** Временная организация физиологических функций у больных НЦД – жителей Северной Осетии – характеризуется снижением числа достоверных биоритмов показателей сердечно-сосудистой системы и высоким процентом десинхронизов. Лекарственное ХТЛ в сочетании с сеансами биоуправляемой

МЛТ при НЦД рекомендуем назначать индивидуально с учетом акрофаз ритмов АД или хронотипа пациентов. ХТЛ нормализует мезоры ритмов АД и спектр частот временной организации сердечно-сосудистой системы у больных НЦД с гипер- и гипотензивными типами клинического течения. Биоуправляемая МЛТ на основе ХТЛ в амбулаторно-поликлинических условиях повышает эффективность лечения НЦД и его экономичность.

### Литература

1. Александрова Р.А. и др. Результаты и перспективы применения ГРВ-графии в клинической практике: Тез. докл. конф. «Системный подход к вопросам анализа и управления биологическими объектами». – М., 2000. – С.65–66.
2. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2000. – 243 с.
3. Беляев С.Д. и др. // Клиническая медицина. – 2003. – №11. – С. 45.
4. Загускин С.Л., Загускина С.С. Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия. – М.: Квантовая Медицина. – 2005. – 216 с.
5. Коротков К.Г., Попечителей Е.Г. // Мед.техника. – 2002. – №1. – С.21–25.
6. Комаров Ф.И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
7. Маколкин В.И. и др. Нейроциркуляторная дистония. – Чебоксары. – 1995. – 248 с.
8. Маколкин В. И., Аббакумов С. А. // Клиническая медицина. – 1996. – №3. – С.22–24.
9. Хадарцев А.А. и др. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем. – 2003. – 171 с.
10. Хетагурова Л.Г. Патологический десинхонизм – форма дизрегуляторной патологии: Тез. докл. III росс. конгр. по патофизиологии «Дизрегуляторная патология органов и систем». – М., 2004. – С.174.
11. Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья. – Владикавказ: ПРОЕКТ-ПРЕСС, 2000. – 175 с.
12. Хетагурова Л.Г. и др. Хронопатология: Экспериментальные и клинические аспекты. – М.: Наука, 2004. – С.205–267.
13. Akely В.Н. // Circ. – 1987. – Vol.53. – № 5. – P. 749–751.
14. L.G.Khetagurova, et.al. // Chronopathology. – Vol.II. Vladikavkaz. – 2004. – 255 p.

A NEW CHRONOTHERAPEUTICAL TECHNOLOGY FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY ASTHENIA

S.D. BELYAEV, A.L. ZASSEVA, L.G. KHETAGUROVA

### Summary

The authors performed chronodiagnosis of 84 patients with neurocirculatory asthenia (NCA) on cardiohaemodynamic and neuropsychic indexes with analysis of parameters and reliability of biorhythms of arterial pressure, cardiac beat, frequency, dopplercardiometry of heart and vessels, body temperature, duration of «individual minute». Use of biocontrolled magneto-laser chronotherapy of patients with NCA in view of the time organization of physiological functions and clinical type of NCA in the concrete patient under out-patient - polyclinic conditions raises efficiency of course treatment and its profitability in connection with reduction of daily doses of preparations and reduction of terms of treatment.

**Key words:** neurocirculatory asthenia, chronotherapy

УДК: 611. 623. 018. 72. 053

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК В БУЛЬБОУРЕТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗАХ ЧЕЛОВЕКА

Т.В. БОРОНИХИНА\*

Клетки диффузной эндокринной системы (ДЭС) имеются в органах, развивающихся из уrogenитального синуса (простата, уретра, мочевого пузыря, переходная зона прямой кишки, барто-

линовы железы). Имеются общие закономерности локализации и гормонального профиля эндокриноцитов [3, 5–7]. Специального исследования эндокринных клеток в составе бульбоуретрального желез (БУЖ), также производных уrogenитального синуса, в литературе не обнаружено. Принято рассматривать клетки ДЭС в качестве локальных регуляторов функционирования органа и его эпителиального компонента. Известна высокая зависимость паренхимы БУЖ от андрогенов [9], но возрастные колебания уровня циркулирующих мужских гормонов вызывают изменения морфо-функционального состояния желез [1], что может повысить степень востребования эндокринных клеток, индуцируя изменения их числа и характера распределения в органе.

**Цель работы** – изучить количество и локализацию эндокринных клеток в БУЖ мужчин различного возраста.

**Материал и методы исследования.** БУЖ извлекали у мужчин, умерших в возрасте от грудного периода жизни до 90 лет вследствие заболеваний, не связанных с патологией органов полости таза, или погибших от случайных причин (всего 40 случаев). Причину смерти устанавливали по заключению судебно-медицинской экспертизы. Материал группировали в соответствии с общепринятой возрастной периодизацией жизни человека. В каждой возрастной группе исследовали не менее 3 случаев. Учитывая, что снижение уровня половых гормонов и коррелирующие с ним изменения репродуктивной функции у мужчин приобретают выраженный характер после 45 лет [4], во втором периоде зрелого возраста. Случаи, относящиеся к возрасту 36–45 лет и 46–60 лет, анализировали отдельно. Т.к. у 35–40-летних мужчин предстательная железа может обнаруживать признаки доброкачественной гиперплазии [8], при вскрытии лиц старше 36 лет проводили макроскопическое исследование простаты для выявления в ней узловых изменений. В результате случаи в 36–60 лет с наличием или отсутствием гиперплазии простаты исследовали отдельно. У всех мужчин пожилого (61–74 года) и старческого (75–90 лет) возрастов были обнаружены узловые изменения в простате, поэтому необходимости в таком подразделении в данных группах не возникло. Железы фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Для обнаружения эндокринных клеток ставили иммуногистохимическую реакцию с использованием моноклональных антител (Dako Cytomation, Германия) к хромогранину А. Срезы инкубировали с антителами (разведение 1:50) 30 минут при комнатной температуре. Продукты реакции выявляли с помощью детекционной системы LSAB (Dako Cytomation, Германия) на базе биотин-стрептовидинового комплекса и пероксидазы. В качестве красителя применяли диаминобензидин. Ставили позитивные и негативные контроли. Срезы докрашивали гематоксилином и заключали в балъзам.

Количественный анализ эндокриноцитов в срезах желез вели при увеличении 16×40 светового микроскопа. В концевых отделах БУЖ, в однослойном эпителии внутридольковых протоков, в многослойном эпителии междольковых протоков и синусов просчитывали по 1000 эпителиальных клеток и определяли в них процентное содержание хромогранин-позитивных клеток (ХПК). Статобработку вели при помощи пакета программ для ПК. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

**Результаты исследования.** ХПК были обнаружены в составе БУЖ мужчин всех исследованных возрастных групп (табл.). Наибольшее их количество обнаруживалось в протоковом эпителии, в концевых отделах ХПК встречались реже и чаще в участках, расположенных ближе к выводному протоку. Как протоковые, так и ацинарные ХПК обладали сходной морфологией, встречались клетки треугольной, грушевидной, овальной формы. Продукт реакции распределялся в цитоплазме равномерно или в её базальной части. Интенсивность окрашивания ХПК менялась: наряду с заполненными гранулами гиперхромными клетками имелись слабо окрашенные частично дегранулированные формы. Обнаруживали клетки закрытого и открытого типов.

Обнаружена возрастная динамика количества ХПК в БУЖ (табл.). В грудном возрасте (10 дней–1год) незначительное их число определялось только в многослойном эпителии междольковых протоков и синусов, а в составе железистых долек эндокриноциты отсутствовали. В раннем детском возрасте и в первом периоде детства (1–7 лет) эндокринные клетки в многослойном эпителии протоков возрастали в количестве, а также обнаруживались в однослойном эпителии внутридольковых протоков и в составе концевых секреторных отделов. Число клеток в эпителии крупных и малых протоков было одинаковым, в секреторных

\* 103009, Москва, ул. Моховая, д.11, стр. 10, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

отделах их присутствие было несколько меньшим. Во втором периоде детского возраста (8–12 лет) характер распределения эндокринных клеток и их численность не менялись. В подростковом возрасте (13–16 лет) число эндокринных клеток во всех отделах резко снижалось, они определялись чаще в многослойном эпителии междольковых протоков и синусов, в меньшем количестве – в однослойном протоковом эпителии, и в минимальном числе – в составе секреторных отделов. Такой характер распределения эндокриноцитов и их численность сохранялись в 17–21 лет, 22–35 лет и до 45 лет. У мужчин в возрасте 46–60 лет зарегистрировано значительное увеличение эндокринных клеток в однослойном эпителии внутридольковых протоков и в составе секреторных отделов. Число клеток в многослойном эпителии крупных протоков оставалось неизменным.

Таблица

Содержание (%) эндокринных клеток в концевых секреторных отделах (КСО), в однослойном эпителии внутридольковых протоков (ОЭП) и многослойном эпителии междольковых протоков (МЭП) БУЖ мужчин разного возраста (M ± m)

Возрастные группы	КСО	ОЭП	МЭП
Грудной возраст (11 дней–1 год)	-	-	0,67± 0,12
Раннее детство (1–3 года) и I-й период детства (4–7 лет)	1,94±0,08	3,66±0,19	3,17±0,23*
II-й период детства (8–12 лет)	1,93±0,09	3,33±0,19	2,90±0,11
Подростковый возраст (13–16 лет)	0,40±0,10*	1,12±0,11*	1,53±0,07*
Юношеский возраст (17–21 лет)	0,26±0,12	1,00±0,09	1,49±0,08
I-й период зрелости (22–35 лет)	0,23±0,09	0,92±0,12	1,38±0,09
II-й период зрелости (36–45 лет)**	0,27±0,12	1,00±0,11	1,42±0,10
III-й период зрелости (46–60 лет)**	3,06±0,09*	3,44±0,11*	1,57±0,03
Пожилый возраст (61–74 лет)	3,50±0,11*	5,22±0,29*	1,23±0,08*
Старческий возраст (75–90 лет)	3,56±0,14	2,00±0,19*	1,27±0,03

\* – Различия с предыдущей возрастной группой достоверны с вероятностью не менее 95%. \*\* – Приведены данные для мужчин, не имевших узловых изменений в простате

В возрасте 61–74 года в многослойном эпителии крупных протоков количество эндокриноцитов уменьшалось, а в однослойном протоковом эпителии и в секреторных отделах продолжало расти. В 75–90 лет содержание ХПК в многослойном протоковом эпителии не менялось, в однослойном эпителии внутридольковых протоков – значительно снижалось, в секреторных отделах – оставалось неизменно высоким. В 36–60 лет у мужчин с доброкачественной гиперплазией простаты количество эндокриноцитов в БУЖ в двух случаях было большим, в одном – меньшим в сравнении с показателями у мужчин того же возраста, но без признаков узловых изменений в предстательной железе, а в 5 случаях различий обнаружено не было.

**Анализ.** Для идентификации клеток ДЭС использовали моноклональные антитела к хромогранину А – гликопротеину секреторных гранул эндокриноцитов, продуцирующих пептидные гормоны и биогенные амины. Хромогранин А считается одним из специфических маркеров нормальных и неопластических клеток ДЭС [2]. Результаты, обнаружившие ХПК в железах мужчин всех возрастных групп, свидетельствуют, что аналогично другим органам, развивающимся из уrogenитального синуса [3, 5–8], БУЖ обладают собственным инкреторным аппаратом, участвующим в регуляции локальных биологических процессов. Премущественное расположение ХПК в эпителии выводных протоков БУЖ у мужчин всех исследованных возрастных групп

аналогично топографии эндокриноцитов, описаной в простате и в бартолиновых железах, гомологах БУЖ в женском организме. Степень гранулированности цитоплазмы ХПК может свидетельствовать, по аналогии с эндокриноцитами других органов, об асинхронном характере их функционирования [2]. Обнаружение клеток закрытого и открытого типов предполагает помимо паракринного эффекта клеток ДЭС возможность выделения ими гормонов в секреторный продукт [2, 5]. Лиоменальная секреция гормонов показана для эндокриноцитов простаты, что обеспечивает наличие выделяемых железой регуляторных пептидов в семенной жидкости [5]. Обнаруженные в БУЖ эндокриноциты открытого типа участвуют в гомеостазировании плазмы эякулята.

Количество и особенности распределения эндокринных элементов в БУЖ изменяются с возрастом. Выявленная динамика может быть проявлением различной степени вовлечения локальных регуляторов в поддержание структурно-функционального статуса желез. В грудном возрасте, малое число эндокринных клеток в БУЖ свидетельствует о незначительном участии местных гормонов в жизнедеятельности органов. Отсутствие необходимости в паракринных регуляторах обусловлено высоким уровнем циркулирующих андрогенов, обеспеченным неонатальной генерацией тестикулярных гландулоцитов и «инфантильным выбросом» тестостерона в первый год жизни [4]. Наличие эндокриноцитов в крупных протоках и отсутствие в железистых дольках позволяют допустить локализацию их стволовых элементов в составе многослойного эпителия междольковых протоков и синусов. Аналогичное распределение клеток ДЭС в простате детей первого года жизни послужило основанием для предположения о нахождении предшественников эндокриноцитов в эпителии протоков периуретральной области железы [3, 8].

Рост числа эндокринных клеток в БУЖ в 1–7 лет связано с их участием в регуляции роста и морфогенеза желез, имеющим место в этот возрастной период [1]. На фоне отсутствия инкреторной активности семенника и резкого падения уровня андрогенов в крови [4], увеличение инкреторных клеток в паренхиме БУЖ представляется механизмом компенсации со стороны паракринной системы на снижение активности тестикулярной регуляции. Появление эндокриноцитов в эпителии мелких протоков и в секреторных отделах, чаще в тех, что расположены рядом с протоками, может быть свидетельством перемещения эндокринных элементов по мере пролиферации и дифференцировки, из многослойного эпителия крупных протоков в железистые дольки. Расселение эндокринных элементов простаты из периуретральной области вглубь долек происходит аналогично [8].

Во втором периоде детства (8–12 лет) БУЖ претерпевают морфологические и функциональные изменения, связанные с началом полового созревания [1]. Большое число эндокринных клеток на фоне повышающегося уровня андрогенов в крови можно расценить как свидетельство взаимных усилий локальной и системной регуляции в инициации и поддержании структурно-функциональных перестроек желез в репубертатный период. Эндокринные клетки простаты увеличиваются в количестве в этом возрасте [3], что объясняется участием местных гормонов в процессе становления функциональной зрелости органа.

Резкое уменьшение численности эндокринных клеток БУЖ в подростковом возрасте (13–16 лет), и незначительное их присутствие в юношеском (17–21 год) и зрелом (22–45 лет) возрастных периодах можно расценивать как снижение востребования локальной регуляции при нарастании влияния циркулирующих андрогенов, а также как косвенное подтверждение высокой зависимости эпителия БУЖ от половых стероидов, не требующей дополнительного участия иных гормональных факторов. Увеличение количества эндокринных элементов в БУЖ мужчин после 45 лет и старше на фоне прогрессивного снижения уровня андрогенизации организма [4] является показателем вновь возрастающей значимости паракринных регуляторов при ослаблении контроля со стороны циркулирующих гормонов. Имеются сведения о большем присутствии эндокриноцитов в простате у мужчин пожилого и старческого возрастов [3]. Зарегистрированный рост количества эндокринных клеток в паренхиме БУЖ уже во втором периоде зрелости может быть косвенным свидетельством более раннего начала инволютивных изменений в этих железах.

Рост числа эндокриноцитов в протоках и концевых отделах рассматриваем как результат активной репродукции, дифференцировки и перемещения эндокринных клеток из камбиальных зон внутрь долек. Снижение числа ХПК, имеющееся в многослойном

эпителии протоков в 61–74 года и в однослойном эпителии протоков в 75–90 лет, может быть следствием истощения пролиферативных потенциалов и качественных перестроек инкреторного аппарата БУЖ: исчезновения эндокриноцитов определенного типа по аналогии с простатой, где описано отсутствие соматостатинпродуцирующих клеток у мужчин старческого возраста [3].

Постнатальная динамика числа эндокриноцитов в БУЖ сходна с возрастными изменениями численности клеток ДЭС в простате и является закономерностью для органов, производных уrogenитального синуса, подтверждающей их общий эндокринный статус. Различия в численности ХПК у мужчин второго периода зрелости с признаками доброкачественной гиперплазии простаты, по сравнению с показателями у мужчин без признаков аденомы в предстательной железе, говорит о вариабельности ответа эндокриноцитов БУЖ на изменения, происходящие в соседнем органе. Число эндокринных клеток в аденоматозных узлах может расти, уменьшаться либо оставаться неизменным по сравнению с непораженными участками предстательной железы [3, 8]. Учитывая, что клетки ДЭС органов способны к взаимодействиям и взаимовлияниям [2], представляется, что различия в числе эндокриноцитов в БУЖ при развитии доброкачественной гиперплазии в простате являются реакцией инкреторного аппарата одной железы репродуктивного тракта на перестройки инкреторного аппарата другой. Раз признаки гиперплазии простаты определяли по наличию аденоматозных узлов, а микроскопического исследования опухоли не проводили, выявить точные корреляции между числом эндокринных клеток в простате и в БУЖ не возможно. Однозначное увеличение ХПК в БУЖ мужчин пожилого и старческого возраста при наличии у них доброкачественной гиперплазии простаты может быть следствием сдвига в эндокринном статусе мужчин, что проявляется падением уровня циркулирующих андрогенов и возрастанием эстрогенизации организма [4]. Усиление роли локальных регуляторов игнорирует вариации межорганных эндокринных взаимодействий.

**Заключение.** БУЖ человека обладают собственной локальной эндокринной системой, численность клеток которой изменяется с возрастом и при развитии доброкачественной гиперплазии в предстательной железе.

#### Литература

1. *Боронихина Т.В., Яцковский А.Н.* // Омский научный вестник. – 2004. – Прил. к №26. – С. 43–45.
2. *Кветной И. М., Южаков В. В.* // Руководство по гистологии. – СПб, 2001. – Т. 2. – С. 509–535.
3. *Серезин Б.С.* Апудоциты, апудомы и эндокринноклеточные раки предстательной железы, молочных желез и матки: Дис... докт. мед. наук. – СПб, 1993.
4. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. – М., 1989.
5. *DiSanti Agnese P.A.* // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1986. – Vol. 110, № 5. – P. 412–415.
6. *Fetissov F. et al.* // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1987. – Vol. 111, № 9. – P. 836–840.
7. *Fetissov F. et al.* // Virchows Arch. Biol. Cell Pathol. – 1989. – Vol. 57, № 2. – P. 117–121.
8. *Islam M.A. et al.* // Eur. Urol. – 2002. – Vol. 42, № 2. – P. 79–83.
9. *Pedron P. et al.* // Prog. Urol. – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 563–569.

AGE-RELATED CHANGES IN THE NUMBER OF ENDOCRINE CELLS OF HUMAN BULBOURETHRAL GLANDS

T.V. BORONIKHINA

#### Summary

Localization and number of endocrine cells of the bulbourethral glands in different life periods of men have been studied using chromogranin A immunohistochemistry. The age-related dynamics of the number of chromogranin-positive cells in the bulbourethral glands has been revealed. The correlation between these changes and the postnatal fluctuations in blood androgen levels is discussed. The incretory apparatus of the bulbourethral glands in men of the second maturity period has been shown to respond differently to the development of benign prostatic hyperplasia

**Key words:** bulbourethral glands, endocrinocytes

УДК 616.356

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗИСТОГО АППАРАТА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ НАЛИЧИИ У НЕГО БРЫЖЕЙКИ.

М.К. АЛЛАХВЕРДИЕВ, Д.Б. НИКИТЮК, В.Б. ШАДЛИНСКИЙ\*

«Блуждающая» форма желчного пузыря (ЖП) встречается относительно редко [5]. Особенности строения стенки этого органа до сих пор остаются не исследованы. При таком топографо-анатомическом варианте строения ЖП имеет брыжейку, что определяет относительную подвижность этого органа, возможность его смещения. Этот вариант строения ввиду возможности перекрута брыжейки, последующих ишемии и некроза является основанием для выполнения холецистэктомии даже в том случае, когда подобных осложнений и нет [2]. Морфо-функциональное состояние железистого и лимфоидного аппарата стенки органа представляет теоретико-биологический и клинический интерес, обусловленный динамичностью, функциональной лабильностью этих важнейших анатомических образований, реагирующих [7] на любые внешние и внутренние воздействия. Поэтому морфо-функциональный статус железистых и лимфоидных структур ЖП может быть индикатором, отражая состояние стенки органа.

**Цель** – изучение структурно-функциональных параметров желез и лимфоидных образований «блуждающего» ЖП.

**Материал и методы.** Методами макро-микроскопии, гистологического и гистохимического исследования были изучены железы и лимфоидные образования ЖП, удаленного в Факультетской хирургической клинике им. Н.Н.Бурденко (Москва) при наличии у этого органа брыжейки длиной 3–7см. Во всех случаях ЖП не содержал конкрементов, без признаков патологии. Возраст больных (4 наблюдения) – от 32 до 49 лет. Группой сравнения (нормативной группой) служил фактический материал, полученный от трупов людей того же возраста, при отсутствии патологических изменений со стороны пищеварительной системы, органов иммунной системы и при наличии классического топографо-анатомического варианта образования внепеченочных желчевыводящих путей. Методом макро-микроскопии железы исследовались после их селективной окраски метиленовым синим по [8]. Поперечные гистологические срезы стенки ЖП в его проксимальной трети (область дна), средней трети (область тела) и дистальной трети (шейка), толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизону, азур-2-эозином, по Браше, по Вейгерту, по Гримелиусу, по Крейбергу, выполнялась ШИК-реакция. Морфологическая обработка данных велась на персональной ЭВМ типа 486SX33 с помощью пакета программ «Морфолог», работающего в среде Windows.

**Результаты исследования.** На уровне макроскопических наблюдений определяется изменение топографии желез ЖП при его «блуждающей» форме. В отличие от контроля, при этом топографо-анатомическом варианте органа исчезает типичное расположение желез в виде продольных рядов. При наличии брыжейки ЖП железы располагаются одиночно, группами по две-три железы; имеются участки слизистой оболочки, лишенные желез («безжелезистые поля»). Появление таких полей отражает атрофические процессы, идущие в стенках этого органа, на вероятность появления которых указывают клиницисты [2]. При блуждающем ЖП упрощается форма желез его стенки (табл. 1), что выражается в росте доли желез с одним-двумя начальными отделами (в 1,57 раза,  $p < 0.05$  и в 1,07 раза,  $p > 0.05$ , соответственно), в уменьшении процентного содержания желез, образованных тремя начальными отделами (в 2,94 раза,  $p < 0.05$ ) и полным отсутствием желез с 4 и более начальными отделами. По ходу общего выводного протока желез при блуждающем ЖП почти постоянно имеются кистозные ампулообразные расширения, боковые лакуны (выпячивания) его стенки. По мнению [4], подобные изменения протоков малых желез слизистой оболочки полых внутренних органов могут приводить к застою секрета, его инфицированию со стороны полости органа, к проникновению вглубь органной стенки, т.е. во внутреннюю среду организма чужеродного антигенного материала. Такая возможность усиливается при ослаблении секреторной активности железистого аппарата, когда чужеродные антигены, включая и бактериальные,

\* Факультетская хирургическая клиника им. Н.Н.Бурденко (Москва)

не вымываются секретом железа. Признаки такой «морфологической» регрессии железистого аппарата и были выявлены.

Таблица 1

Строение желез в стенках «блуждающего» ЖП ( $X \pm S x$ ; min – max)

	n	Число желез с количеством начальных отделов (у одной железы), %:			
		Один	Два	Три	Четыре
Блуждающий ЖП	4	64,5±3,4 60-72	30,2±1,1 25-34	5,3±1,9 0-7	-
Группа сравнения	5	41,0±4,3 30-50	28,3±2,6 20-32	15,6±3,2 7-22	15,1±3,2 7-22

Примечание: n – число наблюдений; прочерк (-) означает отсутствие или единичную встречаемость признака.

Выявлено уменьшение общего числа и плотности расположения желез при «блуждающей» форме ЖП (табл. 2). При этом варианте строения общее число желез в области дна в 1,91 раза меньше ( $p < 0.05$ ), в области тела – в 1,51 раза меньше ( $p < 0.05$ ), в области шейки – в 1,70 раза меньше ( $p < 0.05$ ), у органа в целом – в 1,68 раза меньше ( $p < 0.05$ ), чем у группы сравнения. Плотность расположения желез (их число на площади 0,2 см<sup>2</sup> органа) при блуждающем ЖП также менее контрольных данных в 1,40–1,72 раза; наряду с этим идет уменьшение их линейных и планиметрических размеров (табл. 3). Длина начального отдела желез ЖП при наличии у него брыжейки в 1,24–1,32 раза меньше, ширина – в 1,25–1,54 раза меньше контрольных показателей ( $p < 0.05$ ).

Уменьшается толщина начального отдела желез, определяемая микроскопическими методами: в области дна этого органа она при «блуждающем» ЖП в 1,39 раза меньше, тела – в 1,42 раза меньше ( $p < 0.05$ ), шейки – в 1,62 раза меньше ( $p < 0.05$ ) контроля. Снижение линейных размеров начального отдела желез идет с уменьшением их площади на срезе в 1,45–1,53 раза,  $p < 0.05$ . Эти изменения вызваны уменьшением доли паренхимы в составе начального отдела и числа начальных частей у желез.

При «блуждающем» ЖП в слизистой оболочке этого органа уменьшается «масса» лимфоидной ткани, что выражается в снижении линейных размеров и площади лимфоидного узелка. Морфометрический анализ показал, что при «блуждающем» ЖП большой диаметр лимфоидного узелка в 1,35 раза, малый диаметр – в 1,38 раза, а площадь лимфоидного узелка на срезе – в 1,61 раза меньше ( $p < 0.05$ ) нормативов. Несмотря на отсутствие статистической достоверности этих различий, они указывают на отчетливую тенденцию. При «блуждающем» ЖП уменьшается общее число клеток лимфоидного ряда, входящих в состав диффузной лимфоидной ткани и лимфоидных узелков этого органа. На площади 1 мм<sup>2</sup> слизистой оболочки «блуждающего» ЖП в составе диффузной лимфоидной ткани насчитывается от 10 до 16 (13,03±1,6) клеток лимфоидного ряда, что в 1,99 раза меньше ( $p < 0.05$ ) норматива. Значение этого показателя применительно к лимфоидному узелку при «блуждающем» ЖП (18,04±1,1; 16–22 клетки) также в 1,65 раза меньше ( $p < 0.05$ ) норматива. При блуждающем ЖП меняются межклеточные взаимоотношения, типичные для контроля. В составе диффузной лимфоидной ткани и в лимфоидных узелках в контроле выявляются средние и малые лимфоциты, ориентированные в виде рядов (цепочек); определяются макрофагально-лимфоцитарные «островки», представляющие собой лимфоциты, в окружении которых находятся макрофаг, и плазмоцитарно-лимфоцитарные комплексы (плазмоциты в окружении малых и средних лимфоцитов). Подобные межклеточные ассоциации, по [6], могут иметь значение в передаче информации, необходимой для иммунного ответа. Такие межклеточные кооперативные ассоциации при блуждающем ЖП редки.

В случаях наличия у ЖП брыжейки изменяется по сравнению с контролем и процентное количество клеток лимфоидного ряда. При блуждающем ЖП в составе диффузной лимфоидной

ткани процентное число малых лимфоцитов в 3,27 раза меньше, а у лимфоидных узелков – в 1,23 раза меньше ( $p < 0.05$ ), по отношению к нормативу. В диффузной лимфоидной ткани и в составе лимфоидных узелков существенно снижается количество бластных форм клеток лимфоидного ряда, клеток с признаками митоза, что отражает уменьшение активности лимфоцитопролиферативных процессов. Напротив, вне зависимости от морфогенетической стадии лимфоидной ткани возрастает относительно контроля уровень макрофагов.

Таблица 2

Количество и плотность расположения желез «блуждающего» ЖП ( $X \pm S x$ ; min – max)

	n	Отдел желчного пузыря			
		область дна	область тела	область шейки	Орган в целом
Число желез - блуждающий ЖП	4	22,0±2,2 16-24	34,5±4,2 25-40	47,2±6,7 27-51	103,7±9,3 75-112
- группа сравнения	12	42,0±1,8 33-53	52,0±2,4 36-62	80,3±5,2 38-95	174,3±15,7 120-274
Плотность расположения желез - блуждающий ЖП	4	1,0±0,3 0,0-2,0	1,0±0,3 0,5-2,0	1,1±0,3 0,5-2	1,1±0,3 0,5-2
- группа сравнения	12	1,4±0,2 1-3	1,5±0,2 1-3	1,9±0,2 1-3	1,6±0,2 1-3

Таблица 3

Показатели желез «блуждающего» ЖП ( $X \pm S x$ ; min – max)

	n	Отдел желчного пузыря			
		область дна	область тела	область шейки	орган в целом
Длина начального отдела (мм) - блуждающий ЖП	4	0,19±0,03 0,09-0,21	0,17±0,03 0,08-0,20	0,15±0,03 0,07-0,19	0,17±0,03 0,08-0,20
- группа сравнения	12	0,25±0,03 0,10-0,45	0,21±0,03 0,09-0,38	0,19±0,02 0,08-0,27	0,22±0,03 0,08-0,47
Ширина начального отдела (мм) - блуждающий ЖП	4	0,17±0,04 0,07-0,20	0,16±0,04 0,07-0,20	0,11±0,04 0,05-0,18	0,15±0,04 0,07-0,19
- группа сравнения	12	0,23±0,03 0,08-0,38	0,20±0,03 0,08-0,30	0,17±0,02 0,07-0,25	0,20±0,03 0,08-0,37
Толщина начального отдела (мкм) - блуждающий ЖП	4	80,4±9,8 60,2-95,3	74,3±8,9 58,3-89,3	64,5±7,0 50,3-75,3	73,06±7,8 57,4-85,0
- группа сравнения	12	112,4±17,0 64,2-125,0	105,5±15,1 46,2-100,1	104,35±16,8 47,11-107,1	107,42±16,9 64,2-124,0
Площадь начального отдела на срезе (мм <sup>2</sup> ×10 <sup>-4</sup> ) - блуждающий ЖП	4	122,1±14,0 54,3-140,2	110,3±12,9 47,8-125,3	100,0±12,0 30,05-125,3	110,66±7,1 50,0-125,3
- группа сравнения	4	178,0±25,0 55,65-00,8	162,0±22,0 55,64-174	153,0±22,2 45,0-174,0	164,35±22,1 53,0-180,0
Число начальных частей на срезе начального отдела - блуждающий ЖП	4	22,0±4,4 18-24	18,3±3,9 16-30	14,6±3,1 11-22	18,3±2,2 16-24
- группа сравнения	4	34,0±3,3 28-40	30,0±3,1 19-37	27,5±3,9 15-36	30,5±5,3 18-41
Процентное содержание паренхимы на срезе начального отдела (в %) - блуждающий ЖП	4	60,2±3,3 54,2-66,2	69,1±3,3 54,2-66,2	50,2±3,3 50,15-68,2	57,8±3,3 56-67,0
- группа сравнения	4	80,2±4,4 74,21-90,5	80,1±3,4 74,21-86,1	80,4±4,4 74,21-90,52	80,2±3,7 74,21-87,0

Особенно это выражено в диффузной лимфоидной ткани, где процентное содержание этих клеток по отношению к нормативу увеличивается в 8,33 раза ( $p < 0.05$ ). Активность макрофагов стимулируется многими бактериями, их эндотоксинами, цитокинами, адьювантами [6]. К субстрату, активирующему макрофагальную реакцию, можно отнести и десквамированный покров-

ный эпителий, выявляемый микроскопически на наших препаратах. В слизистой оболочке ЖП растет содержание тучных клеток, процентное число которых в диффузной лимфоидной ткани возрастает по отношению к нормативу в 7,27 раза ( $p < 0.05$ ). Наличие тучных клеток, особенно в сочетании с появлением эозинофилов (отсутствующих в норме) может говорить об аллергических реакциях. Эти факты свидетельствуют о снижении уровня иммунных процессов, происходящих в стенках блуждающего ЖП, что в сочетании с уменьшением секреторной активности желез создает особенно неблагоприятные местные условия.

Примерная схема развития морфогенетических процессов в слизистой оболочке ЖП: при нарушении васкуляризации слизистой оболочки из-за перекутов брыжейки [2] развивается ее ишемия, в формировании которой [1] важную роль имеет нарушение артериального притока и обнаруженные стаз и венозное полнокровие. При ишемии ЖП некробиотический процесс может начинаться со слизистой оболочки, что связано со специфичностью ее ангиоархитектоники. Микрососуды слизистой оболочки имеют мало анастомозов, относясь к типу конечных артериол [3]. Ишемия и некробиоз могут создавать условия для инвазии микробов, токсического действия желчи, что важно при ослаблении уровня иммунных процессов в слизистой оболочке ЖП. Скопления продуктов некробиоза на слизистой оболочке ЖП могут являться ядром для камнеобразования, т.е. инъецировать процессы биоминерализации.

Морфологически доказано наличие «морфологической регрессии» железистого и лимфоидного аппаратов ЖП при его редкой топографо-анатомической форме – блуждающем ЖП.

#### Литература

1. Давыдовский И.В. Геронтология.– М.: Медицина, 1969.– 567 с.
2. Дадвани С.А. и др. Желчекаменная болезнь.– М., Видар-М., 2000.– 139 с.
3. Инюнина И.В. Морфология желчи при возрастных патологических изменениях желчевыводящих путей: Автореф. канд. дис.– М., 2003.– 22 с.
4. Кусакина Г.К. и др. // Архив патол.– 1974.– №9.– С. 28–31.
5. Романов П.А. Клиническая анатомия вариантов и аномалий толстой кишки.– М.: Медицина, 1987.– 187 с.
6. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит.– М.: АПП «Джангар», 2000.– 185 с.
7. Сапин М.Р. и др. Малые железы пищеварительной и дыхательной систем.– М.– Элиста, АПП «Джангар», 2001.– 135 с.
8. Синельников Р.Д. Метод окраски желез слизистой оболочки и кожи / В кн.: Материалы к макро-микроскопии вегетат. нервн. системы и желез слизистых оболочек и кожи.– Харьков, 1948.– С. 401–405.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE GLANDULAR APPARATUS OF THE GALL BLADDER WITH MESENTERY

M.K. ALLAKHVERDIEV, D.B. NIKITYUK, V.B. SHADLINSKIY

#### Summary

The investigation has been performed on the gall bladder with mesentery obtained from 4 persons of various age by means of macro-microscopical and histological methods. The depression of the glandular and lymphoid structures of the gall bladder walls were demonstrated. Problems of morphofunctional interrelations of certain gall bladder structures are discussed.

**Key words:** glandular apparatus, gall bladder

УДК 611.018.72:611.34-053.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕЛЕЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ОБЛАСТИ СИГМОВИДНООБОДОЧНО-ПРЯМОКИШЕЧНОГО СФИНКТЕРА

А.М. ШЕСТАКОВ\*

Сфинктерные устройства у полых органов пищеварительной, дыхательной систем и мочеполового аппарата контролируют продвижение содержимого по просвету внутренних органов,

препятствуют обратному току его (рефлюксу), обеспечивают контакт находящейся в просвете этих органов субстанции со слизистой оболочкой, облегчая всасывание метаболитов (реабсорбцию) и другие процессы [1]. Наличие сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера морфологически доказано [2], но структурные характеристики этой зоны, особенно ее желез, в научной литературе не описаны. Железы имеют значение в организации деятельности сфинктеров полых внутренних органов [3].

**Цель работы** – изучение морфологии кишечных желез в области сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера.

**Материал и методы исследования.** Морфологические особенности желез в области сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера и в соседних с ним участках стенок прямой кишки (на расстоянии не более 1 см от сфинктера) были изучены у 32 человек, умерших или погибших от травм, асфиксии, острой сердечно-сосудистой патологии и других причин. Патология органов пищеварительной системы во всех случаях отсутствовала. Материал брался от трупов новорожденных детей, в 1-м детском возрасте, в 1-м периоде зрелого возраста и в старческом периоде. Гистологические срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван Гизону, альциановым синим по Крейбергу. Проводили количественное изучение длины кишечных желез, площади желез на продольном их срезе и количества glanduloцитов у желез. Морфометрические исследования включали вычисление среднеарифметических значений изученных показателей и их ошибок.

**Результаты исследования.** По полученным данным, кишечные железы располагаются в толще собственной пластинки слизистой оболочки. Железы как в области сфинктера, так и рядом с ним имеют прямолинейное направление («неразветвленные железы») и свои особенности. Длина желез в области этого сфинктера у новорожденных детей в 1,05 раза больше, чем возле данной сфинктерной зоны, в 1-м детском возрасте – в 1,03 раза и в старческом периоде – в 1,17 раза.

По нашим данным, на продольном срезе кишечных желез в области сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера количество glanduloцитов в период новорожденности в 1,06 раза больше, чем у желез, находящихся около этого сфинктера, в 1-м детском возрасте – в 1,30 раза, в 1-м периоде зрелого возраста – в 1,14 раза и в старческом возрасте – в 1,17 раза. Площадь кишечной железы на ее продольном сечении в области этого сфинктера в период новорожденности в 1,07 больше, чем данный показатель у желез, располагающихся по соседству с ним, в 1-м детском возрасте – в 1,13 раза больше, у людей 1-го периода зрелого возраста – в 1,02 раза больше, в старческом возрасте – в 1,05 раза.

У желез в области сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера, отмечается большее процентное содержание бокаловидных клеток, по сравнению с железами, находящимися рядом с этой зоной кишечной стенки (в 1,1 раза, вне зависимости от возраста). Бокаловидные клетки вырабатывают слизистый секрет [4]. Структурное своеобразие кишечных желез является особенностью строения сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера, определяя и его функциональные особенности.

В результате анализа выявлены в области сигмовидноободочно-прямокишечного сфинктера структурные особенности кишечных желез, показано увеличение размеров желез, числа glanduloцитов в их стенках, особенно бокаловидных клеток.

#### Литература

1. Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека.– М.: Изд. спец. лит.– 2000.– 179с.
2. Шаров В.А. Гистотопография мышечной оболочки ободочной кишки человека \ в кн.: Вопросы морфологии пищеварительной системы.– М., 1989.– С.73–76.
3. Этинген Л.Е., Никитюк Д.Б. // Морфология.– Т.115, вып.10.– С.7–11.
4. Хэм А., Кормак Д. Гистология.– 1983.– Т.4.– М.: Мир.– 496 с.

\* Данных не предоставлено

УДК 616.12-008.331.1

ИЗМЕНЕНИЕ СУТОЧНОЙ СТРУКТУРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ В ПРОЦЕССЕ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

В.И. ВИГДОРЧИК, В.Д. ПРОКОПЕНКО, Д.В. СИМОНОВ\*

**Введение.** Метаболический синдром (МС) включает в себя комплекс клинико-гемодинамических и биохимических нарушений, проявлениями которых являются инсулинорезистентность с нарушением углеводного обмена (снижение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа), артериальная гипертензия (АГ), ожирение (чаще по висцеральному типу), дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) [8, 12].

В свою очередь АГ является признанным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ). АГ часто предшествует развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) и мозгового инсульта (МИ). По данным разных авторов [4, 6, 9], АГ наблюдается более чем у 50% больных с ОИМ и МИ, а у двух третьих из них ОИМ и МИ развивается на фоне гипертонического криза. АГ сопровождается развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), приобретающей значение самостоятельного фактора риска неблагоприятного течения заболевания [1, 6]. Особенности АГ, ассоциированной с МС, определяют суточная структура артериального давления (ССАД) и морфо-функциональные изменения сердца [2-4]. Изменения этих показателей в зависимости от приверженности к лечению на фоне наблюдения изучены недостаточно.

**Цель** – анализ морфо-функциональных характеристик сердца в зависимости от приверженности к лечению больных АГ с МС при 3-летнем наблюдении и изменений ССАД.

**Материалы и методы.** На базе терапевтического отдела и отдела диагностики Медицинского ГлавУПДК МИД РФ обследовано 72 пациента, страдавших стабильной эссенциальной АГ (гипертоническая болезнь 2 стадии) по критериям ВОЗ, ассоциированной с МС (ожирение, нарушенный углеводный обмен и дислипидемия). Все больные были мужского пола в возрасте от 22 до 69 лет (средний возраст 44,3±0,9 года). Средняя продолжительность заболевания анамнестически составляла 7,1±0,5 лет. В исследование не включали больных с симптоматической АГ и лиц, которые ранее принимали постоянную гипотензивную терапию. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД у обследованных лиц определялось во время амбулаторных визитов пациентов к врачу с помощью трехкратных измерений АД в положении лежа, после 5 минут отдыха. В качестве критерия АГ использовался уровень ДАД 90 мм рт.ст. и выше во время трех различных визитов. Диагноз ожирения ставился при величине индекса Кетле 30 кг/м<sup>2</sup> и более. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось при уровне глюкозы в крови натощак менее 6,7 ммоль/л, но через 2 часа после углеводной нагрузки отмечался подъем в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л. Диагноз сахарного диабета (СД) устанавливался в тех случаях, когда уровень глюкозы плазмы крови превышал 6,7 ммоль/л натощак и/или 11,1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки (National Diabetes Data Group, 1979). Параллельно с углеводной нагрузкой оценивался уровень иммунореактивного инсулина и с-пептида. Состояние липидного обмена оценивалось по концентрации общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПВП. В зависимости от приверженности к лечению были сформированы группы пациентов, принимавших антигипертензивные препараты постоянно, эпизодически и по разным причинам прекратившие прием препарата практически сразу после подбора терапии и посещений врача. Пациентам проводилась терапия блокатором ангиотензин-II рецепторов лозартаном в дозе 50–75 мг 1 раз в сутки. При недостаточном гипотензивном эффекте к терапии присоединяли диуретик индапамид в дозе 2,5 мг/сутки (присоединение препарата потребовалось у 31 пациента). В качестве группы сравнения использовали 28 пациентов в возрасте от 24 до 65 лет (ср. возраст 43,3±1,8 года), имевших клинические признаки МС (ожирение и НТГ), но не имевших при этом повышенного АД.

Проводилось суточное мониторирование АД осциллометрическим неинвазивным способом с помощью систем «SpaceLabs Medical» и «DelMar Medical» (США). Измерение велось через каждые 15 минут с 7:00 до 23:00 (дневное время) и каждые 30 минут с 23:00 до 7:00 (ночное время). Определяли средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь (соответственно САДсут, САДд, САДн и ДАДсут, ДАДд, ДАДн), индекс времени (ИВ) гипертензии, величину и скорость утреннего повышения АД. Степень снижения АД в ночное время оценивали по суточному индексу (СИ). Вариабельность АД (ВАД) оценивали, как стандартное отклонение от среднего значения за сутки, день и ночь.

С целью оценки морфо-функционального состояния миокарда и параметров центральной гемодинамики всем пациентам была проведена эхокардиография на аппаратах «Sonos 1500» и «Sonos 5500» (Hewlett Packard, США) в положении пациента на левом боку в В- и М-режимах. Измерения проводились в соответствии с Penn-convention. Определяли конечно-систолический (КСР), конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки (ТЗС) ЛЖ, конечно-систолический (КСО), конечно-диастолический (КДО), ударный (УО) объемы ЛЖ, минутный объем (МО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ во время систолы (%ΔS). С помощью импульсной доплерографии регистрировали показатели трансмитрального потока: пиковую скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А) и интегралы линейной скорости (Ei и Ai), время изоволюметрического расслабления миокарда (IVRT). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.D. Devereux (1977). В качестве критерия наличия гипертрофии миокарда ЛЖ использовали присутствие минимум 2 из 3 признаков: ММЛЖ 266 г и более; индекс массы миокарда ЛЖ 118 г/м<sup>2</sup> и более; ТЗС и/или МЖП более 1,1 см (R.D. Devereux et al., 1993). Исследования вели в начальный период (первичное исследование и после подбора в течение ~1 месяца адекватной терапии), через 1,5 и 3 года.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере IBM PC с помощью программного пакета Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, Inc. (США)). Значения исследуемых показателей представлены как средние ± стандартные отклонения. Сравнения данных в пределах каждой группы проводены с помощью программной среды «Microsoft Access» с применением модуля «Basic statistics and tables». Различия считали достоверными при уровнях p<0,05.

**Результаты.** После подбора индивидуальной дозы лозартана с/без добавления индапамида у 76% больных АД нормализовалось, у 24% – снизилось на 10%. ИВ САД достоверно уменьшился на 27,1% за сутки (на 25,4% в дневное время и 27,6% в ночное время); ИВ ДАД соответственно на 27,8%; 28,9% и 26,3% (p<0,01). ВСАД снизился на 18,0% за сутки (p<0,01); ВДАД снизился на 19,1% (p<0,05). Величина утреннего подъема САД уменьшилась на 31,9% (p<0,01), ДАД – на 20,8% (p<0,05). Скорость утреннего повышения САД снизилась на 52,4% (p<0,01).

В группе пациентов, которые нерегулярно (эпизодически) принимали гипотензивную терапию в конце периода наблюдения, через 3 года САДсут увеличилось на 13,8%, ДАДсут – на 10,7%; САДн и ДАДн – соответственно на 10,1% и 6,5%. (p<0,05); ИВ САД повысился в дневное время на 20,8%, ИВ ДАД в ночное время – на 16,4%; достоверно возросла ВСАДсут на 7,8 мм рт.ст., ВДАДсут – на 3,1 мм рт.ст.; ВСАДд – на 9,7% мм рт.ст., ВСАДн на 5,6 мм рт.ст. (p<0,05). По данным ранее проводимых исследований [4], именно повышение вариабельности АД является основой для поражения органов-мишеней при АГ. Величина утреннего повышения САД возросла на 14,9 мм рт.ст., скорость утреннего повышения САД – на 20,8 мм рт.ст./ч, ДАД – на 8,5 мм рт.ст./ч. Это согласуется с результатами ранее проводимых исследований [5, 9, 11] и может объяснять частое развитие сердечно-сосудистых осложнений в утренние часы. Данным осложнением могут способствовать повышение агрегации тромбоцитов и снижение фибринолитической активности крови в утренние часы [6, 12]. В группе пациентов, которые отказались через непродолжительное время от приема гипотензивной терапии, в отличие от принимавших их постоянно, достоверно выше были значения САДсут на 8,9%, САДн – на 11,2% (p<0,05), ИВ САДд – на 18,1%, ИВ ДАДн – на 21,8%, ВСАДн – на 5,1 мм рт.ст. (p<0,05).

\* Медицинский ГлавУПДК МИД РФ

Учитывая, что по данным ряда исследований [7, 9], с повышением АД на каждые 10 мм рт.ст. риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений увеличивается на 10%, клиническая и прогностическая значимость выявленных изменений очевидна.

приверженности к лечению. Выявились различия в группах больных, постоянно принимавших антигипертензивные препараты и прекративших прием. Причем статистически значимые уменьшения ( $p < 0,05$ ) ТЭС ЛЖ, ТМЖП и индекса массы миокарда

Показатели суточного мониторинга АД у лиц с АГ с МС в зависимости от приверженности к лечению

Показатель	Величина показателя (M±m) у больных, с/или без гипотензивной терапии							
	Контроль (n=28)		Постоянный прием (n=32)		Эпизодический прием (n=2)		Прекратившие прием (n=18)	
	Через 1 месяц	Через 36 месяцев	Через 1 месяц	Через 36 месяцев	Через 1 месяц	Через 36 месяцев	Через 1 месяц	Через 36 месяцев
САДсут, мм рт.ст.	119.9±2.4	120.2±2.9	130.1±2.7	129.5±2.8	130.8±2.9*	145.8±3.2	129.9±3.8*	149.7±3.1
САДд, мм рт.ст.	123.1±3.1	123.9±2.7	134.9±2.8	134.1±2.9	134.3±3.8*	149.4±3.3	133.9±3.9*	154.1±3.1
САДн, мм рт.ст.	110.3±2.5	112.4±3.0	115.8±2.6	117.4±2.8	119.6±2.3*	131.5±3.1	117.1±2.4*	133.2±3.2
ДАДсут, мм рт.ст.	78.1±3.3	79.5±2.7	84.0±2.9	83.2±3.1	82.3±1.9*	89.9±3.5	85.4±3.7	90.3±2.8
ДАДд, мм рт.ст.	82.3±2.2	83.9±2.7	86.2±2.1	84.1±3.0	83.8±2.0*	91.9±3.1	88.2±2.5*	96.1±1.7
ДАДн, мм рт.ст.	74.6±3.4	75.2±3.1	75.7±2.2	76.0±2.4	75.2±1.9	79.8±3.1	76.8±3.4*	86.9±3.2
ИВ САДсут, %	11.1±5.2	12.4±4.6	40.9±6.4	35.0±6.9	41.0±7.2*	59.8±6.8	39.7±6.3*	61.3±7.2
ИВ САДд, %	12.6±5.4	13.3±5.1	41.4±7.1	34.9±7.6	40.2±6.9*	59.2±6.8	33.4±6.5*	60.1±6.2
ИВ САДн, %	9.7±6.2	10.1±5.6	36.5±6.8	37.1±7.1	52.4±7.2	61.3±6.4	42.7±6.1	47.8±7.7
ИВ ДАДсут, %	10.3±4.9	10.6±5.1	39.6±6.7	34.7±7.2	25.6±5.4*	48.2±6.1	43.2±6.3	52.1±7.2
ИВ ДАДд, %	11.5±4.7	11.9±5.0	41.5±6.8	33.8±7.9	26.7±5.1*	50.4±6.2	43.8±6.1	52.7±7.7
ИВ ДАДн, %	9.1±5.8	9.6±5.7	32.8±7.1	34.9±6.8	28.3±5.9*	45.7±5.6	38.7±6.0*	59.5±7.2
ВСАДсут, мм рт.ст.	8.9±0.9	9.2±1.2	13.9±0.7	13.3±0.9	13.6±1.1*	21.1±1.1	14.3±1.3*	24.8±0.8
ВСАДд, мм рт.ст.	9.7±0.7	10.0±0.6	13.1±1.1	12.1±0.6	11.4±0.8*	20.9±1.2	14.6±1.8*	25.1±1.3
ВСАДн, мм рт.ст.	8.3±1.1	8.5±0.6	12.3±0.6*	10.2±0.5	11.8±0.9*	17.3±1.4	10.9±1.2*	26.8±1.4
ВДАДсут, мм рт.ст.	8.7±1.2	9.0±1.1	11.1±0.9	11.2±0.8	11.9±0.4*	15.1±1.1	11.2±1.4*	21.2±1.4
ВДАДд, мм рт.ст.	9.6±1.4	9.8±1.2	13.8±1.1*	10.7±0.8	10.4±1.2	13.1±1.3	9.8±0.8*	22.9±1.2
ВДАДн, мм рт.ст.	8.1±0.2	8.5±0.7	9.1±0.3	8.9±0.6	10.7±1.3	12.6±1.4	9.9±1.6*	19.7±1.4
Величина утреннего рота САД, мм рт.ст.	21.5±4.6	22.3±3.4	43.5±4.2	39.1±3.1	39.7±2.8*	54.2±3.7	37.8±3.6*	55.4±3.9
Величина утреннего роста ДАД, мм рт.ст.	18.9±3.7	19.4±3.9	33.2±4.1	32.9±2.7	32.8±3.6	37.9±3.1	30.0±2.5*	39.6±3.2
Скорость утреннего роста САД, мм рт.ст./ч	7.2±1.3	7.1±1.5	12.5±1.4	14.2±1.9	13.6±0.8*	31.3±3.1	17.8±3.4*	34.1±3.9
Скорость утреннего роста ДАД, мм рт.ст./ч	6.3±1.1	6.4±1.3	11.5±1.4	12.9±2.7	10.9±1.5*	22.4±1.9	13.0±2.3*	23.9±3.3
СИСАД, %	16.5±2.4	16.1±2.6	13.2±3.1	12.1±2.7	10.4±2.5	12.9±2.6	12.8±2.9	9.8±2.1
СИДАД, %	15.4±2.8	15.3±2.9	12.2±2.1	12.0±2.5	10.1±2.4	12.2±3.4	11.3±2.5	9.2±2.7

Примечание: \* – достоверные различия показателей по сравнению с таковыми через 36 месяцев ( $p < 0,05-0,01$ )

Выявлены изменения суточного индекса в зависимости от приверженности к лечению. У 39% больных, постоянно принимавших антигипертензивные препараты, СИ нормализовался. При эпизодическом лечении у 37% больных СИ к концу 3 года наблюдения снизился до уровня 0–10%. Но более значимыми были изменения СИ при прекращении лечения. У 67% больных этой группы наступили негативные изменения СИ. Изменения СИ коррелировали с массой ( $r=0,35$ ) и индексом массы миокарда ( $r=0,42$ ). Выявленные закономерности согласуются с ранее проведенными исследованиями [5, 8], где также обсуждается значимость нарушений суточного профиля АД, как предикторов поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений.

Изменения морфо-функционального состояния миокарда ЛЖ у больных с АГ, ассоциированной с МС, также зависели от

у больных, постоянно принимавших лозартан, выявлены к 3 году наблюдения (на отметке 1,5 года статистически значимых изменений выявлено не было). При постоянном приеме гипотензивной терапии выявлены позитивные изменения диастолической функции ЛЖ: отношение Е/А увеличилось на 0,14 ( $p < 0,05$ ), IVRT уменьшилось на 22 мс ( $p < 0,05$ ). При эпизодическом приеме антигипертензивных препаратов изменения диастолической функции ЛЖ были недостаточными. У пациентов, прекращавших гипотензивную терапию, изменения диастолической функции ЛЖ прогрессировали: Е/А уменьшилось на 0,32 ( $p < 0,05$ ), IVRT увеличилась на 14,9 мс ( $p < 0,05$ ). Как было показано в ранее выполненных исследованиях [2, 13], IVRT является показателем диастолической функции ЛЖ, наиболее зависимым от изменений АД и его колебания существенно зависели от параметров ССАД. Изменения диастолической функции ЛЖ наблюдали у лиц, у которых при обследовании зарегистрировали недостаточное ночное снижение АД. Коэффициент корреляции между ИВ АД и IVRT равен 0,62.

В течение 3-годичного периода среди больных, постоянно принимавших антигипертензивные препараты, не зарегистрировано случаев развития сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых катастроф в виде ОИМ и ОНМК. При эпизодическом приеме препаратов признаки сердечной недостаточности появились у 18,2%, 1 пациент перенес ОИМ и 1 ОНМК. У больных без антигипертензивной терапии сердечная недостаточность возникла в 27,8%, 4 пациента перенесли ОИМ и 2 – ОНМК.

Несмотря на трудности в лечении больных с АГ, ассоциированной с МС, возможности позитивного воздействия на её течение и предупреждение осложнений существуют. В значительной мере решение этих вопросов зависит от приверженности больных лечению. Как показывают крупные эпидемиологические исследования, очень важна постоянная информированность

населения о положительном влиянии антигипертензивных препаратов на частоту возникновения ОИМ и ОНМК. Мета-анализ 16 исследований, включавших 42 000 больных, свидетельствует, что снижение ДАД только на 5–6 мм рт.ст. связано со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 21%, частоты фатальных и нефатальных инсультов на 42%, фатальных и нефатальных ИМ – на 14% [7]. В рандомизированных исследованиях, включавших ~50 000 больных [9, 12], показано, что у получавших антигипертензивную терапию частота инсульта снижалась на 38% независимо от тяжести артериальной гипертензии.

**Выводы.** При постоянном приеме индивидуально подобранной дозы блокатора ангиотензин-II рецепторов лозартана или без добавления диуретика индапамида больными АГ ассоциированной с МС целевой уровень АД поддерживается постоянно, восстанавливаются его двухфазный суточный профиль и вариабельность. При эпизодическом приеме вышеуказанных гипотензивных препаратов эффект, достигнутый при первоначальном подборе лечебной терапии, постепенно снижается, возрастает вариабельность АД, средние значения АД за сутки, в дневное и ночное время, индекс времени АД, величина и скорость АД; у 37% больных суточный индекс снижается до уровня 0–10%. У 67% больных, которые прекратили прием антигипертензивных препаратов после первоначально подобранной терапии, восстановился исходный суточный профиль АД, возросли средние значения САД за сутки и в ночное время, индекс времени АД, вариабельность АД. Высокая приверженность к лечению – одно из условий эффективного контроля АД и снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, сохранения здоровья и трудоспособности.

#### Литература

1. *Европейское общество гипертензии и Европейское общество кардиологов. Рек-ции 2003 года по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии. Комитет по разработке рекомендаций. Берлин-Хемп АГ (Менарини – Групп), 2003.*
2. *Чазова И.Е. и др. // Тер. архив.– 2002.– № 9.– С. 50–56.*
3. *Шляхто Е.В. и др. // Кардиол.– 1999.– № 2.– С. 49–55.*
4. *Волков В.С., Мазур Е.С. // Кардиол.– 2000.– № 3.– С. 27.*
5. *Зелвян П.А. и др. // Тер. архив.– 2001.– № 2.– С. 33–38.*
6. *Ощепкова Е.В. и др. // Тер. архив.– 2000.– № 4.– С. 47–51.*
7. *Kannel W. // J Hum Hypertens.– 2000.– № 2.– P. 83–90.*
8. *Russo, Kaski J.C. Hospital practice: Cardiac syndrome X: Overview; 2000.– P. 2.*
9. *MacMahon S. et al. // Lancet.– 1990.– Vol. 335.– P. 765.*
10. *Devereux R. B. et al. // Amer. J. Cardiol.– 1986.– Vol. 57.– P. 450–458.*
11. *Vasc J. // Med. Biology.– 1993.– Vol. 4.– P. 265–276.*
12. *Vaccaro O., Riccardi G. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.– 1997.– Vol. 7.– P. 76–80.*
13. *Moscholl M. et al. // Func. Herz.– 1990.– Vol. 15.– P. 377.*

CHANGE OF A DAILY STRUCTURE OF ARTERIAL TENSION AND MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE HEART IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH THE METABOLIC SYNDROME IN DEPENDENCE ON ADHERENCE TO TREATMENT IN THE PROCESS OF TRIENNIAL CONTROL

V.I. VIGDORCHIK, V.D. PROKOPENCO, D.V. SIMONOV

#### Summary

The authors revealed, that drop of arterial tension only by 5-6 mm result in decrease of mortality of cardiovascular diseases by 21%, frequency of fatal and non-fatal insults by 42%, of fatal and non-fatal myocardial infarctions by 14%.

**Key words:** cardiovascular diseases, metabolic syndrome

УДК 616.5; 616.5-005/002

РЕГУЛЯЦИЯ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ ПОСЛЕ ДЕРМАБРАЗИИ

И.Б. ГЛУБОВА\*

**Введение.** Под термином «тканевое дыхание» подразумеваем обмен газов, идущий в клетках ткани организма при биологических реакциях питательных веществ и продуктов метаболизма. Чаще это окислительно-восстановительные реакции, т.к.

клетки поглощают O<sub>2</sub> и выделяют конечные продукты метаболизма – CO<sub>2</sub>, метан и др. Недостаток O<sub>2</sub> лимитирует окислительные реакции значительно сильнее, чем неадекватное удаление CO<sub>2</sub>. Это предопределило актуальность данной темы.

При патологических состояниях капилляров и в постоперационный период дермабразии нарушается снабжение тканей O<sub>2</sub>. В этих условиях энергетические потребности клеток могут в течение короткого времени удовлетворяться за счет ограниченных запасов энергии в виде АТФ, креатинфосфата и гликолиза (анаэробного процесса). Однако этих источников энергии недостаточно. В анаэробных условиях потребность клеток в глюкозе настолько возрастает, что не может полностью удовлетвориться в течение длительного времени, а образующийся в процессе гликолиза в больших количествах лактат не может быстро удаляться из ткани для использования в других органах. При недостатке O<sub>2</sub> содержание лактата в тканях и крови постоянно растет, что ведет к нереспираторному ацидозу. Когда рН внутриклеточной среды падает ниже (или поднимается выше) уровня, оптимального и комфортного для активности ферментных систем, наступают резкие нарушения клеточного метаболизма. Количество O<sub>2</sub>, потребляемого тканью, зависит от функционального состояния входящих в ее состав клеток. При физической нагрузке по сравнению с уровнем покоя потребление O<sub>2</sub> тканями органов увеличивается в 3–4 раза, а скелетными мышцами – в 20–50 раз [1].

Рост температуры тела или окружающей среды сопровождается, согласно правилу Вант-Гоффа, повышенной потребностью органов в O<sub>2</sub>, что обеспечивается увеличенной скоростью кровотока. При снижении температуры тела энергетический обмен замедляется, а потребность органов в O<sub>2</sub> падает. При нормальной функции терморегуляции активность органов и тканей, участвующих в поддержании теплового баланса, растет, как и потребление ими O<sub>2</sub>. В мышцах терморегуляторная функция идет за счет мышечного тонуса (дрожь) при пониженной температуре окружающей среды. В начальном периоде интенсивной мышечной нагрузки возросшая потребность мышц в O<sub>2</sub> частично удовлетворяется за счет O<sub>2</sub>, высвобождаемого миоглобином. Он является кратковременным депо и внутриклеточным переносчиком O<sub>2</sub>, т.к. обратимо связывая O<sub>2</sub> (при росте его потребности), служит кислородным буфером. Эти функции миоглобина проявляются при возникновении градиентов концентрации O<sub>2</sub>. Оксигенированный миоглобин диффундирует из областей с высоким содержанием O<sub>2</sub> в зоны с низким содержанием. Даже небольшие градиенты парциального давления вызывают внутриклеточный перенос больших количеств газа. Этот процесс называется облегченной диффузией O<sub>2</sub> [2–6].

При возрастании мышечного кровотока поступление O<sub>2</sub> становится адекватным. Количество освобожденного оксимиоглобином O<sub>2</sub> составляет главную часть кислородного долга, который должен быть воплощен в каждой клетке по условиям баланса энергий. На перенос дыхательных газов существенно влияют градиенты напряжения между кровью и клетками, площадь поверхности обмена, величины диффузионного расстояния и диффузионного сопротивления тех сред, через которые осуществляется перенос. Зависимость диффузионного потока газов при постоянном градиенте напряжения (или концентрации газа) описывается законом Фика: диффузионный поток (M) прямо пропорционален градиенту концентрации вещества или газа (∇K), площади поверхности слоя (A) и коэффициенту диффузии (D), который зависит от природы вещества и температуры, и обратно пропорционален толщине слоя (h), т.е.:

$$M = \nabla K \times A \times D / h \quad (1)$$

Возможность удовлетворения увеличенной потребности тканевого дыхания после операции дермабразии реализуется за счет [7]: увеличения площади обмена газов, т.е. включение большего числа перфузированных (активных) капилляров в постоперационный период приводит к росту плотности перфузированных капилляров, а впоследствии рост и изменение их формы с увеличением длины ведет к увеличению общей объемной плотности капилляров; повышения градиента концентрации газа, который прямо пропорционален напряжению газов – парциальному давлению газов в жидкости крови, зависящему от особенностей организма и наличия хронических заболеваний; увеличения диффузионной проходимости кожной среды при отсутствии рогового слоя и липидов эпидермиса и при повышенной темпера-

\* Центр лечебной косметологии Самарского областного КВД

туре кожи, а также при условии обеспечения защиты кожи покрытиями сетчатой структуры; увеличения скорости кровотока в более большем числе перфузированных капилляров, что наблюдается после дермабразии в виде длительной эритемы; снижения относительной толщины слоя питания клеток – диффузионного расстояния в послеоперационный период за счет увеличения объемной плотности капилляров и роста их числа.

При усиленной деятельности клеток (ткани, кожи, органов), наступающей сразу же после проведения операции дермабразии, повышенная потребность в  $O_2$  удовлетворяется за счет увеличения снабжения  $O_2$  и более полной его утилизацией. В соответствии с принципом Фика, скорость потребления  $O_2$  ( $V_p$ ) какой-либо тканью определяется скоростью кровотока ( $V_0$ ) через эту ткань и разницы в концентрациях  $O_2$  поступающей артериальной крови ( $C_a$ ) и оттекающей венозной крови ( $C_v$ ), т.е.:

$$V_p = (C_a - C_v) \times V_0 \quad (2)$$

По принципам вариации математических функций из принципа Фика (2), получим следующее определение, совпадающее с зависимостью количества кислорода от доставки его кровью: поступление кислорода к клеткам ( $P_0$ ) может увеличиваться за счет усиления кровотока ( $Q_0$ ) и/или повышения концентрации кислорода в артериальной крови ( $C_a$ ), т.е.:

$$P_0 = C_a \times Q_0 + C_i \quad (3)$$

Однако повышение содержания  $O_2$  в крови путем кратковременной гипервентиляции практически невозможно, т.к. в нормальных физиологических условиях насыщение гемоглобина  $O_2$  составляет около 97 %. Следовательно, можно без ущерба общности принять  $C_a = 1$ . При каком-либо увеличении потребности клеток кожных тканей в  $O_2$  доставка и обмен на продукты их метаболизма возрастает в основном за счет повышения скорости кровотока; а также –  $C_i$ , равной сумме активности функционирования гемоглобина ( $C_m$ ), АТФ ( $C_a$ ), креатинфосфата ( $C_k$ ), гликолиза ( $C_g$ ). Следует учитывать также факт: при повышении температуры кожного покрова ( $T_0$ ) значительно возрастают скорости всех процессов метаболизма [8]. Тогда из уравнения (3) выводим такую функциональную зависимость:

$$P_0(T_0) = Q_0(T_0) + \delta \{F(C_m, C_a, C_k, C_g), T_0\} \quad (4)$$

Из приведенных параметров в этой зависимости только лишь температура является возможным внешним регулируемым параметром, но от которого весьма существенно зависит скорость кровотока, а другие – являются малыми параметрами этой суммы, т.к. они могут лишь временно перекрывать потребности клеток и являются энергетическим (кислородным) буфером.

$$P_0(T_0) = Q_0(T_0) + (\delta \Leftrightarrow 0), \quad (5)$$

Или, пренебрегая последним слагаемым, возникающим лишь на короткое время [9], получим окончательно

$$P_0(T_0) \approx Q_0(T_0). \quad (6)$$

Данная упрощенная зависимость является линейной функцией, зависящей только от одного параметра – температуры кожного покрова. Это означает, что можно в окрестности иннервации одной артериальной ветви увеличить доставку  $O_2$  (или повысить обмен газов – тканевое дыхание) путем повышения температуры в локальном месте поверхности тела. Эта зависимость будет справедлива только лишь для узкого (физиологического и временно) диапазона измененной температур, т.к. формула не учитывает усиление газообмена в мышцах и его снижение в коже при усиленной физической нагрузке [10–12], поэтому применимость зависимости (6) ограничена уровнями легкой и средней физической нагрузки. Кроме того, тепловые воздействия могут быть лишь кратковременными во избежание перегрева оперированной кожи. Отсюда логически строится теоретический вывод: для увеличения скорости репарации эпителия и увеличения тканевого дыхания, необходимых после проведенной операции дермабразии, следует выбрать оптимальные температуры окружающей среды и теплового воздействия, а также время конвективного теплообмена между источником тепла и поглощаемой

локальной тканью (время воздействия на кожу теплофизическими факторами, например, инфракрасным облучением – ИФО). Это явилось целью дальнейшей работы.

**Клинические аспекты. Материалы и методы.** Всем пациентам с рубцами постакне проводилась перед операцией поэтапная подготовка кожи и психологическая подготовка [13, 14, 15]. Дермабразия (механическая с применением алмазных наколечников) осуществлялась амбулаторно с применением комбинированного коллагенового покрытия с антисептическим средством «БУТОЛ» [14]. При единичных нормо-атрофических рубцах вели круговую дермабразию [15]. Для пролонгации антибактериального действия с профилактической целью в послеоперационный период все пациенты применяли бутол по схеме: 4 раза в день в первые 3 дня после операции, 3 раза в день в последующие 5 дней и 2 раза в день в остальное время послеоперационного периода. Возраст пациентов от 17 до 45 лет. Пациенты 1 группы не использовали воздействия инфракрасным излучением по разным причинам. Пациенты 2–7 групп применяли «жесткую» (с постоянным количеством) схему воздействия ИФО. Пациенты 8 группы использовали комбинированную схему воздействия: 8-кратно в первые 5 дней и затем – 4-кратно (табл.). Время и интенсивности воздействия ИФО были одинаковы (15 мин). Степень отека определяли визуально по 5-балльной шкале с точностью 0,5 балла. Срок окончания послеоперационного периода определяли по моменту самопроизвольного отторжения корки (без дополнительных воздействий). Статобработка результатов велась стандартными методами на IBM Pentium-II (MCAD, EXEL).

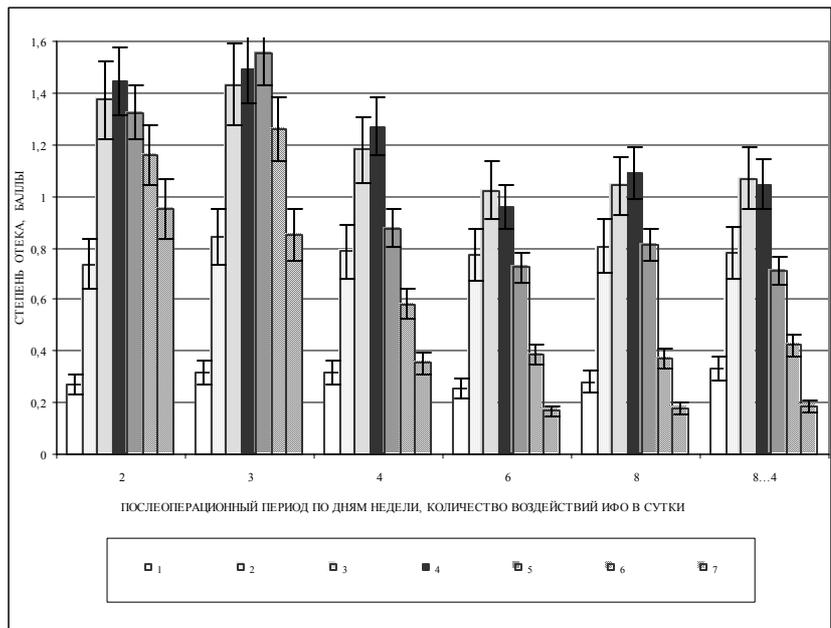


Рис. Влияние количества кратковременных воздействий ИФО на степень отека кожи после механической дермабразии

**Собственные наблюдения.** Следует отметить, что ни у одного пациента не было аллергических реакций, инфекционных осложнений, стойких гипо- или гиперпигментаций, кроме демаркационной линии у 12 (14,5%) человек в разных группах через 2–3 недели после операции на протяжении 1–1,5 месяцев. Для профилактики гиперпигментаций в послеоперационный период пациенты применяли кремы с фактором защиты более 30. Перегрева кожной поверхности и субъективных неприятных и болезненных ощущений у пациентов не отмечено. Зависимости появления демаркационной линии от применения ИФО не обнаружено.

Обращает на себя внимание резкое уменьшение степени отека при более частом (>6) применении ИФО в 5–8 группах пациентов (рис.). Однако дальнейшее увеличение числа воздействий ИФО на оперированную кожную поверхность не ведет к каким-либо изменениям ни по уменьшению отека, ни по сокращению срока послеоперационного периода (табл.). В 8 группе пациентов нет существенных отличий от показателей в группах 5–7, хотя общее количество воздействий ИФО в ней уменьшено.

Таблица

Влияние количества кратковременных воздействий ИФО на сроки окончания постоперационного периода

Номер группы	Показатели в группах пациентов							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Число пациентов	7	9	6	8	11	15	10	17
Мужчин / Женщин	3/4	5/4	2/4	5/3	4/7	9/6	4/6	7/10
Средний возраст пациентов	33,1	30,9	32,4	33,8	33,2	31,8	32,8	32,6
Число воздействий ИФО в течение суток	0	2	3	4	6	8	12	8/4
Срок постоперационного периода, сутки	10,5	9,5	9,6	7,8	6,5	6,3	6,6	6,4
Проявления демаркационной линии, кол-во человек	2	1	1	2	2	2	1	1

Показатели в 4 группе являются промежуточными (между 1–3 и 5–8). По показателям во 2–4 группах явно прослеживается недостаточность количества воздействий ИФО. Это подтверждается близостью значений показателей в 1 группе с аналогичными показателями в 2 и 3 группах. Степень отека у пациентов 1 группы достигает пикового значения  $1,95 \pm 0,23$  на 3 день после операции. Малые значения степени отека во всех группах в 1 день объясняются пролонгированным действием антибактериальных средств, входящим в состав коллагенового комбинированного покрытия. После 1 недели во всех группах величина степени отека асимптотически приближается к норме.

**Заключение.** Временное увеличение тканевого дыхания за счет усиления кровотока, осуществляемое непосредственными неинвазивными воздействиями ИФО на оперированную кожную поверхность, приводят к увеличению скорости репарации кожи и к снижению степени отека. Это подтверждается теоретическими и клиническими исследованиями. Количество 15-минутных воздействий ИФО в первые 5 дней после механической дермабразии должно быть не менее 6 в сутки (через каждые 2–3 часа дневного времени). В последующие дни можно снизить количество воздействий ИФО, но обязательным является применение ИФО после каждого орошения антибактериальными средствами. Оптимальной температурой среды является комнатная, а ее понижение может привести к снижению скорости газообмена в дерме, что неминуемо способствует увеличению сроков постоперационного периода, поэтому пациентам рекомендуется соблюдение домашнего режима после дермабразии.

Учитывая однотипность и примерно одинаковую длительность процессов заживления различных поверхностных ран, рекомендуем применять полученные результаты при лечении ожогов (до мозаичных 3Б степени), ссадин и эрозий, а также при ведении постпилингных (особенно фенольных) и посткоагуляционных кожных поверхностей. Это актуально в 1 фазе заживления (воспалении), когда за счет избытка  $O_2$  активизируются клетки-фагоциты и запускается кислородный взрыв – процесс метаболической окислительной активности и дегрануляции, являющийся основой фагоцитоза. Этот энергоемкий процесс истощает фагоциты, поэтому им необходимо дискретно-постоянное дозированное пополнение кислородного запаса для выполнения антибактериальной защиты. При наличии более глубоких (дермальных, гнойных и хронических) ран объем применения ИФО и других средств воздействия должен соответствовать фазам заживления, что требует дополнительных клинических и экспериментальных исследований.

**Литература**

1. Lutz J., Bauereisen E. Abdominalorgane.– 1971.– Bd.1, S.229.– Berlin – N-Y: Springer.
2. Connett R.J. et al. //Am.J.Physiol.– Vol. 248, (H922).– 1985.
3. Gayeski T.E.J. et al. //Am.J.Physiol.– Vol.248 (H914).– 1985.
4. Kreuzer F. //Respir. Physiol.– 1970.– Vol. 9, № 1.
5. Krogh A. //J. Physiol.– 1986.– Vol. 52.– P.409.
6. Thews G. //Klin. Waschr.– 1963.– Vol. 120, № 4.
7. Глубокова И.Б. // Вопросы косметологии, <http://www.scicosmetics.ru>.– 2003.– 69 с.
8. Rowell L.B. //Physiology Revue.– 1974.– Vol. 75, № 4–5.

9. Децина А.Н. Теория мягких косметологических воздействий. Современная косметология. – Новосибирск: ГУН РПО СО РАСХН, 2001.– 506 с.

10. Wade O.L., et al. // J. Cereb. Blood Flow Metabol.– 1986.– Vol. 95, № 6.

12. Frackowiak S.J. et al. // J. Comput. Tomogr.– 1980.– Vol. 272, № 4.

13. Патент РФ № 2230554 от 07.05.2002 г. / Глубокова И.Б.

14. Патент № 2210369 от 28.05.2001 г. / Глубокова И.Б., Толстов А.В., Файзуллин Н.И.

УДК: 618.36:616.441

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ У ЖЕНЩИН С КЛИНИЧЕСКИ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ**

Н.К. НИКИФОРОВСКИЙ, В.Н. ПЕТРОВА, С.В. ПЕТРОВА\*

**Введение.** Заболевания щитовидной железы и нарушения её функции, вовлекающие в патологический процесс фетоплацентарный комплекс, могут влиять на течение беременности, развитие плода и адаптацию новорожденного. Поэтому важно доклиническое прогнозирование перинатальных осложнений, обеспечивающее своевременную их профилактику.

**Цель работы** – изучение состояния фетоплацентарной и тиреоидной систем у беременных с клинически эутиреоидным зобом для выявления факторов перинатального неблагополучия.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 116 беременных с эутиреоидным зобом и их 103 доношенных новорожденных (основная группа ОГ). Контроль (КГ) составили 60 жительниц г. Смоленска с физиологически протекающей беременностью, не имевших анамнезических и клинических данных о заболеваниях щитовидной железы и их 60 доношенных новорожденных. У беременных, кроме клинко-лабораторного и акушерского обследования, оценивалось состояние фетоплацентарной системы по данным ультразвуковой фето- и плацентометрии, плацентографии, по объёму околоплодных вод, доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, кардиотокографии и биофизического профиля плода. Ультразвуковое исследование вели на аппарате SONOACE 8800 «GAIA MT», кардиотокография – на «Феталгард-2000» и «Oxford Sonicaid Team S8000».

Оценивалось состояние детей при рождении и течение у них ранней постнатальной адаптации. Оценка объёма и структуры щитовидной железы проводилась методом пальпации и ультразвукового сканирования. Степень зоба определяли по классификации ВОЗ (1994). Изучение функционального состояния тиреоидной системы шло на основании определения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием наборов «RIA-gnost» (Франция). Содержание антител к тиреоидной пероксидазе у обследуемых беременных не превышало нормативных значений. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATGRAPHICS PLUS v 6.0, Microsoft Excel 2000. Результаты оценивались с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Возрастной состав, социальное положение, соматический анамнез в группах не имели явных различий. Гинекологические заболевания в анамнезе в ОГ – 91 (78,4%); в КГ – 44 (73,3%). Нарушения менструальной функции в ОГ в 3 раза чаще (38 из 116 – 32,8%), чем в КГ (7 из 60 – 11,7%), но отличались разнообразием нозологических форм, что говорило о нарушениях в репродуктивной системе до наступления беременности. Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе было достоверно чаще в ОГ (8,6%), чем в КГ (1,6%), т.е зоб является фактором риска невынашивания беременности.

\* Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования МЗ РФ «Смоленская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики. 214019 г. Смоленск, ул. Крупской, 28, тел. 8(0812)38-14-55

Изучение состояния тиреоидной системы в ОГ выполнено в первом триместре – в 21 (18,1%) случае, во втором – в 24 (20,7%), в третьем триместре – в 71 (61,2%), в КГ – по 20 наблюдений в каждом триместре. По данным УЗИ, проведенного у 116 пациенток ОГ, объем щитовидной железы был в пределах 19,05–37,84 мл (в КГ от 9,06 до 17,0 мл), средний объем составил 26,8±0,3 мл и 12,1±0,46 мл, соответственно. При изучении гормональной функции тиреоидной системы в КГ уровни ТТГ и тиреоидных гормонов были в пределах нормы. У пациенток ОГ в 91 случае уровни изучаемых гормонов тоже соответствовали норме, у 25 (21,6%) чел. в третьем триместре беременности уровень св. Т4 был ниже нормы (4,5 до 6,9 нг/мл). Поэтому средний уровень св. Т4 у беременных ОГ был достоверно ниже, чем в КГ (8,26±0,30 и 10,71±0,52 нг/мл, соответственно). Средние значения уровней тиреотропного гормона у беременных ОГ и КГ достоверно не отличались (1,55±0,07 и 1,65±0,12 мМЕ/мл, соответственно).

При ретроспективном анализе частоты осложненных беременности в обследуемых группах установлено, что только у 5 из 116 (4,3%) беременных ОГ не было осложнений, в остальных 111 (95,7%) случаях имело место сочетание акушерских осложнений. Наиболее распространены: анемия – у 72 (62,0%) лиц, угроза невынашивания – у 75 (64,6%), ранний токсикоз – у 45 (38,6%), гестоз – у 47 (40,5%), частота которых достоверно выше, чем в КГ: 20,0%, 25,0%, 16,6%, 20,0%, соответственно,  $p < 0,05$ .

Нормальное состояние плода (оценка КТГ 8–10 баллов) отмечено в 48 из 116 (41,4%) случаях, снижение адаптации (оценка КТГ 6–7 баллов) – в 66 (56,9%), хроническая гипоксия плода (оценка КТГ <5 баллов) – в 2 (1,7%). В КГ: нормальное состояние плода – у 48 лиц из 60 (80,0%), снижение адаптации – у 12 (20,0%), хроническая гипоксия не диагностирована. Средняя оценка КТГ у пациенток ОГ ниже, чем в КГ (7,2±0,1; 7,9±0,07 балла соответственно,  $p < 0,05$ ). Оценка параметров биофизического профиля плода (БФП) в ОГ показала их нарушение у большинства – 80 (68,9%), в КГ – 11 (18,3%). Выраженное нарушение биофизической активности плода в ОГ подтверждалось низкой оценкой БФП (8,3±0,12 балла), чем в КГ (9,8±0,13 балла).

Отсутствие сонографических признаков фетоплацентарной недостаточности отмечено в ОГ у 47 (40,5%) лиц, в КГ – у 54 (90,0%). У пациенток ОГ задержка развития внутриутробного плода диагностирована в 19 (16,4%) случаях, нарушение плацентации – в 14 (12,1%), маловодие – в 27 (23,3%), что достоверно чаще, чем в КГ (9,5%; 3,3%; 3,3%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Преждевременное созревание плаценты обнаружены у 11 (9,5%) лиц, «тонкая» плацента – у 13 (11,2%), многоводие – у 12 (10,3%) только в ОГ. Эти нарушения в фетоплацентарной системе в ОГ расцениваются как признаки плацентарной недостаточности.

Соответствие показателей маточно-плацентарного кровотока гестационной норме отмечено у 80 (68,9%) лиц ОГ, в КГ – у 55 (91,7%). Нарушение параметров доплерометрии было у каждой 3-й (36 из 116 – 31,0%) большой ОГ, в КГ у 5 – 8,3% ( $p < 0,05$ ).

У 103 из 116 (88,8%) пациенток ОГ беременность закончилась своевременными родами, преждевременными – у 7 (6,0%), запоздалыми – у 6 (5,2%). В КГ все роды своевременные. Через естественные родовые пути родоразрешены 76 из 116 (65,5%), кесарево сечение произведено – у 40 из 116 (34,4%) пациенток ОГ, в КГ 71,7%; 28,3%, соответственно. У пациенток ОГ часто регистрировались осложнения в родах: аномалии родовой деятельности – 34 (29,3%), несвоевременное излитие околоплодных вод – 27 (23,3%), быстрые и стремительные роды – 22 (18,9%) случаев. У каждой третьей пациентки в анамнезе родовой деятельности – в 10 случаях из 34 (29,4%) имела место гипотироксинемия в третьем триместре беременности.

Состояние при рождении и течение ранней постнатальной адаптации у 103 доношенных новорожденных ОГ отличалось более высокой частотой асфиксии (11,7%), морфофункциональной незрелостью (13,3%), гипотрофией (15,5%), чем в КГ (3,3%, 6,7%, 0,0%, соответственно). Каждый 4-й ребенок родился в состоянии средней степени тяжести (24 из 103 – 23,4%). Средняя оценка по шкале Апгар (7,6±0,2 балла) и показатели массы тела (3517,8±40,2 г) у доношенных новорожденных ОГ были ниже, чем в КГ: 8,4±0,1 балла и 3626,3±55,1 г, соответственно ( $p < 0,05$ ). У 21 (20,4%) пациенток ОГ родились дети с аномалиями развития. При анализе течения раннего неонатального периода выявлено нарушение адаптации более чем у половины доношенных новорожденных ОГ (66 – 64,1%), которое проявлялось сочетанием патологических симптомов, наиболее частыми

из которых были: гипербилирубинемия – 21 (20,4%) случай, ишемическое поражение ЦНС – 22 (21,4%), снижение мышечного тонуса – 22 (21,4%), кожно-геморрагический синдром – 16 (15,5%), анемия – 13 (12,6%), отечный синдром – 12 (11,6%).

Для достижения цели исследования разработана табл. прогностических факторов перинатального исхода при беременности с эутиреоидным зобом. При её составлении учитывались данные акушерско-гинекологического анамнеза, показатели состояния фетоплацентарной и тиреоидной систем, течение беременности и родов, состояние детей при рождении и ранняя постнатальная адаптация. Использовали диагностический алгоритм, разработанный А.А. Генкиным и Е.В. Гублером (1969) на базе последовательного статистического анализа А. Вальда [1–4].

Последовательный диагностический алгоритм вели поэтапно. Вначале определяли алфавит нозологических форм, представленный двумя состояниями:  $A_1$  (благоприятный перинатальный исход) и  $A_2$  (неблагоприятный). Под ситуацией неблагоприятного перинатального исхода подразумевали рождение ребенка в состоянии асфиксии, с гипотрофией, морфо-функциональной незрелостью, отклонениями в неврологическом статусе, аномалиями развития, с нарушением ранней постнатальной адаптации.

После определения состояний, подлежащих распознаванию, производилось формирование алфавита признаков, общих для дифференцируемых состояний. После предварительного анализа было выделено 56 предположительно значимых признака. Расчет долей признаков установил 16 достоверно различающихся ( $p < 0,05$ ), которые были использованы в последующих расчетах. Затем проводилась разбивка всех признаков на ряд диапазонов. Минимальное число градаций две. Признаки обозначаются как  $x_i^j$ , где нижний индекс обозначает номер признака, а верхний – номер градации признака. Вероятностные характеристики рассчитывали для каждой градации признака. Выполняли последовательное сравнение распределений признаков для выбора наиболее различающихся. На следующем этапе разработки таблицы вычисляли диагностические коэффициенты (ДК) по формуле:

$$DK(x_i) = 10 \lg \frac{P(x_i / A_1)}{P(x_i / A_2)}$$

$P(x_i / A_1)$  – вероятность признака  $x_i$  при состоянии  $A_1$ ,  $P(x_i / A_2)$  – вероятность признака  $x_i$  при состоянии  $A_2$ .

ДК может быть положительным или отрицательным. Если вероятность признака выше при состоянии  $A_1$ , то ДК будет положительным; если вероятность признака выше при заболевании  $A_2$ , то ДК будет отрицательным. ДК рассчитывался для каждой градации признака. Признаки в таблице располагались в порядке убывающей информативности и с учетом реальной последовательности получения данных. Информативность признаков по Кульбаку вычисляли по формуле:

$$I(x_i) = DK(x_i) \times [P(x_i / A_1) - P(x_i / A_2)], \text{ где}$$

$DK(x_i)$  – ДК признака  $x_i$ ,  $P(x_i / A_1)$  и  $P(x_i / A_2)$  – вероятности признака  $x_i$  при состояниях  $A_1$  и  $A_2$ .

Информативность признака в целом равнялась сумме информативностей его градаций:

$$I(x_i) = I(x_i^1) + I(x_i^2) + \dots + I(x_i^j)$$

На следующем этапе проводился расчет диагностических порогов. Диагностический порог – это величина, которой должна достигнуть сумма ДК при использовании последовательной диагностической процедуры для принятия определенного решения с выбранным уровнем допустимых ошибок. Основываясь на соображениях медицинского характера, учитывая отсутствие летальных исходов, выбраны ошибки: гипердиагностика патологического состояния  $\alpha$  – 10%, недооценки осложнений  $\beta$  – 10%, вычисленные логарифмические диагностические пороги соответственно составили – 9,5 (риск развития неблагоприятного перинатального исхода), +9,5 (благоприятный перинатальный исход).

При использовании последовательного диагностического алгоритма условия для принятия решения имеет вид неравенства:

$$DK \text{ пор } A_2 > DK(x_1) + DK(x_2) + \dots + DK(x_j) < DK \text{ пор } A_1,$$

где  $DK(x_j)$  – диагностический коэффициент признака  $x_j$ ,  $DK \text{ пор } A_1$  и  $DK \text{ пор } A_2$  – диагностические пороги дифференцируемых состояний  $A_1$  и  $A_2$ . На основании изложенных выше вычислений составлена прогностическая таблица для возможности диагностики развития неблагоприятного перинатального исхода у беременных с эутиреоидным зобом. В таблицу вошли признаки, имеющие информативность выше 0,5. Использование таблицы заключается в суммировании ДК, соответствующих каждому из

симптомов до тех пор, пока верно неравенство. При достижении одного из порогов принимается соответствующее решение. Если после использования всех имеющихся признаков не один из порогов не достигнут, выносится решение – «ответ неопределенный». Это может означать, что имеющейся диагностической информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем надежности или возможно наличие у пациента переходного между заболеваниями состояния (табл.1).

Таблица 1

Прогностические факторы перинатального исхода у беременных с клинически эутиреоидным зобом

Признак	Диапазон	ДК	Информативность
Нарушение менструального цикла	есть	-2	0,3
	нет	1	0,2
Невынашивание беременности	есть	-3	0,4
	нет	1	0,2
Ранний токсикоз	тошнота	-2	0,2
	рвота лег.ст.	-2	0,1
	рвота ср.ст.	-2	0,1
	нет	1	0,1
Гестоз	отеки	-2	0,5
	нефропатия	-2	0,1
	нет	1	0,3
Угроза невынашивания беременности	в течение беременности	-3	0,3
	в 1 триместре	-1	0,1
	во 2 триместре	-3	0,5
	в 3 триместре	-2	0,2
	нет	1	0,1
Узловой зоб	св.Т4 норма	3	1,0
	св.Т4 снижение	-4	1,5
Диффузный зоб	св.Т4 норма	1	0,1
	св.Т4 снижение	-4	0,6
ЗРВП	есть	-6	1,4
	нет	1	0,3
Объём околоплодных вод	маловодие	-4	0,7
	норма	1	0,2
	нет	1	0,2
Обвитие пуповины	есть	-3	0,1
	норма	1	0,2
Допплерометрия МПК	нарушения	-3	0,5
	норма	1	0,2
КТГ (балл)	10 – 8	3	0,6
	7 - 6	-2	0,3
	5 и менее	-4	0,1
БФП (балл)	10 – 12	3	0,4
	9 – 8	1	0,1
	7 и менее	-3	0,6
Аномалии родовой деятельности	нет	1	0,1
	дискоординация	-8	0,6
	несвоевременное излитие вод	-3	0,4

Наиболее информативными в отношении прогноза и перспективными в плане клинической реализации в силу своей доступности и малой инвазивности стали данные акушерско-гинекологического анамнеза: невынашивание – ДК=3, нарушение менструального цикла – ДК=-2. Следует учитывать прогностическую ценность осложнений течения беременности: ранний токсикоз – ДК=-2, гестоз – ДК=-2), угроза невынашивания – ДК=-3. Увеличивает риск неблагоприятного перинатального исхода наличие задержки внутриутробного развития плода – ДК=-6, маловодия – ДК=-4, неоднократного обвития пуповины – ДК=-3, нарушения показателей доплерометрии маточно-плацентарного кровотока – ДК=-3, снижения оценки кардиотокографии ДК=-3, БФП – ДК=-3. Негативно влияет сочетание зоба со сниженным уровнем свободного тироксина ДК=-4, а в родах – дискоординация родовой деятельности ДК=-8 и несвоевременное излитие околоплодных вод ДК=-3. У 116 пациенток ОГ ретроспективная проверка прогностической значимости выявила её чувствительность, равную 76%, и специфичность – 68%.

**Выводы.** При эутиреоидном зобе шло снижение функции щитовидной железы во второй половине беременности, ведущее к развитию гипотироксинемии в 21,6% случаев. Беременность при эутиреоидном зобе часто имеет осложненный характер: изменения в фетоплацентарной системе встречаются чаще и в

значительно большей мере, что требует своевременного их выявления и коррекции. Установлены факторы риска развития неблагоприятного перинатального исхода у беременных с клинически эутиреоидным зобом, оценена их информативность и составлена таблица для определения прогноза исхода.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер с англ.– М.: Практика, 1999.– С. 123–160.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов.– Л.: Медицина, 1970.– 318 с.
3. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии.– Л.: Медицина, 1990.– 175 с.
4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.

УДК 616.441-006.5

МНОГУЗЛОВОЙ КОЛЛОИДНЫЙ ЗОБ

Н.Е. ВОЗНЮК, А.В. ПОСЕЛЕНОВ, С.А. ПРИЛЕПА\*

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий [1]. Это объясняется широкой распространенностью диффузного и узлового зоба в йоддефицитных регионах России, ростом числа диагностируемых злокачественных опухолей, часто формирующихся на фоне зоба. Под термином «узел» подразумевается образование в ЩЖ, определяемое пальпаторно, и/или при помощи любого визуализирующего анализа. По С.Wang [2], 50% людей имеют узловые образования в ЩЖ. Основная их доля приходится на непальпируемые узлы с <math>\varnothing</math>1 см, а 3,5% – это микрокарциномы ЩЖ [3].

Проведение дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ при клинико-инструментальном обследовании – важный этап, определяющий тактику лечения и наблюдения за пациентом. В структуре всех узловых образований ЩЖ выделяют узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб и опухоли (добро- и злокачественные). По Международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 1988 г.) опухоли ЩЖ подразделяют на эпителиальные и неэпителиальные. К эпителиальным опухолям относятся доброкачественные: фолликулярная аденома (эмбриональная аденома, микрофолликулярная аденома, фетальная аденома); папиллярная цистаденома; оксифильноклеточная аденома (из клеток Гюртле – Ашкенази), светлоклеточная аденома, функционирующая аденома (болезнь Пламмера) и др. Злокачественные: фолликулярный рак; папиллярный рак; С-клеточный (медулярный рак); недифференцированный (анapластический) рак; прочие. Неэпителиальные опухоли бывают добро- и злокачественными. Отмечают смешанные опухоли, вторичные опухоли, неклассифицируемые опухоли и опухолеподобные поражения. Преобладание тех или иных форм рака ЩЖ зависит от многих факторов. Превалируют дифференцированные формы аденокарцином ЩЖ. В странах с природным йодным дефицитом аденокарциномы ЩЖ часто бывают на фоне многоузловых зобов (МУЗ). В 55% случаев аденокарциномы ЩЖ имеются на фоне МУЗ, 30% – при неизменной ЩЖ (в виде солитарного узла), 12% – при диффузном эутиреоидном зобе, 3% – на фоне аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Частота выявления вариантов аденокарцином ЩЖ (ЭНЦ РАМН) составляет при папиллярном раке ЩЖ – 70%, папиллярно-фолликулярном – 20%; фолликулярном ЩЖ – 9,8%; анапластическом ЩЖ – 0,2%.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости тщательного диагностического поиска при *любом узловом образовании* в ЩЖ. На долю узлового коллоидного в разной степени пролиферирующего зоба приходится 60–75% от всех узловых образований в ЩЖ. При проведении пункционной биопсии при узловом зобе получают коллоид и тиреоциты. Соотношение этих компонентов характеризует тип зоба: если преобладает коллоид – это *коллоидный зоб*, а при наличии большого количества тирео-

\* Тульская областная больница

цитов – пролиферирующий коллоидный зоб. Узлы, превышающие 1 см в диаметре, выявляются при пальпации ЩЖ, а узлы менее 1 см – непальпируемые. Главным звеном патогенеза эутиреоидного узлового зоба, служит относительный недостаток тиреоидных гормонов, имеющий место на фоне йодного дефицита, приводящий к гиперпродукции ТТГ гипофизом с последующей пролиферацией тиреоцитов и накоплением коллоида. Недостаток йода – это всего лишь один, хотя и очень важный механизм развития эутиреоидного зоба. В этиологии этого заболевания могут лежать: нарушение всасывания йода в кишечнике, однотипное питание с употреблением продуктов с зобогенным эффектом, дефекты ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов и др. Генетическая предрасположенность прослеживается в формировании МУЗ, который чаще встречается у женщин и пожилых. С годами в ЩЖ прогрессивно растет число участков с неравномерным или узловым ростом.

Основной особенностью МУЗ является его морфологическая гетерогенность. При длительно существующем МУЗ могут определяться многочисленные участки некрозов, соединительно-тканые тяжи, кисты и кальцинаты. МУЗ часто является полифокальной и поликлональной патологией. Иногда в МУЗ встречаются участки, имеющие моноклональную природу. В узлах моноклонального происхождения нередко имеются соматические точечные мутации, активирующие рецепторы ТТГ. Все это лежит в основе развития функциональной автономии некоторых узлов при МУЗ и формировании многоузлового токсического зоба. Для МУЗ характерно накопление избытка тиреоглобулина в фолликулах с относительно низким содержанием йода и тиреоидных гормонов. Выявляется нарушение соотношения Т4 и Т3, с повышенным содержанием в тиреоглобулина Т3. Именно нарушение йодирования тиреоглобулина, играет ключевую роль в прогрессировании автономной мультифокальной клеточной пролиферации при МУЗ и стимуляции фолликулярных клеток ТТГ может иметь значение в патогенезе зоба в регионах с тяжелым йодным дефицитом. Формирование МУЗ в регионах с умеренным йодным дефицитом происходит на фоне нормального уровня ТТГ. В этих областях наиболее важным патогенетическим фактором является интратиреоидное нарушение йодного обмена.

Обнаруженные при УЗИ непальпируемые узловые образования, имеющие размеры до 1,0 см в диаметре, представляют для врачей немалый интерес. Клинический диагноз «узловой зоб» правомочен, если при УЗИ четко определяются соответствующие признаки узла, то есть выявлено образование, имеющее капсулу. Когда очаг измененной экзогенности малых до 1 см в диаметре в ткани ЩЖ не имеет капсулы, его расценивают как «фокальное изменение» ЩЖ и не выносят в клинический диагноз.

Аденомы – доброкачественные опухоли ЩЖ. Источником аденом являются А- и В-клетки. Наименее дифференцированными являются аденомы эмбрионального строения, а наиболее дифференцированными – аденомы фетального и папиллярного строения. Выделяют токсическую аденому, доброкачественную опухоль, которая связана с соматической мутацией рецептора ТТГ. Такая мутация обуславливает положительную активацию аденилатциклазной системы независимо от стимуляции ТТГ.

Злокачественные новообразования ЩЖ представлены в основном раками разной степени дифференцировки из всех типов тиреоидных клеток – А, В и С. Наиболее часто встречаемыми являются раки из А-клеток папиллярного, фолликулярного и смешанного строения, а также фолликулярно-солидные раки. Раки не имеют собственной капсулы. Раки из В-клеток по структуре мало отличаются от раков из А-клеток, цитологически они труднее диагностируются из-за отсутствия явных цитологических признаков, отличающих их от аденом из В-клеток. Наличие узлового образования в ЩЖ является поводом для онкопоиска. Клинические симптомы рака ЩЖ: быстрый рост узла, плотная его консистенция, парез голосовых связок, рост регионарных лимфатических узлов, медулярный рак в семье.

Лабораторно-инструментальные методы обследования, используемые при узловых образованиях ЩЖ: УЗИ, тонкоигольная пункционная биопсия (ТПБ), определение уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, определение титра антитиреоидных антител, радиоизотопное сканирование, рентгенограмма грудной клетки с контрастированием пищевода барием, компьютерная томография и магнитно-ядерный резонанс (по показаниям). После операции применяют гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани ЩЖ (определение опухолевых маркеров)

Радионуклидное сканирование и скintiграфия – методы получения гамма-топографического двухмерного изображения ЩЖ, отражающего распределение в ней радионуклида-133 – йода или 99тТс-пертехнетата. Исследование выполняется с помощью сканера или гамма-камеры (в последнем случае исследование называется скintiграфия). Минимальный размер узлового образования, выявляемого на сканограмме, составляет 1 см, но и большие размеры далеко не всегда гарантируют визуализацию, особенно, если образование располагается на задней поверхности ЩЖ. Данные пальпации надо сопоставлять со сканограммой, а не ее описанием, учитывая смещение ЩЖ при перемене положения тела больного (во время сканирования больной лежит, во время осмотра сидит или стоит). Сканирование не является скрининговым методом и выполняется по определенным показаниям: предположительно автономный узел (узлы) ЩЖ (токсическая аденома, узловой или многоузловой токсический зоб); рецидив зоба или тиреотоксикоза после операции на ЩЖ; необычная локализация тиреоидной ткани или аномалия развития ЩЖ; загрудинный зоб (исследование проводят с 131-йодом для получения четкого изображения); дистопия ЩЖ, в т.ч. зоб корня языка; гемиагенезия или агенезия ЩЖ; функционирующие метастазы дифференцированного рака ЩЖ (визуализация метастазов с помощью 131-йода возможна при отсутствии нормально функционирующей ЩЖ, при наличии ее применяют 99тТс); овариальная струма (тиреоидная ткань в овариальной тератоме); подозрительная опухоль на шее; состояние после операции на ЩЖ по поводу рака для решения о радикальности операции (анализ функции оставшейся после операции тиреоидной ткани).

ТПБ с цитологическим исследованием пунктатов – дооперационный метод прямой оценки структурных изменений и установления цитологических признаков образований в ЩЖ. Метод ТПБ обязателен для верификации природы узловых образований ЩЖ. Принцип: все узловые образования ЩЖ, которые можно пропунктировать, должны быть обследованы. Биопсия проводится при размере узла от 1 см и выше, надо пунктировать все пальпируемые узлы. Эффективность получения цитологического материала при ТПБ растет, если она идет под контролем УЗИ. Преимущество ТПБ (по сравнению с толстоигольной и открытой биопсией): уровень достоверности – 80–97%, установление диагноза на ранних стадиях, отсутствие клеточной диссеминации при биопсии злокачественных опухолей ЩЖ.

Цель лечения – замедлить рост узла (рост его диаметра на 5 мм от исходного за 0,5 года или его объема на 50% и более). Терапию препаратами тиреоидных гормонов ведут при отсутствии факторов риска и/или клинических и цитологических признаков опухоли ЩЖ, после анализа уровня тиреотропного гормона (левотироксином или комбинированными препаратами).

Показания к назначению левотироксина при узловом коллоидном зобе: размер узла 10–30мм (объем узла не более 3 мл), слабо выраженная пролиферативная активность тиреоцитов, полученных при ТПБ из узла или отсутствие пролиферативной активности (встречается редко), рецидив узлового коллоидного зоба в течение первых 3-х лет с момента оперативного лечения.

Показания к консервативному лечению при МУЗ: размер каждого из узлов не более 1 см в диаметре, суммарный объем узлов не более 3,0 мл, слабая степень пролиферации тиреоцитов, полученных из узлов при ТПБ, отсутствие дегенеративных изменений в узлах, базальный уровень ТТГ не ниже 1,0 мЕд/мл. Лечение радиоактивным йодом при узловых формах зоба может быть альтернативой при токсической аденоме, многоузловом токсическом зобе, узловом пролиферирующем эутиреоидном зобе. Противопоказания: беременность и лактация, зоб 2 степени (по классификации ВОЗ), загрудинный зоб. Показания к оперативному лечению в экстренном порядке: рак ЩЖ, подозрение на рак при узловом зобе; фолликулярная аденома ЩЖ (при невозможности дифференцировать фолликулярную аденому от высокодифференцированной фолликулярной аденокарциномы при цитологическом исследовании). Показания к оперативному лечению в плановом порядке: большие с узлом в ЩЖ с его исходным размером более 3,0 см; большие с узловым зобом, имеющие отрицательную динамику за период консервативного лечения/наблюдения; большие с узловым коллоидным пролиферирующим зобом с признаками аденоматоза в узле или дисплазии 3 степени; большие с многоузловым токсическим зобом (после проведения медикаментозной подготовки; при наличии сопутствующей патологии, не дающей произвести оперативное вмешательство на ЩЖ – такие пациенты подлежат лечению радиоак-

тивным йодом); больные с кистами более 3 см, имеющими фиброзную капсулу и накапливающими жидкость после двукратной аспирации; с аденомами ЩЖ; с загрудинным узловым зобом.

**При обследовании по поводу узлового образования ЩЖ часто выявляется онкопатология ЩЖ.** Больной 1946 г.р. в 2000 г. перенес острый инфаркт миокарда, в 2002 г. – аортокоронарное шунтирование. Ухудшение состояния в апреле 2004 г., когда был зарегистрирован пароксизм мерцательной аритмии. Лечился в кардиологическом отделении ТОб. Выявлено увеличение ЩЖ с узловыми образованиями в обеих долях. ТТГ=0.08 мМЕ – тиреотоксикоз. При сканировании правая доля не визуализируется, а левая – с высоким включением радиофармпрепарата. Поставлен диагноз: токсическая аденома левой доли ЩЖ. 29.09.04 г. больной прооперирован. При гистологическом исследовании: бластома правой доли ЩЖ, а в левой – токсическая аденома. Была произведена гемиструмэктомия левой доли с перешейком и резекция правой доли. В настоящее время в оставшейся ткани выявлен узел Ø1,4 см. При пункционной биопсии – коллоидный зоб. Больной наблюдается.

**Наличие узлового образования в ЩЖ – составной симптом синдрома Сиппла.** Больная 1966 г.р. имела АД до 180/100 мм рт. ст. с 1997 г. Из анамнеза: мать и сестра умерли от заболеваний ЩЖ и надпочечников. Лечилась в стационаре без эффекта. При обследовании в 1999 г. в КДЦ выявлены большие образования в надпочечниках и узел в ЩЖ. В ноябре 1999 г. произведена двусторонняя адреналэктомия. Гистологически – феохромоцитомы. В январе 2000 г. струмэктомия – гистологически – медуллярный рак. Заместительная терапия L-тироксин и кортизоном.

Пациент 1971 г.р. 31 января 2005 г. впервые отметил повышение АД до 150/90 мм рт.ст., сопровождающееся ознобом. Обратился в КДЦ. При обследовании выявлена опухоль левого надпочечника и узел правой доли ЩЖ. Цитологически – фолликулярная опухоль ЩЖ. Гормоны ЩЖ в норме. 10.04.05 г. – адреналэктомия. При гистологическом исследовании – аденокортикальный рак. Сейчас готовится к струмэктомии.

Больной 1949 г.р. Образование в надпочечниках выявлено в 2001 г. Катехоламины и АД в норме. В декабре 2004 г. выявлен узловой зоб. При пункционной биопсии – коллоидноклеточный зоб с воспалением и пролиферацией В-клеток. Госпитализирован. В январе 2005 г. оперирован. На гистологическом исследовании – медуллярный рак. Хотя данных за феохромоцитому нет, но, учитывая наличие медуллярного рака как составной части синдрома Сиппла, в мае 2005 г. больному произведена адреналэктомия. При гистологическом исследовании – феохромоцитомы.

**Сочетание узлового образования в ЩЖ с наличием опухолевого процесса другой локализации.** Больная 1939 г.р. лечилась по поводу узлового зоба 10 лет, кроме последних 2 лет. 10.04 обнаружен узел в правой молочной железе. 12.05 обратилась к онкологу. Диагноз: рак молочной железы. При подготовке к операции выявлена токсическая аденома правой доли ЩЖ. Решено после подготовки провести струмэктомию, т.к. любое оперативное вмешательство при наличии тиреотоксикоза может вести к тиреотоксическому кризу. 18.04.05 больная прооперирована. Гистологически – фолликулярная аденома. Затем – операция по поводу рака молочной железы. Ныне состояние больной удовлетворительное. Проходит курс химиотерапии.

Специалистами обсуждается генетическая обусловленность сочетания опухолей ЩЖ и других органов. Установлено, что в состав множественных эндокринных новообразований входят медуллярные раки, а с опухолями других органов сочетаются чаще папиллярный и фолликулярный рак. В ряде случаев твердо установлены генетические механизмы: при синдроме Горднера (диффузный полипоз толстого кишечника, часто с трансформацией в рак и рак ЩЖ, поджелудочной железы, дуоденального сосочка, яичников); при сочетании рака ЩЖ и молочной железы, опухоли яичников; при болезни Каудена (множественные гемангиомы, рак ЩЖ, папилломатоз слизистой рта и фиброаденомы молочной железы). Путь передачи – аутомно-доминантный. Установлено, что у пациентов с сочетанием опухоли ЩЖ и других органов в роду встречаются опухолевые образования.

#### Литература

1. Дедов И.И. и др. Диагностика, лечение, профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. – М., 1999. – 48 с.
2. Wang C., Crapo L.M. The epidemiology of thyroid disease and implication for screening: endocrinology and metabolism clinics of N. America. – 1997. – Р. 189
3. Вютченко С.Л. // Пробл. эндокрин. – 1993. – № 6. – С. 30.

УДК 616.711-007.24-07

#### МЕТОДЫ ОБЪЕКТИВНОЙ НЕРЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

В.И. КУЧЕРЮК\*, Е.Г. СКРЯБИН\*\*

Проблема эффективного лечения заболеваний позвоночника связана со своевременной их диагностикой, при этом основные диагностические методы основаны на использовании ионизирующего излучения, пагубно действующего на человека.

**Цель работы** – обзор информации по методам объективной нерентгенологической диагностики заболеваний позвоночника.

Критическому анализу имеющихся методов диагностики заболеваний позвоночника посвящен научный обзор [1]. Наша работа его дополняет. Все известные методы могут быть разделены на контактные и бесконтактные. Некоторые контактные методы отличаются простотой и дешевизной, и при этом дают достаточно точные результаты. Общим недостатком почти всех контактных методов является длительность диагностики и трудоемкость обработки результатов. Контактные методы можно подразделить по способу контакта с пациентом на две группы: механический контакт и контакт посредством датчиков.

К контактным методам относится гониометрия – метод регистрации положения частей тела, в т.ч. при движении. В качестве датчиков угловых перемещений используются электрические переменные сопротивления (потенциометры) и угломеры (на шарнире с выдвигаемыми или дисковыми браншами). Наиболее широкое применение в практике нашли циркуль-гониометр В.А. Гамбурцева [13]. Применялись также лордопелескопиометр, приборы Билли – Кирхгофера и П.И. Белоусова. Основными недостатками гониометрии являлись трудоемкость в измерениях и обработке полученных результатов. В работе [4] предложено диагностировать искривления позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях контурными гипсовыми слепками с последующим их фотографированием. Среди аппаратов, применяемых для исследования и регистрации деформаций позвоночника, отметим кифосколиозометр О.В. Недригайловой [13], на шкале которого имелись сквозные отверстия с палочками. Пациент устанавливали на подставку и выдвигали палочки до соприкосновения их с острыми отростками тел позвонков, при этом положение палочек передавало характер и степень сколиотической деформации позвоночника. Для определения выраженности грудного кифоза и поясничного лордоза пациента просили повернуться спиной по направлению к палочкам, после чего их вновь выдвигали вперед, до соприкосновения с туловищем исследуемого. Закончив измерение, положение палочек перенесли на бумагу и получили два контурных изображения – во фронтальной и в сагиттальной плоскостях. Аппарат Шульцеса [13], работающий по типу нивелира, позволял точно измерять выраженность грудного кифоза и степень наклона таза. Аппарат Лесуна З.В. [5], по принципу пантографа с помощью электрошупа, касающегося остистых отростков тел позвонков, переносил на бумагу контурное изображение деформаций позвоночника во фронтальной и в сагиттальной плоскостях. К контактным методам диагностики вертебральных деформаций также относились сферосоматометр Вольнянского и пантограф Николаева.

Если перечисленные выше методы основывались на контакте с механическим приведением в движение элементов устройства или аппарата, то следующая подгруппа основана на использовании контактных датчиков с передачей сигнала электрическим или ультразвуковым способом. Контактный трехмерный сканер (НМФ МБН, г. Москва), позволяет проводить обследование пациента как стоя, так и при различных положениях тела. Информация от датчиков преобразуется в цифровой формат с последующей их обработкой на компьютере [1]. Ультразвуковой прибор немецкой формы «Zebri» позволяет регистрировать отдельные точки в трехмерном пространстве с помощью датчика. Этот прибор может выявлять патологию при различных положениях тела с обработкой данных на компьютере. Выпускаемая компанией «Orthosen» установка «Ortelius 800» имеет массивное основание с регистрируемой системой. Датчик надевается на палец, исследователь путем пальпации остистых отростков тел

\* ГОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет»  
\*\* ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»

позвонок устанавливает их пространственное положение. Результаты обрабатываются на компьютере. В практической деятельности нашли применение, по данным В.Н. Сарнадского [8], «the rib hump measuring apparatus», «the formulator body tracer», «scoliometr», «flexible curve», «spinal pantograph». Бесконтактные методы основаны на использовании излучения: оптического, ионизирующего (рентгеновское, электронного парамагнитного резонанса, ядерного магнитного резонанса) и ультразвукового.

К оптическим методам относятся стерео- и фотография, видеорегистрация и проекционные методы. Фотография дает недостаточную информацию для получения пространственного представления о патологии и используется лишь для документации. Стереометрия и стереограмметрия дают трехмерное изображение с достаточной точностью, но сложна обработка полученной информации [2]. Видеорегистрация основывается на синхронной записи двумя или более видеокамерами, расположенными по разные стороны от пациента и при перемещении специальных маркеров на его теле. Этот метод имеет невысокую точность измерений. Предпочтительнее стереограмметрия, основанная на цифровой технике. Ранее рентгенография считалась единственным методом диагностики вертеброгенной патологии, но из-за лучевой инвазивности его применение ограничено. Более эффективна стереорентгенография, ее суть аналогична стереограмметрии с возможностью исследования в статике и в динамике. Современное техническое обеспечение снижает влияние лучевой нагрузки при хорошем качестве изображения. Недостатки метода: высокая стоимость, необходимость помещения и персонала, невозможность проводить исследования беременных женщин.

К проекционным методам диагностики вертеброгенной патологии относятся: теневой муаровый метод, метод пространственного детектирования фазы (компьютерная оптическая топография), электронно-проекционный муаровый метод. Теневой муаровый метод [11–12] заключается в том, что пациент располагается вблизи фотопластины с линейчатой сеткой. При освещении световым потоком (например, диапроектором) перпендикулярно к фотопластинке, на поверхности спины пациента образуется тень сетки. Под углом к плоскости фотопластины, на фоне спины пациента, можно увидеть картину муаровых полос, образованной наложением сетки фотопластины и ее тени (механическая интерференция). Фотоснимок, полученный любым фотоаппаратом, легко обрабатывается по простой формуле [10] с помощью калькулятора. В результате исследования получают пространственную топограмму дорсальной поверхности туловища человека. Этот способ позволяет получить снимки спины при наклонах туловища вправо и влево. Применение цифрового фотоаппарата или видеокамеры и компьютера позволяют автоматизировать процесс обработки муаровой картины по программе с выходом аксонометрических изображений спины, как в статике, так и в динамике. Чувствительность метода – 0,1 мм. Ограничения к использованию метода: невозможность исследования спины при максимальном сгибании и разгибании туловища, наличие выраженного слоя подкожно-жировой клетчатки, реберного горба и келоидных рубцов. С некоторой погрешностью можно использовать метод муаровой топографии и при выраженной подкожно-жировой клетчатке по методике Л.С. Трофименко с помощью клипера Беста [3], а также у беременных женщин. В последнее время распространением проекционным методом является метод пространственного детектирования фазы (компьютерная оптическая топография) [7, 9]. Установка состоит из проектора, видеокамеры, компьютера, монитора, экрана, установочного места, направляющих и юстировочных механизмов. Принцип работы: с помощью проектора на эталонную плоскость экрана проецируется сетка прямолинейных эквидистантных черно-белых линий. Эта сетка сканируется видеокамерой и посылается в компьютер посредством алгоритмов. Затем перед экраном становится пациент, на спину которого проецируется сетка. Сетка деформируется по рельефу спины пациента. Изображение этой сетки сканируется видеокамерой и посылается в компьютер. Обработка двух введенных в компьютер видеосигналов ведется по программе путем определения разности фаз двух видеосигналов. Программа позволяет строить топограмму задней поверхности и здорового туловища, и деформированного [8]. Установка требует 1,8×5,5 м<sup>2</sup> площади. Чувствительность метода равна 0,5 мм. Время компьютерной обработки не превышает 6 с.

Электронно-проекционный муаровый метод [5–6] имеет установку, состоящую из мультимедийного проектора, цифровой

фото- или видеокамеры, компьютера и монитора. Линейчатая сетка мультимедийным проектором проецируется на спину пациента, затем объектная сетка сканируется цифровым фотоаппаратом и засылается в компьютер. Компьютер по программе, моделирующей теневой муаровый метод, образует муаровую картину, затем строит топограмму спины и выдает характеристики диагностики. В отличие от теневого муарового метода электронно-проекционная установка позволяет исследовать положение при наклонах туловища за счет автоматических изменений резкости, юстировки оптической системы и фрагментарного сканирования исследуемой поверхности. Размеры площади установки составляют 1,8×3,0 м<sup>2</sup>. Чувствительность – 0,1 мм.

Хорошие перспективы для внедрения в практику имеют ЯМР-томографы, поскольку принцип их действия не основан, в отличие от рентгенографии и компьютерной томографии, на использовании ионизирующего излучения. Одним из недостатков является высокая стоимость оборудования и самого исследования для пациента, не входящего в систему обязательного медицинского страхования. Отметим высокую эффективность проекционных методов, результаты которых сопоставимы с рентгенологическими. По мнению многих авторов, проекционные методы получат дальнейшее развитие и распространение в силу своей неинвазивности, низкой стоимости оборудования и самого исследования. Теневые муаровые установки могут использоваться в периферийных больницах вследствие низкой стоимости; при необходимости фотоснимок с картиной муаровых полос может быть послан в центр по сети «Internet» для вынесения квалифицированного заключения и выдачи рекомендаций по лечению.

#### Литература

1. Батышева Т.Т. и др. // Мед. помощь. – 2004. – № 1. – С. 27.
2. Бельский В.Е. и др. // Ортопедия, травматол. и протез. – 1969. – № 4. – С. 57–60.
3. Дубровский В.И. Биомеханика. – М.: ВЛАДОС-ПРЕСС, 2003.
4. Зацепин Т.С. и др. // Нов. хир. архив. – 1926 № 10. – С. 500.
5. Лесун З.В. Аппарат для графической записи боковых искривлений позвоночника и методика выявления величины искривления: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1962.
6. Патент 2065570 RU. Электронно-проекционный способ измерения формы и перемещений поверхности объекта / Кучерюк В.И., Попов А.М., Колесников А.В. 1996. – Бюл. № 23.
7. Садовой М.А. и др. // Травматол. и ортопедия России. – 1994. – № 3. – С. 43–51.
8. Сарнадский В.Н. и др. Мониторинг деформаций позвоночника методом компьютерной оптической топографии. – Новосибирск, 2001.
9. Сарнадский В.Н. и др. // Тез. докл. VII съезда травматол.-ортопедов России. – Новосибирск, 2002. – Т. 1. – С. 166.
10. Скрябин Е.Г. и др. Муаровая топография в диагностике вертеброгенных деформаций у беременных. – Тюмень, 1999.
11. Скрябин Е.Г. и др. // Изобретения. Полезные модели. – 2000. – № 34. – С. 3.
12. Скрябин Е.Г. и др. // Тез. докл. VII съезда травматол.-ортопедов России. – 2002. – Т. 1. – С. 168–169.
13. Чаплин В.Д. и др. Сколиоз и кифозы. – М.: Медицина, 1973.

УДК: 612.398.12:616.748:617.58 - 089

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ УДЛИНЕНИИ ГОЛЕНИ АППАРАТОМ ИЛИЗАРОВА С ТЕМПОМ ДИСТРАКЦИИ 3 ММ В СУТКИ В АВТОМАТИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ

С.А. ЕРОФЕЕВ, С.Н. ЛУНЕВА, М.В. СТОГОВ, Н.В. ТУШИНА\*

**Введение.** Разработка методов удлинения конечности, основанных на щадящих принципах, является актуальной задачей. Манипуляции со скелетом вызывают существенные изменения во внутренней среде организма, напряжения в системах, ответственных за гомеостаз и адаптацию. Структура и функция костной ткани поддерживается специфическими ферментами, синтезирующими и расщепляющими компоненты внеклеточного матрикса

\* ФГУН «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрав», г. Курган

са, и ферментами общих метаболических путей, снабжающих костные клетки энергией и пластическим материалом. При этом значимую роль в процессах регенерации костной ткани в условиях чрескостного дистракционного остеосинтеза играет функциональное состояние скелетных мышц.

**Цель работы** – изучение динамики показателей сыворотки крови, характеризующих костный метаболизм, и обменных процессов в скелетных мышцах удлиняемой конечности собак при темпе дистракции 3 мм в сутки в автоматическом режиме.

**Материалы и методы.** Биохимические исследования проведены на 20 беспородных взрослых собаках, которым удлиняли голень аппаратом Илизарова. В основной группе (ОГ – 8 собак) – удлинение проводили с темпом дистракции 3 мм в сутки за 180 приемов в автоматическом режиме в течение 10 дней. В контрольной группе (КГ – 12 собак) удлинение вели в ручном режиме с темпом 1 мм в сутки за 4 приема в течение 28 дней. Величина удлинения сегмента в обеих группах составила 28–30 мм.

Переднюю большеберцовую мышцу брали сразу же после эвтаназии в конце дистракции, через 30 суток фиксации конечности в аппарате и через месяц после снятия аппарата. Взвешенную ткань растирали с кварцевым песком в 0,15 М растворе KCl при 5°C. Экстрагировали в течение 2-х часов при 5°C. Затем гомогенат центрифугировали 10 мин при 14000g на ультрацентрифуге «Beckman» (США). Полученный супернатант исследовали, сравнивая с передней большеберцовой мышцей интактных собак.

Углеводно-энергетический метаболизм скелетной мышечной ткани оценивали по активности ферментов – лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), креатинфосфокиназы (КК), а также по содержанию в супернатанте конечных продуктов гликолиза – молочной (МК) и пировиноградных кислот (ПВК). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Антиоксидантную систему – по активности ключевого антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы (СОД). В сыворотке крови определяли уровень общего кальция, фосфата и магния, активность щелочной (ЩФ) и тартратрезистентной кислоты (ТрКФ) фосфатазы.

Активность КК, ЛДГ, ЩФ, ТрКФ, а также концентрацию МК, кальция, фосфата и магния определяли на анализаторе Stat Fax® 1904 Plus (США), используя наборы фирмы Vital Diagnostic (Санкт-Петербург). СОД в ткани определяли спектрофотометрически. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимого для 50% ингибирования реакции восстановления нитросинего тетразолия. Ферментативную активность Г6ФДГ определяли по методу Ф.Е. Путиловой [3]. Активность тканевых энзимов рассчитывали на белок, определявшийся по Лоури. Содержание МДА изучали по реакции с тиобарбитуровой кислотой [4]. Уровень диеновых конъюгатов определяли в гептановой фазе гептан-изопропаноловой (1:1) смеси при длине волны 232 нм [4]. Концентрацию ПВК – по методу Umbright в модификации Бабаскина [1]. Концентрацию продуктов обмена выражали в моль/г сырой ткани. Для анализа соотношения объемов остеогенеза и резорбции считали индекс фосфатаз (ИФ=ЩФ/ТрКФ).

Для оценки достоверности различий применяли непараметрический U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Данные в табл. представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, на графиках – в виде медианы, нулевого и сотого перцентилей.

**Результаты исследования.** Результаты биохимического исследования сыворотки крови собак представлены в табл. 1–2.

Из табл. 1 видно, что содержание электролитов в сыворотке крови животных группы ОГ на всех сроках эксперимента достоверно от дооперационных значений не отличалось, а у животных с темпом удлинения 1 мм в сутки (КГ) отмечалось снижение концентрации кальция к концу этапа дистракции. На этом же сроке в обеих группах статистически значимо возросла активность щелочной и кислой фосфатазы (табл. 2). При этом рост индекса ЩФ/ТрКФ относительно дооперационного уровня на этом сроке у животных ОГ было недостоверным. Отсутствие значимого роста ИФ к концу дистракции у животных с темпом удлинения 3 мм/сут, при увеличении активности фосфатаз, свидетельствовало об одновременной интенсификации остеосинтетических и остеолитических процессов в ткани при сохранении соотношения их объемов, характерных для интактных животных.

Таблица 1

Динамика концентрации электролитов в сыворотке крови собак в условиях удлинения голени при различных темпах дистракции

	Общий кальций, ммоль/л		Фосфор, ммоль/л		Магний, ммоль/л	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
До операции	2,45 (2,30÷2,62) n=7	2,51 (2,39÷2,68) n=34	1,52 (1,28÷1,73) n=7	1,46 (1,24÷1,66) n=30	0,82 (0,60÷1,02) n=7	0,92 (0,81÷1,12) n=25
конец дистракции	2,30 (2,23÷2,39) n=8	2,37 (2,33÷2,46) n=11	1,58 (1,40÷1,72) n=8	1,30 (1,11÷1,66) n=11	0,96 (0,90÷1,08) n=8	0,87 (0,80÷1,02) n=11
30 суток фиксации	2,39 (2,37÷2,60) n=4	2,43 (2,29÷2,60) n=4	1,53 (1,45÷1,75) n=4	1,38 (1,17÷1,62) n=4	1,18 (1,04÷1,22) n=4	0,80 (0,80÷0,85) n=4

Здесь и в табл.2. подчеркнуты результаты, достоверно отличающиеся от дооперационных значений при уровне значимости p<0,05.

Исследование мышечной ткани выявило ряд особенностей метаболизма передней большеберцовой мышцы собак с удлинением костей голени темпом 3 мм в сутки (рис. 1). Из полученных данных значительный интерес представляет динамика активности ферментов ответственных за энергообеспечение ткани – ЛДГ (рис. 1а) и КК (рис. 1б). Если при удлинении 1 мм в сутки за 4 приема активность данных энзимов на этапе дистракции возросла, а в период фиксации снижалась, то при удлинении 3 мм в сутки уровень ЛДГ и КК относительно нормы практически не менялся при дистракции и значительно возрастал на фиксации. Если активность СОД у собак КГ на этапах эксперимента увеличивалась, то в ОГ она имела обратную тенденцию (рис. 1в).

Таблица 2

Динамика фосфатазной активности сыворотки крови собак в условиях удлинения голени при различных темпах дистракции

	ЩФ, Е/л		ТрКФ, Е/л		ИФ = ЩФ/ТрКФ	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
До операции	53,7 (53,7÷77,0) n=6	58,2 (51,6÷77,5) n=27	3,5 (2,9÷4,2) n=6	4,9 (3,9÷5,7) n=27	12,8 (12,4÷26,6) n=6	13,1 (9,7÷14,3) n=27
Конец дистракции	86,1 (72,0÷153,8) n=7	130,2 (118,2÷163,7) n=10	5,0 (3,4÷6,2) n=7	6,7 (6,1÷7,2) n=10	17,3 (12,5÷46,4) n=7	21,3 (17,3÷25,8) n=10
30 суток фиксации	61,7 (57,0÷88,6) n=4	87,0 (69,8÷110,3) n=4	4,4 (4,2÷4,5) n=4	7,9 (7,6÷8,0) n=4	13,4 (12,7÷20,5) n=4	10,9 (8,8÷14,5) n=4

Из этих данных обратим внимание на низкую активность ЛДГ и КК в период дистракции у собак ОГ. Стоило ожидать, что с ростом темпа удлинения активность этих ферментов в ответ на растяжение должна была компенсаторно расти, но этого не было. Реактивные изменения процессов энергетического метаболизма в ткани развивались только после снятия дистракционных усилий, на этапе фиксации, когда в удлиняемой мышце животных этой группы шло скачкообразное повышение активности ЛДГ и КК.

Отметим изменение активности Г6ФДГ. В ткани животных ОГ в течение всего опыта (рис. 1г) она значимо превышала значения собак КГ. Это аномальное увеличение Г6ФДГ говорило об активации пентозофосфатного пути (ПФП) окисления углеводов

в мышечной ткани собак ОГ, что, по А. Лабори, можно расценивать как проявление активных пролиферативных процессов происходящих в ткани [2], а с другой – рост активности пентозофосфатного пути окисления углеводов при удлинении 3 мм в сутки мог носить компенсаторный характер, возникший в ответ на снижение роли гликолитического пути окисления углеводов.

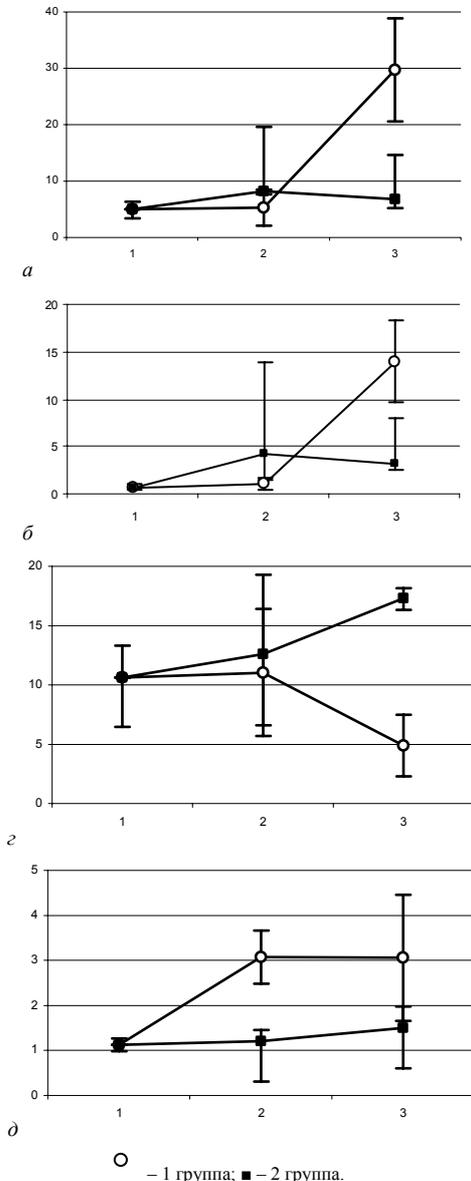


Рис. 1. Изменение активности ЛДГ, мккат/мг белка (1а); КК, мккат/мг белка (1б); СОД, от.ед./мг белка (1в) и Г6ФДГ, мккат/мг белка (1г) в передней большеберцовой мышце собак опытных групп. По оси абсцисс: 1 – интактные животные; 2 – конец distraction; 3 – 30-е сутки фиксации

Анализ содержания продуктов гликолиза и ПОЛ в ткани собак показал, что средние значения суммарной концентрации продуктов ПОЛ и гликолиза в динамике опыта между группами отличались мало. Но индивидуальный анализ у двух собак ОГ, эвтаназированных в конце distraction, показал, что у одной собаки (№ 2630) в ткани к концу distraction увеличилось содержание продуктов ПОЛ при снижении концентрации продуктов гликолиза, а у другой (№ 2570), наоборот, возросло содержание продуктов гликолиза при снижении метаболитов ПОЛ. Наглядно это можно показать, если рассчитать отношение суммарных концентраций продуктов гликолиза к сумме продуктов ПОЛ:  $([МК+ПВК]/[ДК+МДА])$ . У особей с удлинением 1 мм в сутки к концу distraction оно в среднем составляло 0,16, а у собаки № 2630 оно было равно 0,08, а у №2570 – 0,48.

Для характеристики обменных реакций, возникающих в мышцах при удлинении голени темпом 3 мм в сутки, важен

вопрос об обратимости биохимических изменений на этапах distraction и фиксации. Отмечено, что через 30 суток после снятия аппарата в мышечной ткани животных ОГ сохранялась повышенной активностью Г6ФДГ (рис. 2). В обеих группах на данном сроке отмечался высокий уровень КК. Суммарное содержание продуктов гликолиза и ПОЛ в интактной мышце и в мышце после удлинении темпом 3 мм в сутки отличалось мало.

**Заключение.** Полученные результаты показывают, что метаболические процессы, происходившие в скелетной мышце при удлинении голени с темпами 3 и 1 мм в сутки, имели ряд различий: 1) у животных с удлинением голени темпом 3 мм/сутки активизировались резервные пути обмена ткани, и в частности пентозофосфатный путь окисления углеводов; 2) активация центральных метаболических путей скелетных мышц (гликолиз, креатинкиназная система) при удлинении 3 мм/сут наблюдалась на этапе фиксации, тогда как в условиях distraction темпом 1 мм/сутки она приходилась на период distraction.

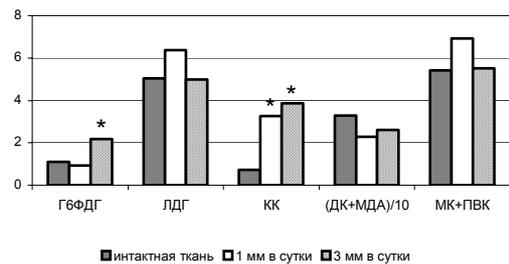


Рис. 2. Активность Г6ФДГ, ЛДГ, КК (в мккат/мг белка) и суммарное содержание продуктов ПОЛ (ДК+МДА, нмоль/г ткани) и гликолиза (МК+ПВК, ммоль/г ткани) в передней большеберцовой мышце интактных животных и собак 1, 2 групп на 30 сутки после снятия аппарата. \* – достоверность различий с интактными животными при  $p < 0,05$

При повышении distractionных усилий в скелетных мышцах удлиняемой конечности возрастает роль универсальных путей обмена, к которым, можно отнести пентозофосфатный путь. Универсальность последнего связана, во-первых, с его высокой энергетической эффективностью, и, во-вторых, с его существенной ролью в синтетических процессах (промежуточные метаболиты пентозофосфатного шунта – пентозы – используются для синтеза нуклеиновых кислот). Это позволяет предположить, что ПФП окисления является одним из основных молекулярных механизмов, обеспечивающим репаративные процессы в ткани при удлинении темпом 3 мм в сутки. После снятия distractionных нагрузок на этапе фиксации значение ПФП ограничивается пластической функцией, т.к. роль основного энергетического пути переходит к реакциям гликолиза.

Перестройка тканевого обмена скелетных мышц, происходящая в ответ на удлинении темпом 3 мм в сутки, говорит о гибкости молекулярных механизмов в ткани, что обеспечивает ее устойчивость к растяжению при повышенном темпе distraction.

#### Литература

1. Бабаскин Б.С. // Лаб. дело.– 1976.– № 3.– С. 76–79.
2. Лабори А. Регуляция обменных процессов.– М.: Медицина, 1970.– 384 с.
3. Методы биохимических исследований/ Под ред. М.И. Прохоровой.– Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982.– 272 с.
4. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича.– М.: Медицина, 1977.– С. 62–68.

BIOCHEMICAL STUDY OF BLOOD SERUM AND SKELETAL MUSCLES DURING TIBIAL LENGTHENING WITH THE RATE OF 3 MM PER DAY IN AUTOMATIC MODE

S.A. EROFEEV, S.N. LUNYOVA, M.V. STOGOV, N.V. TUSHINA

#### Summary

The study presents a comparative analysis of several indices of the blood serum that characterize bone metabolism, as well as a biochemical study of the anterior tibial muscle in dogs during length-

ening of the tibia with the rate of 3 mm per day in automatic mode relative to similar indices in the dogs in which lengthening was performed with the regular distraction rate of 1 mm per day by 4 steps.

**Key words:** distraction rate, metabolism

УДК 616.24.002.2-071 (083.3)

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХОБЛ НА ПРОМЫШЛЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Г.Г. ПРОЗОРОВА \*

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена загрязнением окружающей среды, табакокурением и респираторными инфекционными заболеваниями [2]. Этому способствует ежегодный рост числа курящих, неограниченная реклама табачных изделий и отсутствие в России федеральной программы профилактических мероприятий государственного уровня [2, 3]. ХОБЛ – одна из важнейших причин, ведущая к экономическому и социальному ущербу [1, 4, 5].

**Цель работы** – выявление истинной распространенности ХОБЛ для рационализации лечебно-профилактической работы по снижению заболеваемости ХОБЛ работников производства.

**Материалы и методы.** Проведено скрининговое анкетирование 1918 работников металлургического производства с использованием Анкет Европейского сообщества угля и стали для выявления заболевания органов дыхания (1987 г.), среди респондентов мужчин – 1186, женщин – 732. Средний возраст – 38,3±1,6 лет. Анкетиремым измеряли пиковую скорость выдоха, при подозрении на ХОБЛ – исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), бронхолитическую пробу. Ввели анализ заболеваемости по статистическим отчетам и амбулаторным картам. У 474 лиц по анамнестическим данным, амбулаторным картам и временной утрате трудоспособности изучены случаи острого бронхита, трахеита и обострений хронического бронхита на в 1999–2001 гг.

**Результаты.** Статистика распространенности ХОБЛ основана на данных о заболеваемости, получаемых по обращаемости за медпомощью. Заболеваемость среди работающих анализируется по временной утрате трудоспособности, т.е. регистрируются случаи обострения заболевания. За 2002 г. было 11 случаев заболевания ХОБЛ (на диспансерном учете состоит 13 больных ХОБЛ). Значимо уменьшает эти показатели малосимптомное течение ХОБЛ. Периодические медосмотры работников цеха не могут быть использованы для раннего выявления больных ХОБЛ – за 2 года при профосмотре выявлен только 1 больной ХОБЛ.

Анализ лингвистической информации, полученной при обработке Анкет, показал, что респираторные симптомы отмечали свыше 700 респондентов. На кашель жаловались 433 человека, на отделение мокроты – 410, из которых 82 человека кашель не отмечали, одышка беспокоила 205 опрошенных. При этом из 58 обследуемых, не имеющих жалоб, при целенаправленном опросе у 19 выявлен утренний кашель с мокротой; 43 человека отмечали отделение мокроты, не говоря о кашле, т.е. имела место недооценка состояния своего здоровья. Все имеющиеся опросники базируются на выявлении симптомов кашля, одышки и отхождения мокроты и позволяют лишь отобрать лиц, подлежащих обследованию для уточнения наличия и степени бронхиальной обструкции (облигатного признака ХОБЛ), поэтому самооценка симптомов заболевания не может быть основанием для диагноза.

Проведенная пикфлоуметрия показала, что пиковая скорость выдоха (ПСВ)=80% от нижней границы возрастной нормы имеется у 234 мужчин и 22 женщин, ПСВ ниже 80% – у 26 мужчин и 3 женщин. Лицам с респираторными симптомами, имеющим ПСВ≤80%, проведено клинико-функциональное обследование. Анализ заболеваемости респираторными инфекциями в цехе выявил: из 474 случаев ОРВИ 93 работника переболели 2 и более раз. Они были направлены на клиническое, лабораторное и функциональное обследование. У 18 из них впервые диагностирована ХОБЛ I (12,85% от общего числа лиц с данной патологией). 557 работникам цеха, у которых предварительное обследование выявило респираторные симптомы, провели исследование

ФВД с бронхолитической пробой [6]. Ограничение скорости воздушного потока, не полностью обратимое, выявлено у 209 обследованных, что позволило выставить им диагноз ХОБЛ, 94 человека, имеющих два фактора риска ХОБЛ (табакокурение и работа в условиях промышленных вредностей), имели хронические респираторные симптомы без нарушения ФВД. В соответствии с классификацией ХОБЛ («GOLD 2003») все больные ранжированы по степени тяжести заболевания: ХОБЛ 0 – 94; ХОБЛ I – 113; ХОБЛ II – 78; ХОБЛ III – 16; ХОБЛ IV – 2. Модель выявления ХОБЛ на промышленном предприятии см. на рис.

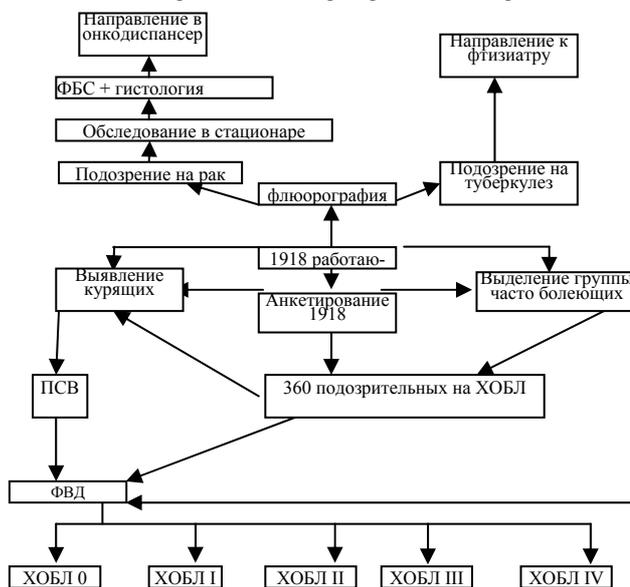


Рис. Алгоритм выявления ХОБЛ на предприятии

**Выводы.** Выявляемость ХОБЛ на периодическом осмотре крайне низка и не соответствует истинной распространенности заболевания. Заболеваемость ХОБЛ по обращаемости в лечебные учреждения также не отражает объективные эпидемиологические данные, что диктует необходимость поиска новых алгоритмов ранней диагностики заболевания. Использование предложенной структурной модели диагностики заболевания выявило ХОБЛ у 15,3% работников цеха, а по данным официальной статистики зарегистрировано менее 1% больных.

Литература

1. Т.Н. Биличенко. // Тер. архив.– 1994.– №1.– С.78–83.
2. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких: Пересмотр 2003 г.–2003.– С.20–24.
3. Федеральная программа: Хронические обструктивные болезни легких.– М., 2004.– С. 25–36.
4. Burge P. S. // Eur. Resp. J.– 1994.– Vol. 7.– P. 1032–1034.
5. Burney P. / In book: Anticholinergic therapy in obstructive airway disease / eds by Gross N. J.– London, 1993.– 18, 32.
6. Прозорова Г.Г. и др. // Атмосфера.– 2004.– № 35.– С.51.

УДК 616-005.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНОВ, МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ФИТОКОМПОНЕНТОВ С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ДЕЙСТВИЯ

С.Н.БАШКИРОВА, Э.Ф.СТЕПАНОВА, Р.А. ХАНФЕРЯН\*

Ныне популярны комбинированные составы, рекомендуемые как биологически активная добавка (БАД) к пище, содержащая синтетические и природные вещества. Нами разработан и теоретически обоснован состав композиции на один прием:

**Изучение специфической иммуномодулирующей активности** предложенной композитной модели проводили на 144 беспородных мышах-альбиносах по 12 особей в группе. Все

\* Липецк, Клиническая медико-санитарная часть ОАО «НЛМК»

\* ГОУВПО Пятигорская фармацевтическая академия

мышь находилась в стандартных условиях вивария и получала традиционный сбалансированный корм и воду. Предложенная БАД вводилась мышам перорально (путем принудительного зондирования) ежедневно в течение 14 дней 1 раз в день в дозах 50, 100 и 500 мг/кг веса (1,2 и 10 мг/мышь, соответственно).

Порошок травы эхинацеи	50 мг
Порошок корня солодки	12,5 мг
Кислота аскорбиновая	50 мг
Витамин А (ретинола ацетат)	450 МЕ
Пиридоксин	1 мг
Рибофлавин	450 мкг
Кальция карбонат	100 мг
Магния оксид	3 мг
Цинка оксид	500 мкг
Лактоза	200 мг
Кислота фолиевая	100 мкг

Оценку IgM-антителогенеза делали на 5-е сутки после иммунизации мышей эритроцитами барана (ЭБ) по числу IgM-антителообразующих клеток (IgM-АОК) в селезенках мышей. Оценивали клеточный иммунитет мышей с помощью теста ГЗТ на 4-е сутки после иммунизации мышей ЭБ и введения разрешающей дозы антигена в подушечку задней лапы сенсибилизированной мыши. Учет реакции вели путем вычисления величины сформировавшегося отека лапы на специальном устройстве.

Тестирование фагоцитарной активности, переваривающей способности и микробицидной оксидантной системы НГ вели по % активных фагоцитов (%ФАН), фагоцитарному индексу (ФИ), индексу переваривания (ИП), проценту формазан-позитивных клеток (%ФПК) и среднему цитохимическому индексу (СЦИ) в спонтанном и стимулированном NBT-тесте, по коэффициенту мобилизации (КМ), величине отношения %ФПКст./%ФПКспонт.

В работе использована экспериментальная модель циклофосфан-индуцированной депрессии в системе НГ (ЦФ-ИДС), вызванная трехкратным введением циклофосфана (ЦФ) в суммарной дозе 150 мг/кг веса мышей. Результаты подвергали адекватной статистической обработке по t-критерию Стьюдента.

Исследование дозозависимого эффекта. Изучение влияния доз БАД на уровень IgM-АОК показало (табл. 1), что соответственно росту дозы включенной в пищевой рацион БАД росло число блашкообразующих клеток в селезенках мышей, 14 дней получавших БАД. Достоверная стимуляция IgM-антителогенеза выявлена при анализе абсолютной величины показателя, отражающей уровень IgM-АОК на 10<sup>6</sup> клеток селезенки.

Таблица 1

Изменение количества IgM-АОК при пероральном введении лабораторным мышам БАД (M±m, p)

Группа	IgM-АОК отн (на селезенку)	IgM-АОК абс (на 10 <sup>6</sup> клеток селезенки)
Фоновый контроль	12778,00±3125,00	238,00±55,10
БАД 50мг/кг	14578,20±2178,27	300,40±57,90
БАД 100мг/кг	17986,00±3269,10	320,30±65,00* p<0,02
БАД 500 мг/кг	18988,10±2964,30 p<0,02	468,20±59,00*#,\$ p<0,01

Примечание: \* – достоверно относительно контрольных параметров; \$ – достоверно относительно БАД в дозе 50мг/кг; # – достоверно относительно БАД в дозе 100 мг/кг (здесь и далее)

Введение БАД в дозе 50 и 100 мг/кг не вызывал изменений в IgM-антителогенезе, носящих характер гиперстимуляции, что адекватно эффектам БАД, выводя уровень продукции антител к ЭБ на более высокую ступень физиологической нормы, а ежедневное введение БАД в дозе 500 мг/кг вызывает почти 2-кратный рост числа IgM-АОК в абсолютном выражении. Оценка реакции ГЗТ у мышей опытных групп не столь выражена, как при оценке IgM-антителогенеза (табл.1), что соответствует литературным данным о конкурентных отношениях между уровнем IgM-антителогенеза и ГЗТ при иммунизации животных ЭБ.

Установлено усиление реакции ГЗТ на 5% при дозе БАД 50мг/кг, на 18% – при дозе БАД 100 мг/кг и на 40% - при макси-

мальной дозе БАД (500 мг/кг). Исследование уровня функциональной активности системы НГ при пероральном введении БАД в исследуемых дозах позволило выявить достоверную активирующую способность биодобавки к пище лабораторных мышей (таблица 1). При этом показано, что доза 50 мг/кг БАД выявляет лишь тенденцию к росту исследуемых показателей, а более высокая доза перорально введенной добавки (100 мг/кг) вызывает достоверное усиление процессов захвата и переваривания антигенного материала без достоверного изменения числа активных фагоцитов. Максимальная доза БАД стимулирует как количество активно-фагоцитирующих клеток, так и процессы поглощения и переваривания бактерий (*Staphylococcus aureus*, штамм 209).

Таблица 2

Изменение реакции ГЗТ при пероральном введении мышам БАД (M±M, p)

Группа	Величина отека лапы мышей при введении разрешающей дозы антигена (мм)
Фоновый контроль	0,22±0,02
БАД 50мг/кг	0,23±0,01
БАД 100мг/кг	0,26±0,02* p<0,02
БАД 500 мг/кг	0,31 ±0,01*# p<0,01

Таблица 3

Изменение фагоцитарной активности и переваривающей способности нейтрофильных гранулоцитов при пероральном введении БАД

Группа	%ФАН	ФИ	ИП
Фоновый контроль	57,30±4,70	1,91 ±0,05	8,00±0,93
БАД 50мг/кг	61,20±5,40	2,11±0,08	9,10±0,86
БАД 100мг/кг	64,10±5,82	3,15±0,30* p<0,02	12,30±2,10* p<0,01
БАД 500 мг/кг	75,00±4,98*#,\$ p<0,02	4,25±0,51*#,\$ p<0,02	14,40±3,15*#,\$ p<0,01

Оценка оксидантной микробицидности НГ в спонтанном и стимулированном NBT-тесте показала сходные позитивные эффекты (табл. 2). Шло возрастание числа клеток, содержащих в цитоплазме восстановленный формазан и величины СЦИ вне антигена, и повышался ответ на антигенную нагрузку in vitro у НГ мышей, потреблявших БАД, в сравнении с контролем.

Таблица 4

Изменение показателей оксидантной микробицидности НГ при пероральном введении мышам БАД

Группа	%ФПКсп.	СЦИсп	%ФПКст	СЦИст	Коефф-т мобилизации
Фоновый контроль	7,80±0,10	0,24±0,02	14,30±1,25	0,29±0,01	2,10±0,08
БАД 50мг/кг	8,20±0,14* p<0,02	0,25±0,01	17,50±2,40	0,38±0,02* p<0,02	2,25±0,05* p<0,02
БАД 100мг/кг	10,30±1,85* p<0,01	0,29±0,01* p<0,02	24,14±3,25* p<0,01	0,45±0,03* p<0,01	2,38±0,08* p<0,01
БАД 500 мг/кг	11,85±0,95* p<0,01	0,34±0,04* p<0,01	29,40±2,64* p<0,01	0,67±0,02* p<0,01	2,59±0,01* p<0,01

В работе использована модель циклофосфан-индуцированной иммунодепрессии фаго- и микробицидной функции НГ мышей, с помощью которой оценивались иммуномодулирующие свойства БАД. Введение БАД в дозе 500 мг/кг веса мышей обнаруживает достоверное возрастание фагоцитарной функции НГ, так и состояние их микробицидных кислород-зависимых систем. Исследуемая композиция обладает выраженным дозозависимым иммуотропным эффектом в отношении клеточного, гуморального ответа и функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов лабораторных мышей. Низкие дозы БАД (50 мг/кг, 100 мг/кг) переводят функционирование этих звеньев иммунитета мышей на высокие уровни (в пределах физиологической нормы), а 500 мг/кг БАД стимулирует физиологические показатели.

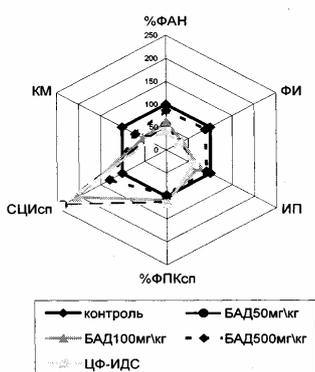


Рис. Иммуномодулирующие эффекты БАД при экспериментальном ИДС в системе нейтрофильных гранулоцитов

Интенсивность активации гуморального IgM-ответа на антиген при пероральном введении БАД более выражена, чем гиперчувствительность замедленного типа, индуцированная ЭБ. Выявлен дозозависимый эффект БАД в отношении функций захвата и переваривания микрофагоцитами крови антигенного материала наряду с ростом числа активно-фагоцитирующих клеток и активности их оксидантной микробицидной системы.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF COMPOSITIONS ON THE BASE OF VITAMINS, TRACE ELEMENTS AND PHYTOCOMPONENTS WITH IMMUNOMODULATING EFFECT

S.N. BASHKIROVA, E.F. STEPANOVA, R.A. HANFERYAN

Summary

Biologically active food-additive of a complex structure with immunomodulative orientation of action is developed. The authors carried out its pharmacological researches. Its efficiency is proved and is shown dose-dependent effect.

**Key words:** immunomodulative orientation

УДК 615.22.015.3:612-084

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АНТИБИОТИКА РАСТИТЕЛЬНЫМИ ФЛАВОНОИДАМИ

А.В. КРИКОВА, Э.Ф. СТЕПАНОВА\*

**Введение.** Под кардиотоксичностью лекарственных средств (ЛС) понимается повреждение мембранного аппарата и ферментов кардиомиоцитов. Мембраны и ферменты клеток миокарда поражаются из-за действия факторов: избыточной интенсивности свободно-радикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) и кардиотоксических эффектов продуктов этого процесса. Главными факторами интенсификации липопероксидных реакций в миокарде являются: увеличение содержания в нем прооксидантных факторов; снижение активности и содержания факторов антиоксидантной защиты клеток миокарда ферментной и неферментной природы; избыток субстратов СПОЛ; чрезмерной активации гидролитических ферментов клеток миокарда в связи с накоплением в них ионов водорода (способствующих высвобождению и активации гидролаза лизосом); ионов кальция; избытка катехоламинов, высших жирных кислот, продуктов СПОЛ, активирующих фосфолипазы; детергентного действия на мембраны продуктов СПОЛ и гидролиза липидов, заключающегося во включении указанных агентов в мембраны и нарушением их конформации, вытеснения из мембран интегральных и периферических белков, липидов, а также – в образовании сквозных, каналов-кластеров проницаемости; торможения процесса ресинтеза денатурированных липидных и белковых молекул мембран,

а также – синтеза их заново; модификации конформации белковых и липопротеидных молекул в связи с «деэнергизацией» (дефосфорилированием) структур при нарушенном процессе энергообеспечения кардиомиоцитов; перерастяжения и микро-разрывов сарколеммы и мембран органелл клеток миокарда. Причиной этого является рост внутриклеточного осмотического давления из-за избытка гидрофильных катионов (натрия, кальция), органических соединений (лактата, глюкозы и др.).

Эти нарушения объясняют уменьшение минутного выброса сердца, увеличение остаточного систолического объема крови (неполная систола), повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца, дилатацию полостей сердца вследствие увеличения в них конечного диастолического объема крови и растяжения миокарда, повышение давления крови в тех регионах сосудистого русла и сердечных полостях, откуда поступает кровь в пораженные отделы сердца, снижение скорости сократительного процесса. Из всех ЛС, оказывающих кардиотоксическое действие, наибольшее поражающее влияние на сердце оказывают противоопухолевые препараты, а среди них – антрациклиновые антибиотики. Кардиоксан (ICRF-187), являющийся кардиопротектором при лечении антрациклинами частично предотвращает кардиологические осложнения. Но экономически он доступен не всем, его стоимость около 700\$ (1 в/в инфузия).

Поэтому важной задачей кардиофармакологии является поиск и создание высокоэффективных, малотоксичных и относительно дешевых сердечно-сосудистых средств для коррекции кардиотоксических осложнений фармакотерапии, необходимость широкого применения препаратов, обладающих кардиопротективными эффектами, оптимизации их терапевтического действия, поиска и изучения веществ для лечения и профилактики сердечных осложнений с достаточной широтой терапевтического действия, а также более эффективных и безопасных лекарственных сочетаний. Препараты на основе растительных объектов могут занять лидирующее место в фармакотерапии этих патологий.

**Материалы и методы.** Индивидуальные вещества (растительные флавоноиды – гесперидин и диосмин) вводили: в дозе 30 мг/кг однократно за 30 мин. до в/в введения противоопухолевого антибиотика доксорубина в дозе 10 мг/кг; профилактически 7 дней перорально – флавоноиды в дозе 30 мг/кг и затем однократно в/в – доксорубин в дозе 10 мг/кг; и для лечения однократная внутривенная инъекция доксорубина в дозе 10 мг/кг, далее перорально – диосмин и гесперидин в дозе 30 мг/кг в течение 7 дней. Доза индивидуальных веществ была выбрана не случайно и зависела от максимальной дозы, которую вводили животным в желудок для определения LD50. Изучаемая доза оставила 1/100 от максимально технически вводимой дозы 3000 мг/кг белым мышам и крысам линии Вистар. Для доксорубина доза 10 мг/кг является сублетальной. Хлоркальциевую аритмию индуцировали у крыс в/в (в яремную вену) быстрым (1–2 сек) введением хлористого кальция по 0,1 мл 10% раствора на 0,1 кг массы тела животного. Регистрировали исходный ритм сердца, на фоне индивидуальных веществ, доксорубина и хлористого кальция [1–3].

Статистически обработанные данные представлены в виде M±SEM, где M – среднее арифметическое, SEM – стандартная ошибка среднего. Достоверность отличий между средними в находили при помощи t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследований.** Для коррекции кардиотоксичности доксорубина на модели хлоркальциевой аритмии в качестве кардиопротекторов использованы флавоноиды – диосмин и гесперидин. Результаты представлены в табл. 1-8.

Таблица 1

Влияние однократного введения на течение аритмии, вызванной в/в введением хлористого кальция у крыс

Изучаемое вещество	Доза мг/кг	Возникновение фибрилляций, %	Возникновение аритмии, %	Число погибших, %	Длительность жизни выживших, с
Контроль	-	42,8	100	100	0
Доксорубин	10	100	100	100	0
Диосмин	30	66,6	100	83,3	720
Гесперидин	30	100	100	83,3	60

В ходе опыта установлено, что флавоноиды на фоне проти

\* Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г.Пятигорск

воопухолевого антибиотика при однократном применении достоверно увеличивают длительность жизни животных при хлоркальциевой аритмии. Под влиянием диосмина у выживших животных было зарегистрировано восстановление синусового ритма.

Таблица 2

**Влияние однократного введения на время (с) необратимой остановки сердца у погибших животных и на время полного восстановления синусового ритма у выживших крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Время (с) необратимой остановки сердца у погибших крыс	Время (с) восстановления синусового ритма у выживших крыс
Контроль	-	25,7±7,8 (n=7)	0
Доксорубин	10	10,8±2,4* (n=6)	0
Диосмин	30	35,0±10,0 # (n=3)	143,3±32,1 (n=3)
Гесперидин	30	33,3±3,9 # (n=6)	0

Примечание: \* – достоверно относительно контроля; # – достоверно относительно животных, которым в/в вводили доксорубин в дозе 10 мг/кг

Таблица 3

**Влияние профилактического введения на течение аритмии, вызванной внутривенным введением хлористого кальция у крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Фибрилляция, %	Аритмия, %	Число погибших особей, %	Длительность жизни выживших особей, с
Контроль	-	42,8	100	100	0
Доксорубин	10	100	100	100	0
Диосмин	30	100	100	83,3	выжила
Гесперидин	30	100	100	100	0

Таблица 4

**Влияние профилактического введения на время (с) необратимой остановки сердца у погибших животных и на время полного восстановления синусового ритма у выживших крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Время (с) необратимой остановки сердца у погибших крыс	Время (с) восстановления синусового ритма у выживших крыс
Контроль	-	25,7±7,8 (n=7)	0
Доксорубин	10	10,8±2,4* (n=6)	0
Диосмин	30	67,5±6,8* # (n=6)	0
Гесперидин	30	31,6±1,8* # (n=6)	0

Примечание: \* – достоверно относительно контрольной группы животных; # – достоверно относительно животных, которым в/в однократно вводили доксорубин в дозе 10 мг/кг

В опыте доказано, что индивидуальные флавоноиды на фоне противоопухолевого антибиотика при профилактическом введении достоверно увеличивают продолжительность жизни животных при хлоркальциевой аритмии.

Таблица 5

**Влияние лечебного введения на течение аритмии, вызванной внутривенным введением хлористого кальция у крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Фибрилляция, %	Число погибших животных, %	Длительность жизни выживших особей, с
Контроль	-	42,8	100	0
Доксорубин	10	100	100	0
Диосмин	30	100	100	0
Гесперидин	30	100	100	0

Как видно из табл. 5–6, индивидуальный флавоноид диосмин на фоне противоопухолевого антибиотика при лечебном введении достоверно увеличивает время необратимой остановки сердца животных при хлоркальциевой аритмии. Под влиянием диосмина у выживших восстановился синусовый ритм.

Таблица 6

**Влияние изучаемых объектов (лечебное введение) на время (с) необратимой остановки сердца у погибших особей и на время полного восстановления синусового ритма у выживших крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Время (с) необратимой остановки сердца у погибших крыс	Время (с) восстановления синусового ритма у выживших крыс
Контроль	-	25,7±7,8 (n=7)	0
Доксорубин	10	11,8±1,4 (n=6)	0
Диосмин	30	58,8±11,5* # (n=6)	0
Гесперидин	30	17,8±1,1 (n=6)	0

Примечание: \* – достоверно относительно контроля; # – достоверно относительно особей, которым в/в однократно вводили доксорубин в дозе 10 мг/кг

Таблица 7

**Влияние введения в течение 7 дней доксорубина в/в и перорально диосмина и гесперидина на течение аритмии, вызванной внутривенным введением хлористого кальция у крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Фибрилляция, %	Аритмия, %	Число погибших особей, %	Длительность жизни выживших особей, с
Контроль	-	42,8	100	100	0
Доксорубин	10	-	-	100	0
Диосмин	30	100	100	83,3	выжила
Гесперидин	30	100	100	100	0

Таблица 8

**Влияние введения в течение 7 дней доксорубина и перорально диосмина и гесперидина на время (с) необратимой остановки сердца у погибших особей и на время полного восстановления синусового ритма у выживших крыс**

Исследуемое вещество	Доза мг/кг	Время (с) необратимой остановки сердца у погибших крыс	Время (с) восстановления синусового ритма у выживших крыс
Контроль	-	25,7±7,8 (n=7)	0
Доксорубин	10	-	0
Диосмин	30	61,0±1,4* (n=2)	300
Гесперидин	30	16,5±2,1 (n=2)	0

Примечание: \* – достоверно относительно контроля

Введение исследуемых веществ-лидеров в течение 7 дней перорально и ежедневное в/в введение доксорубина в дозе 10 мг/кг выявило, что диосмин удлиняет жизнь и время необратимой остановки сердца у погибших крыс. В ходе опыта животные, которым ежедневно вводили доксорубин, погибли. Если сравнить защитное действие индивидуального флавоноида диосмина и гесперидина, то отметим, что более полное восстановление функционального состояния миокарда было в случае применения диосмина. Гесперидин устранял негативные явления хлоркальциевой аритмии, но этот показатель был ниже.

**Выводы.** Учитывая мощное повреждающее действие противоопухолевого антибиотика можно заключить, что диосмин и гесперидин, как индивидуальные соединения, обладают целенаправленным действием в условиях патологии.

OPPORTUNITY OF CORRECTION OF CARDIOTOXIC ACTION OF AN ANTINEOPLASTIC ANTIBIOTIC WITH VEGETATIVE FLAVONOIDS

A.V. KRUKOVA, E.F. STEPANOVA

Summary

In the work the question of application of individual substances of the vegetative nature with the purpose of correction cardiotoxic actions of an antineoplastic antibiotic is discussed. Experiments are carried out with single, preventive and therapeutical introduction of the substances. During experiment protective properties of vegetative

substances are revealed. Considering a powerful damaging action of an antineoplastic antibiotic it is possible to conclude, that individual combinations, possess a purposeful action under conditions of a pathology.

**Key words:** antineoplastic antibiotic, cardiotoxic action

УДК 615.03

БОРНЕОЛ КАК КОМПОНЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:  
ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ

НАУМОВА Э.М., Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ\*

Борнеол относится к кислородным производным бициклических терпенов, его химическая структура подобна камфаре, в которой кетонная группа восстановлена до гидроксильной группы. Исходно борнеол получали путем выделения его из дриобаланопса ароматного (КК: *Dryobalanops aromatica*, *Dipterocarpaceae*). Здесь рассматриваются свойства синтетического борнеола, преимущественно используемого в фармацевтической промышленности. Борнеол традиционно применялся в китайской медицине в качестве компонента лекарственных прописей. Фармакопея КНР предписывает употребление борнеола для приёма внутрь в дозе 150–300 мг [4], для наружного применения борнеол обычно используется в пропорции 5–10% от веса остальных компонентов. В западной медицине была более известна и широко применялась камфара и её производные, от применения которых пришлось отказаться из-за выявленных побочных и токсических эффектов, которых нет у борнеола.

Синтетический борнеол описан как FDA как вкусовая добавка, разрешенная к прямому добавлению в пищу [1]. База данных FDA [2] определяет статус доступности токсикологической информации по борнеолу кодом ASP – «найденная вся имеющаяся на настоящий момент информация». В настоящее время FDA включила борнеол в перечень предполагаемых новых монографий [3]. Борнеол применяется в фармацевтической, парфюмерно-косметической, деревообрабатывающей промышленности, сельском хозяйстве и др. отраслях. Его безопасность для применения в этих отраслях также является доказанной.

При исследовании влияния 9 компонентов табачных листьев и дыма на канцерогенез, все три эфира борнеола (борнил-ацетат, борнил-лаурат и борнил-олеат) не проявили канцерогенной активности при нанесении на лишённую шерстяного покрова спинку мышей 3 раза в неделю в дозе 3–25 мг в течение 460 дней [10]. При воздействии ряда ксенобиотиков на печень крыс не было выявлено стимулирующего воздействия борнеола на активность микросомальной uridine – diphosphate – glukurosyltransferase (уридин дифосфатглюкуронозил трансфераза, УДТ) в дозе 250 мг/кг/день, вводимой в течение 3 последовательных дней интраперитонеально [7]. Изучение безопасности химических агентов, применяющихся в деревообрабатывающей и смежных областях, позволило исключить борнеол из перечня возможных карцерогенов [9]. Наконец, изучение мутагенной активности шести химических веществ, содержащихся в пряностях и ассоциирующихся со свойством «острый» (pungent), не выявили мутагенных свойств борнеола в тестах Эймса (*Salmonella Typhimurium* TA 97, 98, 100 with/without S9, standard preincubation time 20 min) [6]. Приведенные данные позволяют продемонстрировать, что безопасность применения борнеола в фармацевтической, табачной, деревообрабатывающей, пищевой и других отраслях была подтверждена в целом ряде исследований.

Имеется положительный опыт длительного применения борнеол-содержащих препаратов в западной медицине. Борнеол является компонентом ОТС-препаратов Rowachol и Rowatinex производства германско-ирландской фармацевтической компании ROWA. Эти препараты применяются >40 лет в 70 странах, в т.ч. в Великобритании, Германии, Австрии. Содержание борнеола в них составляет 5% и 10% соответственно, что на 1 терапевтическую дозу составляет до 20 мг 3 раза в день, доза может быть увеличена до 30 мг и число приёмов – до 5 раз в день. Допустимая суточная доза борнеола в составе указанных препаратов для

взрослых составляет 150 мг. Для детей 6–14 лет допустимая суточная доза борнеола в составе указанных препаратов – 20 мг.

Борнеол также выделен и изучен в качестве важного составного компонента эфирных масел таких известных и широко употребляемых в медицинских и пищевых целях растений как шалфей (*Salvia officinalis*), тысячелистник (*Achillea millefolium*), валериана (*Valeriana officinalis*), хризантема (*Chrysanthemum indicum*), розмарин (*Rosmarinus officinalis*) и многих других.

Борнеол применяют при потере сознания и судорогах, вызванных лихорадкой (жаром), острым воздействием патогенных факторов, обмороках при перевозбуждении, при воспалении конъюнктивы, язвах в полости рта, боли в горле, гнойных выделениях из ушного канала. Его действие описывается как восстанавливающее сознание, устраняющее жар, облегчающее боль [4].

Борнеол входит в состав препаратов для внутреннего и наружного применения, применяющихся в лечении широкого спектра заболеваний. При приёме внутрь борнеол оказывает общетонизирующее действие, стимулирует кору надпочечников, уменьшает стресс, оказывает антидепрессивное действие, применяется при нервном истощении, тонизирует сердечную деятельность, улучшает кровообращение, пищеварение, оказывает ветрогонное действие, используется при бронхитах, простуде и гриппе, благодаря обезболивающим и антиспазматическим свойствам широко применяется наружно при ревматизме и растяжениях связок, ушибах, гематомах.

Борнеол в дозировке 0.5 г/особь сокращал недостаток кислорода в артериальной и венозной крови, замедлял сердечный ритм у погруженных в наркоз собак с моделью острого инфаркта миокарда, вызванного наложением лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии. Борнеол улучшал коронарный кровоток и уменьшал потребность миокарда в кислороде, повышал перфузию миокарда, увеличивая коэффициент поглощения рубидия миокардом мышей. Борнеол легко проникает в организм через кожу и слизистые оболочки, легко выводится в форме глюкуроноидов после соединения с глюкуроновой кислотой [4, 5].

Введение в желудок крыс борнеола в дозе 5 мг/кг увеличивало концентрацию в крови тетраметилпиразина (ТМП), одного из компонентов любистока съчужанского [5].

ТМП является высокоактивным компонентом любистока (содержание менее 0,1 мкг/г сырья). Способность борнеола повышать биодоступность ТМП была эмпирически обнаружена и использовалась в рецептуре кардиологического средства традиционной китайской медицины *Susiao Jiuxin Wan* (зарегистрировано в РФ под торговым наименованием «Коронатера»).

Ныне разработана методика синхронного обнаружения ТМП и борнеола в крови добровольцев, принимавших коронатеру, методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором [8], что позволит продолжить изучение фармакологической активности, эффективности и безопасности этого перспективного препарата на новом уровне.

#### Литература

1. *Code of Federal Regulations*, Title 21.– Vol. 3, 21 CFR 172.515
2. *EAFUS*: «Everything» Added to Food in the United States.– 2005.– May.– 02
3. *Federal Register*: February 9.– 2001.– Vol. 66, № 28.
4. *Pharmacopoeia of the people's republic of China* (English edition 2000).– Т. I.– P. 7–8.
5. *Лекарственная флора и фауна Китая*: Сборник.– Шанхай: Изд-во научно-технической литературы, 1999.– Т. 3.– P. 551–554.
6. *Azizan A., Blevins R.D.* // *Arch Environ Contam Toxicol.*– 1995.– Vol. 28(2). – P. 248–258.
7. *Boutin J.A. et al.* // *Xenobiotica.*– Vol. 13, № 12.– P. 755.
8. *Guo J. et al.* // *Chinese Traditional and Herbal Drugs.*– 2003.– Vol. 34, Part 8.– P. 730–732.
9. *Sigman CC et al.* // *J. of Environmental Science and Health.*– Vol. A19, № 5.– P. 533–577.
10. *Van Duuren B.L. et al.* // *J. of the National Cancer Institute.*– Vol. 46.– P. 1039–1044.

\* Федеральный Научный клинико-экспериментальный центр Традиционных методов диагностики и лечения МЗ РФ, г. Москва

УДК 615.03; 665.529

СЫРЬЕ ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ. RHIZOMA CHUANXIONG – КОРНЕВИЩЕ ЛЮБИСТОКА СЫЧУАНЬСКОГО

Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ, Э.М. НАУМОВА, М.М. ОЛЕЙНИКОВА\*

Любисток сычуаньский (ЛС; англ. – Szechwan Lovage) – представитель рода *Ligusticum/Levisticum* (англ. – Lovage) семейства *Ariaceae* (*Umbelliferae*) – сельдерейных (зонтичных). Родовое название *Levisticum* введено John Hill в 1756 г., является нелинейным и ассоциировано с видом «Любисток лекарственный, или обыкновенный». Карл Линней, основоположник принятой системы ботанических наименований, в 1737 г. ввел для любистока название *Ligusticum*. Растения из группы близкородственных видов семейства *Ariaceae* под названием «Любисток» (*Lovage*) давно широко применяются в качестве пряности и как средство народной и официальной медицины в странах Европы, Америки, Азии. Экстракт, сырьё и масло любистока (*Lovage, Extract*) зарегистрированы FDA [4]. Данная регистрация относится к виду *Levisticum officinale* Koch. Базы данных FDA относят любисток к категориям FL/ADJ – веществ, применяемых в сочетании с вкусовыми добавками, он имеет статус REG (добавка к пище, на которые оформлено ходатайство и выпущены регулирующие нормы по требованиям GMP [4]). База данных FDA «Все добавки к пище в Соединенных Штатах» определяет статус доступности токсикологической информации по любистоку кодом ASP [5]. Корень любистока упоминается в издании FDA качестве мягкого мочегонного средства в перечне растений [3].

Разновидности употребляемого в пищевых и лечебных целях любистоков имеют общее происхождение и несущественные различия, связанные с климатом, характером почвы и условиями среды обитания, последствиями окультуривания, гибридизации и одичания. Родиной любистока считают предгорья Азиатского континента. Оттуда он был завезён в другие регионы, введен в культуру, но одичал и стал восприниматься как вид, характерный для горной Италии (область Лигурии, отсюда *Ligusticum*). Этот вид при систематизации получил название «Любисток обыкновенный» (лекарственный). Род *Ligusticum / Levisticum* – искусственное объединение разнородных растений [10].

Изучение молекулярной эволюции растений семейства зонтичных по итогам секвенирования спейсерных участков рДНК потребовало пересмотра системы этого семейства [35], исторически построенной на ботаническом описании, которое не всегда отражает биологическое родство ввиду зависимости фенотипа от среды экспрессии генов. Эти работы позволили признать синонимичными японский *Cnidium officinale* и китайский вид *Ligusticum chuanxiong* (источники сырья Чуаньсюн).

В 1957 г. европейский вид любистока лекарственного был интродуцирован в Китае и используется наравне с традиционным китайским видом *Angelica sinensis* (дудник китайский), также из семейства зонтичных [10] в медицинских целях и в приготовлении пищи. Углубленное изучение химического состава любистока обыкновенного, дудника китайского и ЛС с помощью методов тонкослойной хроматографии, хроматомасспектрометрии и пр. не выявило существенных различий между этими видами, что указывает на возможную взаимозаменяемость указанных видов в медицинских и пищевых целях [34].

Фармакопей предписывает употребление ЛС в лечебных целях, в дозе 3–9 г в виде отвара, порошка или сухого экстракта при расстройствах менструального цикла, а- и дисменорее, боли в брюшной полости с образованием газов, колющей боли в грудной клетке и в области рёбер, отёке и боли, вызванных травматическими повреждениями, головной боли, ревматической артралгии [6]. Препараты с ЛС используются в европейской медицине, ряд из них зарегистрирован в России: травяной эликсир Биттнера (Р.Биттнер, Австрия), фитолизин (Гербаполь, Польша), драже и раствор для внутреннего приёма канефрон (Бионорика, Германия). В России, Украине, Грузии, Болгарии также зарегистрирован препарат «Болюсы хуато», содержащий сырьё ЛС, который проиндексирован в ИК как отдельный вид. Международная база данных «Flora of China» индексирует этот вид как один из 5 эндемичных разновидностей и культиваров, объединенных в группу любистока китайского (*Ligusticum sinense*) [10].

Наименование сырья на латыни «*Rhizoma Chuanxiong*» [6]. ЛС – многолетнее травянистое растение из семейства зонтичных – *Ariaceae* (*Umbelliferae*). Короткие междоузлия корневища росли в клубневидный подземный орган желто-коричневого цвета с приятным запахом, который и является сырьем [1]. Идентифицированы 18 основных компонентов ЛС при помощи метода жидкостной хроматомасспектрометрии с DA-детектором. Это – ванилин (vanillin), феруловая кислота (ferulic acid), сенкунониды (senkyunolide) A, F, H, I, J, P, кониферил ферулат (coniferyl ferulate), Z-лигустилид (*Z-ligustilide*), неокнидилдид (neocnidilide), 3-бутиленефталид (butylidene-phthalide), 3-бутилфталид (butyl-phthalide), книдилдид (knidilide), рилигустилид (riligustilide), Z,Z'-6,8',7,3'-диглигустилид (diligustilide), токинолид B (tokinolide B), левистолид A (levistolide A) [17]. Корневища ЛС содержат алкалоиды: тетраметилпиразина (ТМП), перларилин, 5-гидроксиметил-2-фурил-перларилина. ТМП, он же лигустазин [22], чуансинозид, являющийся высокоактивным компонентом ЛС, содержится в сырье менее 0,1 мг/г [15], его содержание в родственных видах не обнаружено ввиду низкой концентрации. ТМП имеет мощное фармакологическое влияние при лечении цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, противотромботический потенциал [24, 32]. Чаще применяется внутривенное, подкожное либо внутривнутрибрюшинное введение ТМП. Выявление ключевой роли одорант-связывающего белка в процессах транспорта физиологически активного лиганда к рецептору обонятельного нейрона позволяет применять интраназальное введение ТМП для профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний и ишемии мозга. Высокая кардиотропная активность и гипотензивный характер действия ТМП обусловлены его влиянием на работу клеточных ионных каналов.

Изучение фармакокинетики ТМП с определением его содержания в плазме и головном мозге после трансдермального введения у крыс через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 16, и 24 часа методом жидкостной хроматографии, выявили, что период полувыведения ТМП из плазмы крови и головного мозга составили 26,5 и 31,2 минут соответственно [20]. При изучении роли цГМФ в сосудорасширяющем эффекте ТМП выявлено, что ТМП может снижать сосудистый тонус изолированной аорты, предварительно обработанной фенилэфрином в дозе ( $10^{-8}$  М). Эффект ТМП проявлялся дозозависимо в концентрации от  $10^{-5}$  М до  $10^{-3}$  М. Также выявлено, что индуцированная ТМП релаксация аорты нивелировалась введением 1Н-(1,2,4)-оксадиазол-(4,3-а)-хинохалин-1-оне или мителенового синего, являющихся ингибиторами гуанилциклазы. Вазодилатирующий эффект ТМП значительно возрастал в присутствии силденафила, являющегося ингибитором фофодистеразы 5 типа, который является очень чувствительным к присутствию цГМФ. ТМП мог увеличивать концентрацию цГМФ в изолированных клетках аорты, но индуцированная посредством ТМП вазодилатация нивелировалась применением ингибиторов цГМФ. Релаксация клеток аорты крыс при помощи ТМП опосредуется цГМФ [26]. Изучение в экспериментальных условиях влияния ТМП на клетки желудочка сердца выявили положительный инотропный эффект, который частично может быть опосредован продукцией оксида азота. Исследование сосудорасширяющего эффекта ТМП, опосредованного ионными каналами, выявило, что антагонистический эффект ТМП по отношению к внутриклеточному содержанию Са реализуется с участием медленных калиево-кальциевых каналов и открытием калиевых каналов [27].

Экспериментальные исследования возможных сосудорасширяющих эффектов ТМП на изолированную нисходящую ветвь левой коронарной артерии, предварительно обработанную 5-гидрокситриптамином в дозе 0,1–300 мкгоМ, выявляло эндотелий-зависимую и концентраций-зависимую релаксацию, представленную в сравнении с сальбутамолом и форсколином. ТМП в концентрации 300 мкгоМ, сальбутамол – 30 мкгоМ и форсколин – 1 мкгоМ, блокировали нифедипин-чувствительные кальциевые каналы L-типа, но данный эффект нивелировался применением ингибиторов аденилциклазы (azacyclotridec-1-en-2-amine) и протеинкиназы (bromocinnamyl)aminoethyl]-5-isoquinoline-sulphonamide (H-89). Ни кальцевозависимые калиевые каналы, ни АТФ-зависимые калиевые каналы не менялись под влиянием ТМП. На основании чего было сделано заключение, что индуцируемая ТМП релаксация передней нисходящей ветви левой коронарной артерии реализуется посредством активации каскада аденилатциклаза/протеинкиназа и последующего ингибирования нифедипинчувствительных кальциевых каналов L-типа [22].

\* Федеральный научный клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения МЗ РФ, г. Москва

Изучение влияния ТМП на миокард и коронарные артерии при исследовании механической активности папиллярных мышц желудочков сердца и сократимости коронарных артерий морских свинок при помощи микроэлектродов выявило, что ТМП в концентрации 3–100  $\mu\text{mol/L}$  подавлял длительность, амплитуду и силу потенциала действия. При этом ТМП не влиял на сократимость клеток с индуцированной блокадой бета-адренорецепторов. Рост уровня кальция увеличивал амплитуду потенциала действия. ТМП в концентрации  $10^{-5}$ – $10^{-3}$   $\text{mol/L}$  снижал сократительный ответ на высокую концентрацию хлорида калия в коронарных артериях морских свинок [13]. Оценка протективного эффекта ТМП и его комбинации с L-аргинином на модели острого инфаркта миокарда у крыс на основании определения содержания в крови кретинокиназы, Т-тропонина, пероксидазы выявила более низкие значения данных субстанций в ткани миокарда (на основании иммуногистохимического метода) у животных, леченых ТМП в сравнении с контролем посредством ингибирования механизмов факторов адгезии и снижения инфильтрации лейкоцитов [22]. Среди др. механизмов кардиопротекторного эффекта ТМП на примере модели ишемической реперфузии миокарда крыс рассматривают спад до 40–80 мг/л продукции свободных радикалов под влиянием ТМП [33].

Во время операций на открытом сердце у лиц с пороками клапанов или дефектом межжелудочковой перегородки совместное применение ТМП и экстракта астрагала вызывало достоверное снижение уровня аминотрансфераз, ЛДГ, креатинфосфокиназы, супероксиддисмутазы, в сравнении с группой контроля, где применяли только экстракт астрагала, что свидетельствует о возможности потенцирования кардиопротекторного эффекта ТМП [32]. Применение ТМП в постоперационном периоде вело к достоверному снижению концентрации общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови по сравнению с группой с традиционным лечением. Противотромботические эффекты ТМП изучали по влиянию на экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 на нормальных эндотелиальных клетках и эндотелиальных клетках пупочной вены, стимулированные липополисахаридом. ТМП снижал базальную и стимулированную липополисахаридом апрегуляцию ингибитора активатора плазминогена 1 [23].

ТМП имеет антиагрегационный эффект, выявленный при анализе влияния на индуцированную стрессом агрегацию тромбоцитов, проявляющийся в ее снижении на 36% по сравнению с контролем. Изучение влияния ТМП на уровень агрегации тромбоцитов, тромбосана В2, 6-кето-простагандина F1 альфа, фактора Виллебранда, напряжения  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  в артериальной крови у 30 больных с острым дебитом легочного сердца и 26 лиц, имевших традиционное лечение, выявило преимущество ТМП в дозе 800 мг в день по достоверному снижению агрегации тромбоцитов, содержания тромбосана В2, фактора Виллебранда, соотношения Тромбосан В2/ 6-кето-простагандина F1 альфа и напряжения  $\text{CO}_2$ , достоверный рост напряжения  $\text{O}_2$  в артериальной крови. В группе контроля шел лишь спад напряжения  $\text{CO}_2$  в артериальной крови [30]. Влияние ТМП на агрегацию тромбоцитов в опыте на животных, индуцированную стрессом, показало рост эффективности ТМП параллельно с ростом силы стресса. Доказан эффект ТМП на ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной экзогенным АДФ, коллагеном и фактором Виллебранда [16].

ТМП влияет на снижение болевой чувствительности, что продемонстрировано в эксперименте на крысах посредством воздействия на индуцированные АТФ болевые импульсы в нейронах спинного мозга. При этом ТМП в концентрации 0,1–1 мМ ингибировал АТФ в концентрации 100 мМ. Эффект проявлялся через 15 с после введения ТМП с пиком действия через 45 с [18].

Нейропротективный эффект ТМП при фокальной церебральной ишемии подтвержден данными МРТ в опытных условиях на крысах через 1, 2, 6, 12 и 24 ч после моделирования инфаркта головного мозга. Размеры инфаркта, по данным МРТ, были достоверно меньше в группе, где применен ТМП [12]. Нейропротективные эффекты ТМП при церебральной ишемии реализуются через сокращение очага повреждения, защитой нейронов и уменьшением отека ткани мозга. ТМП уменьшал эффекты реперфузии после церебральной ишемии спадом продукции клеток активаторов клеточного воспаления и промедиаторов воспаления. ТМП подавлял воспаление, индуцированное продукцией простагландина E2 в культуре глиальных клеток.

Анальгетический эффект ТМП применяется при синдроме дисменореи, что подтверждено анализом влияния на ноцицеп-

тивную чувствительность, вызванную введением формалина и простагландина E2 у крыс. Дозозависимое влияние ТМП у лиц с ОНМК на неврологический статус и параметры гемореологии [8] при дозах 120 мг, 240 мг и 480 мг показал максимум эффективности в суточной дозе 480 мг; шла нормализация уровня фибриногена крови. Доказано влияние ТМП на эндотелиальную дисфункцию при облитерирующем атеросклерозе, на кишечную и панкреатическую секрецию, ишемическую почечную реперфузию, диабетическую нефропатию, пролиферативный гломеруло-нефрит, стимулирование экзокринной панкреатической и билиарной секреции, хронические obstructивные заболевания легких, токсическое поражение печени.

Не менее фармакологически активным компонентом любистока является феруловая кислота (ferulic acid – ФК). ФК присущи антипролиферативные свойства, которые подтверждены на культуре клеток эндотелия пупочной вены. Обработка культуры клеток ФК повышала продукцию оксида азота эндотелием и ингибировала процессы пролиферации эндотелия, индуцированные химическими агентами. Способность ФК влиять на пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, индуцированную ангиотензином II показана в [11]. Антипролиферативный эффект ФК реализуется за счет подавления активности протеинкиназы, активирующей митогенную активность клеток. Эти эффекты ФК имеют значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние ФК на атерогенез и гиперлипидемию продемонстрировано в экспериментальных условиях на кроликах. Изучение влияния ФК на атерогенез включало исследование ультраструктуры клеток, продукции оксида азота и экспрессии цитокинов. В результате обработки культуры клеток ферулатом натрия, нормализовалась продукция оксида азота и содержание цитокинов в эндотелии сосудов, поврежденных атеросклеротическим процессом, снижался уровень триглицеридов сыворотки крови. Соли ФК способны влиять на феномен реперфузии мозговой ткани после ишемического повреждения, что подтверждено [29]. Применение ферулата натрия вело к уменьшению проявлений синдрома реперфузии мозговой ткани за счет влияния на внеклеточные механизмы регуляции киназ. ФК обладает мощным антиоксидантным эффектом. В эксперименте на модели мембран клеток (микросом клеток печени и эритроцитов крыс) с разным антиоксидантным потенциалом, показан антиоксидантный эффект ФК и ее эфиров по влиянию на фосфолипиды мембран клеток. При изучении влияния ФК на перекисное окисление липидов (ПОЛ) в эксперименте со стрептозотоциновым диабетом, применение ФК вызывало снижение уровня гликемии, гидропероксидаз, свободных жирных кислот, при этом шло повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и расширение панкреатических островков в поджелудочной железе. ФК оказывает синергический антиоксидантный эффект при применении с альфа-токоферолом, бета-каротином, что подтверждено опытами на мембранах микросом печени крыс, сопровождавшихся подавлением процессов ПОЛ и продукции свободных радикалов  $\text{O}_2$  [25]. ФК имеет гепатопротекторный эффект, что показано на модели алкогольного поражения печени у крыс при различных дозах препарата (10, 20, 40 мг/кг веса тела), что вело к гиперферментемии. Лечебный эффект ФК выявлен при дозировке 20 мг/кг, увеличение дозы препарата до 40 мг/кг не дало эффекта [21].

Фармакологическую активность также проявляет ванилин (vanillin). Ванилин – мощный антиоксидант, эффективность которого доказана при лечении болезни Альцгеймера через потенцирование антиоксидантных свойств эндогенных антиоксидантных систем [14]. На митохондриях печени крыс показана способность ванилина в пищевых дозах (2,5  $\text{mmol/L}$ ), предупреждать окислительное повреждение мембран, влиять на процессы ПОЛ и белков; ему присущ противовоспалительный эффект.

Фармакологически активными компонентами ЛС также являются фталиды (ligustilide, cnidilide, senkyunolide, 3-n-butylphthalide). Фталиды (ligustilide, cnidilide и senkyunolide), растворимые в хлороформе, оказывают в эксперименте центральный миорелаксирующий эффект [19]. На модели спонтанной гипертензии у крыс показано гипотензивное и сосудорасширяющее действие (3-n-butylphthalide). Внутривенная инфузия раствора 3-n-butylphthalide в течение 13 дней в дозе 2,0 и 4,0 мг в день вызывала транзиторный гипотензивный эффект. При этом уже в дозе 0,5 мг в день 3-n-butylphthalide влиял на снижение уровня ангиотензина II плазмы крови и процессы ПОЛ в тканях, вызывал релаксацию участков аорты с интактным

эндотелием и предварительно обработанных фенилэфрином, тормозил вход кальция в гладкомышечные клетки сосудов [28]. Соли 3-n-butylphthalide оказывают защитное действие при воспалении после транзиторного ишемического повреждения мозга крыс в эксперименте. Инфильтрация нейтрофилами очага ишемического повреждения коррелировала с активностью миелопероксидазы. 3-n-butylphthalide в дозе 20 mg.kg-1 частично ингибировал активность миелопероксидазы и миграцию нейтрофилов в ачаге ишемического повреждения. (Z)-ligustilide – дигидрофталид в составе ЛС, имеет слабую противовирусную и противомикробную активность в отношении спектра грамм-положительных, отрицательных и дрожжевых микроорганизмов [7].

Фармакологическая активность компонентов, выделенных из сырья Чуансюн, проявляется в действии суммарного экстракта ЛС. Изучение взаимодействия между рецепторами клеток кардиомиоцитов и экстрактом ЛС методом хроматографии выявило, что компоненты водного экстракта фиксируются на альфа-рецепторах кардиомиоцитов, а этанолового экстракта – на мембранах кардиомиоцитов. Анализ взаимодействия компонентов с рецепторным аппаратом кардиомиоцитов выявил способность ТМП соединяться с альфа-рецепторами кардиомиоцитов, а ванильной кислоты – с бета-1-рецепторами [31]. Алкалоиды ЛС имеют коронароритмический эффект, увеличивают коронарный и церебральный кровоток, уменьшают ишемию миокарда, давление легочной артерии, сопротивление сосудов легких, сопротивление сосудов головного мозга и общего периферического сосудистого сопротивления, снижают постнагрузку, вызывая антиангинальный эффект, улучшают микроциркуляцию. [1–2].

На модели изолированного сердца крыс выявлена способность экстрактивных веществ ЛС уменьшать повреждение миокарда во время ишемической реперфузии из-за торможения высвобождения креатинкиназы из кардиомиоцитов, обеспечивая кардиопротекторный эффект [67]. В эксперименте на изолированных клетках эндотелия показана способность экстракта ЛС влиять на эндотелиальную дисфункцию посредством торможения ПОЛ и действия свободных радикалов [19]. Из-за выраженного снижения общего периферического сосудистого сопротивления лиофилизат вызывает гипотензивный эффект, по механизму своего действия подобный эффектам, вызываемым пролонгированными формами антагонистов Са дигидропиридинового ряда [1–2].

ЛС имеет антиаритмический эффект за счет антиишемического и мембраностабилизирующего действия, он продлевает время агрегации тромбоцитов, оказывает антиагрегационное действие на уже адгезированные тромбоциты. Влияние лиофилизата на тромбы и тромбоциты связано с регуляцией баланса между тромбоксаном А<sub>2</sub> и простагландином I<sub>2</sub>, тормозит синтез тромбоксана А<sub>2</sub> и малонового альдегида, индуцированных арахидоновой кислотой и тромбином. ЛС повышает в 2 раза уровень цАМФ в тромбоцитах, а замедлением агрегации тромбоцитов тормозит высвобождение из них факторов тромбогенеза. Активизация мембранного «кальциевого насоса» может вызывать снижение концентрации Са<sup>2+</sup> в тромбоцитах и препятствовать участию Са<sup>2+</sup> в активности тромбоцитов и метаболизме простагландинов [1–2, 9]. Действие ЛС подобно действию антагонистов Са.

ЛС улучшает сердечный выброс, сократительную способность миокарда, повышает пороговую величину ишемии, снижает потребление О<sub>2</sub> миокардом; а также способствует значительному снижению уровня триглицеридов крови, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, значительно повышает холестерин липопротеидов высокой плотности, понижает показатель вязкости плазмы крови и уровень фибриногена [1–2]. Алкалоиды ЛС улучшают деформируемость эритроцитов, реологические свойства крови, общую вязкость крови, восстановленную вязкость крови, сравнительную вязкость плазмы крови, осмотическое давление эритроцитов, удельный вес крови и количество измененных эритроцитов. По влиянию на ЦНС ЛС проявляет синергизм с барбитуратами, увеличивая длительность сна, и является антагонистом кофеина. Эфирное масло ЛС тормозит проводимость в нервных синапсах центров ЦНС, снижает естественную двигательную активность животных. В терапевтической дозе ЛС стимулирует рефлекторную активность сосудодвигательного центра продолговатого мозга и дыхательный центр. Применение ЛС повышает перфузию капилляров почечных клубочков и не вызывает нарушений электролитного обмена.

В медицинской практике сырье ЛС используется при остром тромбозе сосудов головного мозга, ИБС, легочном сердце и

легочно-сердечной недостаточности, хронической ишемии головного мозга. ЛС применяют в терапии хронической почечной недостаточности, тубулопатии, эритремии, для улучшения реологических показателей при сахарном диабете. Достигнут явный эффект при лечении мигрени, болезни Меньера, тромбозов. При артериальной гипертонии беременных идет снижение артериального давления, спад отеков и протеинурии; нет отрицательного влияния на течение беременности или состояние плода.

На базе анализа литературы по применению в клинике препаратов, созданных с использованием ЛС, можно сделать вывод, что он обладает достаточно широким спектром фармакологической активности. Традиционное применение этого вида сырья в качестве компонента при приготовлении пищи свидетельствует о его безопасности, что также подтверждается исследованиями по острой, хронической и другим видам токсичности лекарственных препаратов, содержащих лиофилизат.

#### Литература

1. *Лекарственная флора и фауна Китая.* – Шанхай: Изд-во научно-технической литературы, 1999. – Т. 3. – С. 551–554.
2. *Официальный справочник по фармакологическому действию и клиническому применению препаратов традиционной китайской медицины.* – Сиань – Пекин – Гуанчжоу – Шанхай: Синхэй туаньшу, 1998. – 1737 с.
3. *Economic Characterization of the Dietary Supplement Industry, 1999.* – DHHS, FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition.
4. *FDA, Investigations Operations Manual.* – 2005. – App. A.
5. *FDA/CFSAN's PAFA database.*
6. *Pharmacopoeia of the people's republic of China (English edition 2000).* – Т. I, С. 213–214.
7. *Beck J.J., Stermitz F.R.* // J Nat Prod. – 1995. – Vol.58(7). – P. 1047–1055.
8. *Cai Y. et al.* // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2000. – Vol. 20(10). – P. 747–749.
9. *Chen K.J., Chen K.* // Chin Med J (En). – 1992. – Vol.105(10). – P. 870–873.
10. *Flora of China.* – Vol. 14. – P. 172
11. *Hou Y.Z. et al.* // Eur J Pharmacol. – 2004. – Vol. 499(1–2). – P. 85–90.
12. *Hu S. et al.* // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2005. – Vol. 25(2). – P.134–137.
13. *Kong X. et al.* // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 1998. – Vol. 23(8). – P. 491–493.
14. *Kumar S.S. et al.* // J. Agric Food Chem. – 2004. – Vol.14;52(1). – P.139–145.
15. *Li H.X. et al.* // J. of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2001. – Vol. 24, №13. – P 2017–2031.
16. *Li M. et al.* // Thromb Res. 200. – Vol.1;104(1). – P.15–28.
17. *Li S.L. et al.* // Planta med. – 2003. – Vol.69. – P. 445–451
18. *Liang S.D. et al.* // Brain Res. 2005. – Vol. 8;1040(1-2). – P. 92–97.
19. *Ozaki Y. et al.* // Yakugaku Zasshi. – 1989. – Vol.109(6). – P. 402–406.
20. *Qi X. et al.* // AAPS PharmSci. – 2002. – Vol.4(4). – P.E46
21. *Rukkumani R. et al.* // J Med Food. – 2004. – № 4. – P. 456–461.
22. *Shan Au AL et al.* // Eur J Pharmacol. – 2003. – Vol.16;468(3). – 199–207.
23. *Song J, Ruan Q.* // Chin Med J (Engl). – 2000. – Vol.113(2). – P.136–139.
24. *Song Z.J. et al.* // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2004. – Vol.24(10). – P. 912–914.
25. *Trombino S. et al.* // J Agric Food Chem. – 2004. – Vol.52(8). – 2411–2420.
26. *Tsai C.C. et al.* // Life Sci. – 2005. – May 13.
27. *Tsai C.C. et al.* // Planta Med. – 2003. – Vol.69(6). – P. 557–558.
28. *Tsi D., Tan B. K. H.* // Phytotherapy Research. – 1997. – Vol. 11. – P. 576–582.
29. *Wang Q. et al.* // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2003. – Vol.23(12). – P. 918–921.
30. *Wang S. et al.* // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 1999. – Vol.19(10). – 602–604.
31. *Zhang Y.N. et al.* // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. – 2004. – Vol.29(7). – P. 660–662.
32. *Zhou S. et al.* // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 2000. – Vol.20(7). – P. 504–507.
33. *Zhou Y. et al.* // Planta Med. – 2004. – Vol.70(9). – P. 818–822.
34. *Zschocke S. et al.* // Phytochem. Analysis. – 1998. – Vol. 9. – P. 283–290.
35. *Терентьева Е.И.* Молекулярная эволюция растений семейства зонтичных (Umbelliferae) по результатам секвенирования

спейсерных участков рДНК: Дис... канд. биол. наук.– МГУ, 1999.–144 с.

STARTING MATERIALS OF TRADITIONAL CHINA MEDICINE:  
RHIZOMA CHIANXIONG

B.G. VALENTINOV, E.M. NAUMOVA, M.M. OLEYNIKOVA

Summary

The authors have analyzed literature concerning clinical application of medicaments based on Levisticum and concluded, that the plant had rather wide spectrum of pharmacological activity.

**Key words:** Levisticum, Rhizoma Chianxiong

УДК 615.015+616.001.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКИХ И  
АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-  
ГИДРОКСИПИРИДИНА

В.В. ЯСНЕЦОВ, Л.Д. СМИРНОВ\*

**Введение.** В эксперименте исследуют актопротекторные свойства новых производных 3-гидроксипиридина (3-ГП). Установлено, что среди испытанных более 60 новых производных 3-ГП имеются соединения (СК-119 и др.), способные повышать физическую работоспособность мышей [1–4]. Однако изучению других фармакологических свойств новых производных 3-ГП посвящены лишь немногие работы: исследовали антигипоксическую активность у 3 новых производных 3-ГП [5]. Это послужило основанием исследования противогипоксических и антиамнестических свойств новых производных 3-ГП.

**Цель работы** – изучение противогипоксических и антиамнестических свойств новых производных 3-ГП.

**Методика исследования.** Моделирование гипоксии (острую нормобарическую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией, гемическую и гистотоксическую гипоксию, циркуляторную гипоксию мозга) и оценку противогипоксических свойств фармакологических веществ вели на белых беспородных мышцах массой 20–38 г по методикам, описанным в работах [6, 7].

Влияние новых производных 3-ГП и различных экстремальных факторов на процессы обучения и памяти у животных исследовали, используя тест условной реакции пассивного избегания (УРПИ), как описано ранее [8]. В качестве комплексного экстремального воздействия (КЭВ) использовали плавание мышей в холодной воде с одновременным вращением колеса до изнеможения [8]. КЭВ применяли сразу после обучения УРПИ. Мышей подвергали воздействию электросудорожного шока (ЭСШ) (50 Гц, 50 мА, 0,3 с, транспинеально) сразу после обучения УРПИ [6, 9]. У животных контрольной группы вызывали псевдоЭСШ. Для воспроизведения модели скополаминовой амнезии м-холиноблокатор вводили мышам внутривентриально (в/б) в дозе 1 мг/кг сразу после обучения УРПИ [6, 10]. Животные контрольной группы получали (в/б) в том же объеме 0,9% раствор натрия хлорида (NaCl).

Использованы новые производные 3-ГП под шифрами СЯ-, синтезированные в ВНИЦ БАВ и ИБХФ РАН, а также этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС) в качестве препарата сравнения. Все фармакологические вещества вводили животным в/б за 45–60 мин до регистрации показателей.

**Результаты исследования.** Из испытанных 32 новых производных 3-ГП на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией отчетливый противогипоксический эффект наблюдался у 11 соединений. Так, СЯ-100, СЯ-101, СЯ-104, СЯ-119, СЯ-130, СЯ-133, СЯ-170 и СЯ-171 в дозе 100 мг/кг, СЯ-201 (30 мг/кг), СЯ-202 (10 и 30 мг/кг) и СЯ-203 (10 мг/кг) примерно в равной степени (на 25–46%,  $p < 0,05$ ) увеличивали продолжительность жизни мышей в гермокамере (табл. 1). Другие новые производные 3-ГП (СЯ-107, СЯ-112, СЯ-113, СЯ-116, СЯ-117, СЯ-118, СЯ-120, СЯ-131, СЯ-132, СЯ-134, СЯ-135,

СЯ-142, СЯ-148, СЯ-160, СЯ-169, СЯ-174, СЯ-179, СЯ-183, СЯ-184, СЯ-186, СЯ-190) достоверно не изменяли этот показатель. По выраженности противогипоксического действия 11 новых производных 3-ГП значимо не превосходили ЭС (100 мг/кг).

Таблица 1

Влияние новых производных 3-ГП и ЭС на продолжительность жизни мышей при гипоксии (M±m)

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Длительность жизни, мин
Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией		
0,9% р-р NaCl (контроль)	16	28,1±1,0
ЭС (100)	16	35,6±3,1*
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	25,8±1,1
СЯ-100 (100)	12	36,3±3,1***
СЯ-101 (100)	12	32,5±3,0*
СЯ-104 (100)	12	37,8±3,2***
0,9% р-р NaCl (контроль)	10	27,8±1,4
СЯ-119 (100)	10	35,8±3,1*
СЯ-130 (100)	10	37,9±3,5**
0,9% раствор NaCl (контроль)	10	28,6±1,5
СЯ-133 (100)	10	37,1±3,6*
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	29,8±1,9
СЯ-170 (100)	12	40,2±3,7**
СЯ-171 (100)	12	39,9±3,6*
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	26,9±1,0
СЯ-201 (30)	12	33,6±2,9*
СЯ-203 (10)	12	33,8±3,1*
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	28,7±1,1
СЯ-202 (3)	12	32,6±2,7
СЯ-202 (10)	12	35,8±2,9*
СЯ-202 (30)	12	37,3±3,0**
Острая гемическая гипоксия		
0,9% р-р NaCl (контроль)	14	21,3±1,3
ЭС (100)	14	22,8±1,6
СЯ-202 (30)	14	26,4±2,1*
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	23,9±2,1
СЯ-101 (100)	12	30,9±2,6*
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	22,6±1,9
СЯ-133 (100)	12	30,5±2,8*
СЯ-171 (100)	12	31,8±3,1**
Острая гистотоксическая гипоксия		
0,9% р-р NaCl (контроль)	14	15,9±0,5
ЭС (100)	14	16,5±0,7
СЯ-202 (30)	14	21,1±1,3***
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	17,1±0,9
СЯ-101 (100)	12	23,8±1,6***
0,9% р-р NaCl (контроль)	12	16,2±0,7
СЯ-130 (100)	12	22,7±1,8***
СЯ-133 (100)	12	20,8±1,5**

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с контролем (критерий Стьюдента): \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,02$ , \*\*\* –  $p < 0,01$

Из испытанных 11 новых производных 3-ГП на модели острой гемической гипоксии отчетливый противогипоксический эффект наблюдался у 4 соединений. Так, СЯ-101, СЯ-133 и СЯ-171 в дозе 100 мг/кг и СЯ-202 в дозе 30 мг/кг примерно в равной степени (на 24–41%,  $p < 0,05$ ) увеличивали длительность жизни мышей при острой гемической гипоксии (табл. 1). Другие производные 3-ГП (СЯ-100, СЯ-104, СЯ-119, СЯ-130, СЯ-170, СЯ-201, СЯ-203 и ЭС) были неэффективны. Из испытанных 11 новых производных 3-ГП на модели острой гистотоксической гипоксии отчетливый противогипоксический эффект отмечался у 4 соединений. Так, СЯ-101, СЯ-130 и СЯ-133 в дозе 100 мг/кг и СЯ-202 в дозе 30 мг/кг примерно в равной степени (на 28–40%,  $p < 0,02$ ) увеличивали продолжительность жизни животных при острой гистотоксической гипоксии (табл. 1). Другие производные 3-ГП (СЯ-100, СЯ-104, СЯ-119, СЯ-170, СЯ-171, СЯ-201, СЯ-203 и ЭС) были неэффективны. После двусторонней перевязки общих сонных артерий мыши погибали в течение первых 6 суток. При этом выживаемость животных контрольной группы составила

\* Московский государственный медико-стоматологический университет; Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН

83% (из 98 погибли 17 мышей). СЯ-202 (30 мг/кг) и ЭС (100 мг/кг) значимо (p<0,05) увеличивали число выживших мышей до 96–97%, т.е. оказывали защитное действие. СЯ-170 (100 мг/кг) выживаемость животных существенно не изменял.

Таблица 2

Влияние новых производных 3-ГП и ЭС на амнестический эффект, вызванный у мышей КЭВ

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ, %	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 часа после КЭВ, %
Неоперированные мыши			
0,9% р-р NaCl+ложное КЭВ (контроль 1)	52	48 (92)	8 (17)
0,9% р-р NaCl + КЭВ (контроль 2)	55	52 (94)	32 (62)°°°
ЭС (30) + КЭВ	20	18 (90)	6 (30)*
ЭС (100) + КЭВ	20	19 (95)	3 (16)**
СЯ-101 (100) + КЭВ	20	19 (95)	3 (16)**
СЯ-119 (100) + КЭВ	15	14 (93)	4 (28)*
СЯ-133 (100) + КЭВ	18	17 (94)	6 (35)*
СЯ-170 (100) + КЭВ	20	20 (100)	3 (15)**
СЯ-171 (100) + КЭВ	19	18 (95)	4 (22)**
СЯ-201 (30) + КЭВ	24	22 (92)	8 (36)*
СЯ-202 (10) + КЭВ	22	20 (91)	8 (40)*
СЯ-202 (30) + КЭВ	21	20 (95)	3 (15)**
Мыши с перевязанными общими сонными артериями			
0,9% р-р NaCl+ложное КЭВ (контроль 1)	34	29 (85)	6 (21)
0,9% раствор NaCl+КЭВ (контроль 2)	37	32 (86)	21 (66) °°°
ЭС (100) + КЭВ	14	13 (93)	5 (38)
СЯ-170 (100) + КЭВ	21	19 (90)	9 (47)
СЯ-202 (30) + КЭВ	22	20 (91)	5 (25)*

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 и контролем 2 соответственно (точный метод Фишера): \* – p<0,05, °° или \*\* – p<0,01, °°° или \*\*\* – p<0,001

Таблица 3

Влияние СЯ-202 и ЭС на амнезию у мышей

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ, %	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 часа после амнезирующего воздействия, %
ЭСШ			
0,9% р-р NaCl+псевдоЭСШ (контроль 1)	30	27 (90)	5 (19)
0,9% р-р NaCl + ЭСШ (контроль 2)	30	28 (93)	23 (82) °°°
ЭС (30) + ЭСШ	12	11 (92)	5 (45)*
ЭС (100) + ЭСШ	21	20 (95)	4 (20)**
СЯ-202 (3) + ЭСШ	10	9 (90)	6 (67)°
СЯ-202 (10) + ЭСШ	14	13 (93)	6 (46)*
СЯ-202 (30) + ЭСШ	24	22 (92)	4 (18)***
Скополамин			
0,9% р-р NaCl + 0,9% р-р NaCl (контроль 1)	31	29 (94)	5 (17)
0,9% р-р NaCl + скополамин (контроль 2)	32	29 (91)	21 (72) °°°
ЭС (100) + скополамин	21	19 (90)	3 (16)***
СЯ-202 (30) + скополамин	24	23 (96)	4 (17)***
Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией			
0,9% р-р NaCl + ложная гипоксия (контроль 1)	30	28 (93)	5 (18)
0,9% р-р NaCl + гипоксия (контроль 2)	33	30 (91)	19 (63) °°°
ЭС (100) + гипоксия	17	16 (94)	3 (19)**
СЯ-202 (10) + гипоксия	14	13 (93)	4 (31)*
СЯ-202 (30) + гипоксия	20	19 (95)	3 (16)**

Выявлено, что КЭВ вызывает у большей части неоперированных мышей ретроградную амнезию навыка пассивного избе-

гания: у 62% животных (p<0,001) через 24 часа наблюдалась амнезия УРПИ. ЭС (100 мг/кг) и другие производные 3-ГП (СЯ-101 и СЯ-170 в дозе 100 мг/кг и СЯ-202 в дозе 30 мг/кг) полностью предупреждали развитие амнезии УРПИ (табл. 2). Менее эффективны были ЭС (30 мг/кг) и др. производные 3-ГП (СЯ-119, СЯ-133 и СЯ-171 в дозе 100 мг/кг и СЯ-201 в дозе 30 мг/кг), уменьшавшие амнезию в 1,7–2,9 раза (p<0,05). У остальных 18 новых производных 3-ГП (СЯ-100, СЯ-104, СЯ-107, СЯ-112, СЯ-113, СЯ-118, СЯ-120, СЯ-130, СЯ-131, СЯ-135, СЯ-142, СЯ-148, СЯ-160, СЯ-174, СЯ-183, СЯ-184, СЯ-190 и СЯ-203) выявленные изменения недостоверны. У мышей с перевязанными сонными артериями КЭВ также вызывало амнезию УРПИ у большей части животных. СЯ-202 (30 мг/кг) практически полностью предупреждал развитие амнезии. ЭС и СЯ-170 в дозе 100 мг/кг уменьшали выраженность амнезии в 1,4–1,7 раза (табл. 2), но недостоверно.

На других моделях амнезии, вызванной ЭСШ, скополамином и острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией, обнаружено, что у мышей СЯ-202 (30 мг/кг) и ЭС (100 мг/кг) предупреждают развитие амнезии УРПИ, обусловленной амнезирующими воздействиями (табл. 3). Среди новых производных 3-ГП имеются соединения, имеющие противогипоксические свойства. Длительность жизни мышей в гермокамере увеличивают 11 веществ (СЯ-100, СЯ-101, СЯ-104, СЯ-119, СЯ-130, СЯ-133, СЯ-170, СЯ-171, СЯ-201, СЯ-202 и СЯ-203) из 32, при острой гемической гипоксии – 4 соединения (СЯ-101, СЯ-133, СЯ-171 и СЯ-202) из 11, при острой гистотоксической гипоксии – 4 вещества (СЯ-101, СЯ-130, СЯ-133 и СЯ-202) из 11.

7 новых производных 3-ГП (СЯ-101, СЯ-119, СЯ-133, СЯ-170, СЯ-171, СЯ-201 и СЯ-202) из испытанных 25 и ЭС полностью или частично предупреждают у мышей развитие ретроградной амнезии навыка пассивного избегания, вызванной КЭВ. На этой модели амнезии СЯ-202 в отличие от ЭС и СЯ-170 оказывает выраженное антиамнестическое действие у мышей с перевязанными общими сонными артериями. Кроме того, на моделях амнезии, вызванной у мышей ЭСШ, скополамином и острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией, СЯ-202 и ЭС проявляют выраженные антиамнестические свойства.

### Литература

1. Комарова С.В. Влияние изотиурониевых производных 3-оксипиридина на физическую работоспособность мышей после воздействия гипотермии: Автореф. дис...к. б. н.– Смоленск, 1999.
2. Сизаева В.Э. Фармакологическая коррекция производными пиридина физической работоспособности мышей после воздействия вибрации: Автореф. дис...к. м. н.– Смоленск, 2001.
3. Стратиенко Е.Н. // Военно-мед. ж.– 2002. – № 1.– С.52.
4. Садоян С.Ф. Исследование влияния новых фенилэтилзамещенных производных 3-оксипиридина на работоспособность при гипоксии: Автореф. дис...к.м.н.– Смоленск, 2004.
5. Катунина Н.П. Изучение антигипоксической активности производных 3-оксипиридина, оксиникотиновой кислоты и меркаптобензимидазола: Автореф. дис...к. б. н.– Смоленск, 2002.
6. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств.– М., 1990.– 18 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.– М., 2000.– 398 с.
8. Яснецов Вик.В., Проворнова Н.А. // Экспер. и клин. фармакол.– 2003.– Т. 66, № 3.– С. 66–68.
9. Luszczyk J.J. et al. // Epilepsia. – 2003. – №8.– P. 1003.
10. Malmberg-Aiello P. et al. // Neurosci. Lett. – 2000. – № 1. – P. 1–4.

### RESEARCH ON ANTIHYPOXIC AND ANTIAMNESTIC EFFECTS OF NEW 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES

V.V. YASNETSOV, L.D. SMIRNOV

### Summary

It was estimated that some new derivatives of 3-hydroxypyridine have anantihypoxic effect in models of acute hypoxia in a group of male albino mice. In this model of amnesia SY-202 has marked anti-amnestic effect in animals with bilateral ligation of common carotid arteries.

**Key words:** 3-hydroxypyridine, anti-amnestic effect

УДК 615.45.014.45

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЭМУЛЬСИЙ НА ПРИМЕРЕ ЭМУЛЬСИИ ВИНИЛИНА

А.В. ПАНТЮХИН, А.Ю. ПЕТРОВ\*

Основной проблемой при разработке эмульсий является изучение устойчивости системы и выбор для их стабилизации поверхностно активных веществ (ПАВ). На стабильность оказывают влияние вязкость среды, тип эмульсии, вещества, входящие в ее состав, размер частиц. Используя различные ПАВ в одинаковой концентрации, получим различную вязкость эмульсий. До настоящего времени отсутствует единый подход к оценке стабильности, при этом в литературе, в т.ч. и иностранной, встречаются показатели, характеризующие стабильность эмульсий, такие, как коэффициент расслоения и коэффициент седиментации, которые выражаются, как отношение высоты выделившегося слоя из эмульсии к общей высоте. Эмульсии при расслаивании могут разрушаться полностью с выделением слоя масла (воды). В стабильных эмульсиях имеется слой «сливок», сопровождаемый концентрированием гетерогенной фазы в виде отдельного слоя и слой эмульсии, не подвергшейся расслоению [1, 2].

**Цель исследования** – изучение стабильности эмульсий, выбор к эмульгатора и анализ реологических характеристик.

Таблица 1

Результаты исследования термостабильности эмульсий

№	Состав эмульсий, %	Время полного расслоения, сут.	Формула стабильности эмульсии после 11 суток хранения, м/с/эм/в
С-1	Винилин 50,0 Лецитин 10,0 Вода 40,0	4	16/55/27/2
С-3	Винилин 50,0 Лецитин 10,0 Глицирам 0,25 Вода 39,75	4	48/9/29/14
С-11	Ванилина 50,0 Лецитина 10,0 Глицирам 0,5 Вода 39,5	Более 11	0/63/27/0

**Экспериментальная часть.** Изучение термостабильности эмульсий проводили в термостате ТС-80, измеряя миллиметровой линейкой высоту слоев эмульсии. Реологические исследования вели на ротационном вискозиметре «Реотест-2» и капиллярном вискозиметре Оствальда серии ВНЖ капилляром Ø1,31мм. В качестве объекта исследования использовали 50% эмульсии ванилина типа М/В, стабилизированные лецитином и глицирамом. Лецитин – концентрат фосфолипидов, 75% раствор фосфолипидов сои в соевом масле. Винилин (Бальзам Шостаковского) – поливинилбутиловый эфир с Мм 3500–6500, используемый в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства.

**Результаты.** Для выявления стабильных композиций разработанные эмульсии исследовали на термостабильность. Повышенная температура отражает стабильность в отличие от центрифугирования, т.к. при повышенной температуре значение вязкости уменьшается. Определение термостабильности проводили по ГОСТ 29188.3-91 [3]. За эмульсиями наблюдали в течение 11 суток, отмечая каждые сутки высоту слоев: масла (м), сливок (с), эмульсии (эм), прозрачного раствора (р). По этим данным рассчитывался коэффициент седиментации  $K_s$ :

$$K_s = (H_{cc}/H_{ж}) \times 100\%$$

где  $H_{cc}$  – высота исследуемого слоя, мм;  $H_{ж}$  – общая высота эмульсии во флаконе, мм. По полученным данным выводили формулу термостабильности эмульсии, состоящую из 4 коэффициентов седиментации, отражающих в относительных процентах состояние слоев в порядке сверху вниз и имеющую вид: м/с/э/в – и для ряда разработанных эмульсий приведенную в табл.1.

Из табл. 1 видно, что в формуле стабильности образца эмульсии С-11 после 11 суток хранения при температуре 60°C: м/с/эм/р=0/63/27/0 отсутствует выделение в масляную фазу ванилина и выделение воды. В образце С-1 масляная фаза составила 16%, а в С-3 масляная фаза равна 48%, что указывает на практически полное разрушение эмульсии. Оптимизацию кон-

центрации лецитина в эмульсии проводили на основании показателя вязкости. Исследование проводили по методике ГФ XI издания на капиллярном вискозиметре серии ВНЖ с капилляром Ø1,31мм. Для исследования приготовлены эмульсии с концентрацией лецитина от 4% до 12%, состав прочих компонентов постоянен. Определение вязкости эмульсий проводили не менее 10 раз по сравнению с вязкостью воды, использовали среднее значение и доверительный интервал. Как объекты сравнения были взяты препарат «Альмагель» и сахарный сироп (табл. 2).

Таблица 2

Исследование вязкости в зависимости от концентрации эмульгатора

Состав в %				Вязкость в сп.
Винилин	Лецитин	Глицирам	Вода	
50,0	4	0,5	До 100,0	15,5
50,0	6	0,5	До 100,0	34,8
50,0	8	0,5	До 100,0	85,3
50,0	10	0,5	До 100,0	246,2
50,0	12	0,5	До 100,0	–
Сахарный сироп				52,6
Альмагель				165,6

Эмульсии с содержанием лецитина от 4% до 8% имеют вязкость, близкую к вязкости альмагеля и сахарного сиропа. С ростом концентрации лецитина >10% идет увеличение вязкости от 85,3 до 246,2 сП, и эмульсия теряет свойство текучести (табл. 2).

**Реологические исследования эмульсии винилина.** Для подтверждения правильности выбора эмульгирующей композиции проведено исследование структурно-механических свойств разработанной лекарственной формы. Реологические исследования вели на ротационном вискозиметре «Реотест-2» типа RV (Германия) с цилиндрическим устройством (рис. 1).

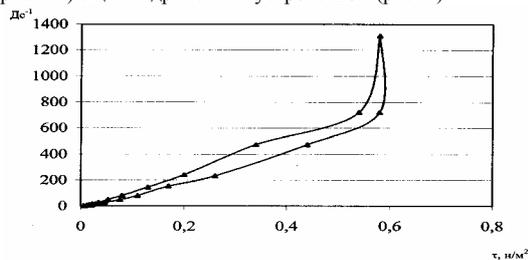


Рис. Реограмма течения эмульсии винилина

Из рис. видно, что вязкость эмульсии не зависит от приложенного напряжения, из чего следует, что исследуемая эмульсия относится к не ньютоновским жидкостям. В период убывающего напряжения вязкость систем частично восстанавливается, что подтверждает наличие пластично-вязких свойств эмульсии. В период убывающего напряжения сдвига восстановление прежней структуры запаздывает. На реограмме течения нисходящая и восходящая кривые образуют «петлю гистерезиса», что подтверждает тиксотропность исследуемой эмульсии. О степени разрушения структуры эмульсии судили по величине «механической стабильности» (МС)[4]. Для вычисления зависимости скорости деформации от величины напряжения сдвига проводили касательные, опуская перпендикуляры на ось абсцисс, отсекая на них отрезки, по величине соответствующие прочности структур.

Значение механической стабильности, равное 3,92, указывает на преобладание конденсационных связей, за счет которых эмульсия приобретает дополнительную стабильность. Разработаны методики оценки стабильности эмульсий, и на основании них оптимизирован состав эмульсии с лецитином и глицирамом. Реологические исследования на капиллярном вискозиметре показали хорошую текучесть эмульсии с концентрацией лецитина 8%, а на ротационном вискозиметре выявлено наличие тиксотропных свойств системы и конденсационных связей.

**Литература**

1. Алюшин М.Т. и др. Синтетические полимеры в фармацевтической практике.– М.: Медицина,1974.– С. 45–57.
2. Левицкий А.П. и др.// Вест. стоматол.– 1995.– № 2.– С. 85.
3. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий
4. Кирюхин Ю.Н.и др.// Фармация.– 1984.– № 6.– С. 15–17.

\* ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина,11  
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина,3

Раздел III

**РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

УДК 616; 312.93; 681.3

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ ИНФОРМАЦИОННО-ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПОДДЕРЖКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

В.Л. ГЛОТКО\*

Основным направлением совершенствования информационного обеспечения врачей-специалистов является разработка медицинских информационно-интеллектуальных баз данных, позволяющих вести регистрацию, хранение, передачу и автоматизированную обработку клинических сведений. Исследования по этой тематике ограничивались чаще автоматизацией рутинного труда, связанного с обработкой документооборота и улучшением мероприятий по учету и отчетности. Разработка информационно-интеллектуальных средств поддержки профессиональной деятельности врачей специалистов, состоит из создания логической структуры базы медицинских данных (БМД) с применением технологии «программного конструктора», единой информационно-справочной системы и методики-алгоритма информационно-семантического описания клинической патологии. Условием для решения этих задач является создание классификаторов медицинской информации и медицинских подразделений.

лабораторных данных, с имеющимися вариантами по группе выявляемых заболеваний в информационно-справочной системе.

При группировке информации алгоритм программных единиц позволяет формировать документы медицинского учета и отчетности в электронном виде. Вынесен отдельно раздел формирования документации медицинской отчетности, так как устанавливается начальниками медицинских частей и учреждений по функциональным обязанностям данных подразделений. Табличный вид выходной информации согласуется с документацией отчетности по Ф.2/МЕД,4/МЕД,5/МЕД, 8/МЕД.

К общей информации о больных в базе данных относятся: индивидуальный (личный) номер военнослужащего, воинское звание, фамилия, имя, отчество, дата рождения, пол, национальность, номер удостоверения (военного билета), военкомат призыва, дата призыва, воинская часть, где проходит службу военнослужащий, образование, категория, должность, группа и резус-принадлежность крови, специальность (воинская, гражданская), анамнез жизни (аллергические реакции), домашний адрес. Состав данных в разделе о медб, госпиталей и санаториев идентичен, состоит из подразделов: дата поступления; диагноз при поступлении – код по МКБ-10; дата выписки; диагноз основной; диагноз сопутствующий; диагноз осложнения; жалобы; анамнез заболевания; объективный статус: общее состояние органов (систем) и подразделы специализированные медицинских данных; динамика наблюдений;

функциональные исследования; рентгенологические исследования; лабораторные исследования; диагностические пункции и блокады; лечение; определившийся исход лечения; выписан без изменения категории годности, выписан с изменением категории годности, уволен по болезни в отпуск, уволен по болезни вовсе из ВС, летальный исход; решение ВВК: дата, диагноз – код по МКБ-10, графа, статья, заключение (А, Б, В, Г, Д); перевод (учреждение, дата, диагноз – код по МКБ-10); дефекты.

Разработан единый подход к формированию информационно-справочной системы в МЧУ округа. Особенностью предложенной структуры является способность обеспечивать импортрование, имеющихся в других автоматизированных системах медицинских данных, или формирование собственных разделов с введением своих сведений, исходя

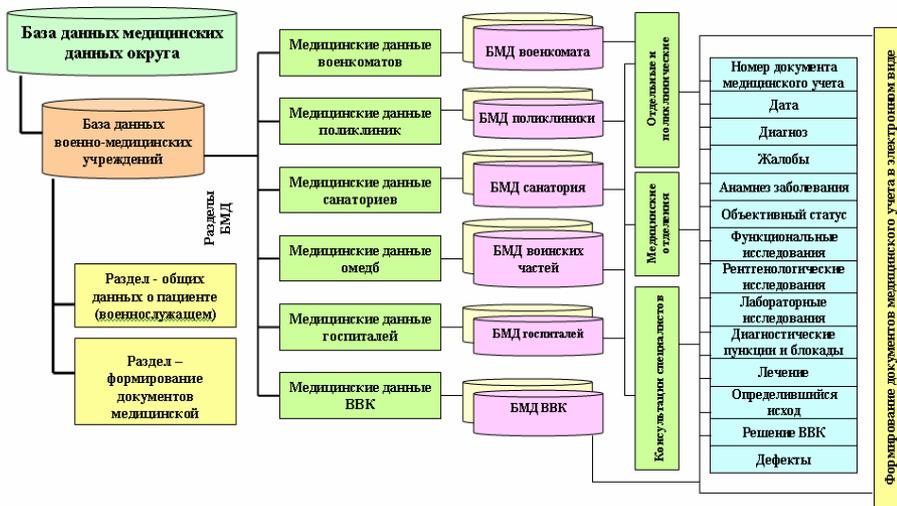


Рис. 1. Логическая структура программных единиц БМД ВМУ округа

**Цель** – разработка логической структуры базы о медицинских данных, представляющей собой «программный конструктор», содержащий основные разделы военно-медицинских учреждений (ВМУ) (военкоматов, омедб, госпиталей, поликлиник, санаториев, военно-врачебных комиссий), раздел общей информации о пациентах и раздел формирования документов медицинской отчетности. Основная часть БМД содержит медицинские сведения о больных, собранные во всех ВМУ (рис. 1). В БМД сформированы сопряженные поля по подразделам для внесения сведений клинического характера. В каждом ВМУ формируются необходимые поля для заполнения клинической информацией для документации медучета и отчетности. Учтена возможность проведения дифференциальной диагностики методом сопряжения и сопоставления клинических и инструментально-

из потребностей учреждения. Информационно-справочная система содержит разделы географических, профессиональных и других данных. Раздел медицинских справочников обеспечивает формирование и использование терминологических словарей во всех ВМУ округа. Алгоритм программного обеспечения БМД построен так, чтобы иметь способность к структуризации разделов и подразделов в зависимости от информационных потребностей медицинских специалистов ВМУ округа. Проблематичной остается совместимость информационных систем как на техническом и программном уровнях, так и на семантическом. Это связано с различиями в содержании и представлении информации и неоднозначностью интерпретации терминов. Использование терминологических стандартов и совершенствование семантических языковых средств на основе согласованных определений достигается при разработке алгоритма информационно-семантического описания состояния пациента, обеспечивающего

\* Госинститут усовершенствования врачей МО РФ, кафедра терапии



Рис. 2 Схема функционирования базы общих и специализированных медицинских данных округа

информационно-интеллектуальную поддержку врачевым решениям. Для удобства обработки и дифференциации информации по подразделениям, предложен классификатор военно-медицинской информации, а для проведения сопоставления и сравнительной характеристики показателей лечебно-диагностической деятельности различных медицинских подразделений, введен классификатор медицинских подразделений с кодами отделений и кабинетов.

В составе общей БМД, врачами специалистами медицинских отделений и кабинетов, ведутся свои разделы, согласно разграничительному допуску. Опросив и осмотрев больного, специалист регистрирует в БМД сведения о жалобах, анамнезе заболевания, общих данных по состоянию органов и систем, используя методику-алгоритм информационно-семантического описания, регистрирует специализированные результаты исследования по своему профилю, вносит диагностические и лечебные назначения, составляет диагноз. Медицинские специалисты военкоматов, госпиталей, поликлиник, санаториев и ВВК наполняют БМД сведениями о больных, жалобах и анамнезе заболеваний, проводимом обследовании и лечении, результатах военно-врачебной экспертизы, решениях ВВК, прогнозе заболевания, реабилитации и т.д.

Используя сведения БМД, начальник (заведующий) медицинским отделением за установленный промежуток времени, используя автоматизированную обработку собранных сведений, получает выходную информацию о структуре больных поступивших на лечение по контингентам, категориям, заболеваниям, проведенных обследованиях и их результатах, определившихся исходах заболеваний и т.д., тем самым, осуществляя постоянный контроль за лечебно-диагностической деятельностью подчиненного подразделения. На рис. 2 показана схема функционирования базы специализированных медицинских данных ВМУ округа.

Деятельность главных и ведущих специалистов медслужбы в условиях функционирования БМД будет отличаться степенью информированности, возможностью оперативного получения, обобщения, анализа и оценки собираемой информации по состоянию службы. БМД ВМУ округа позволяет проводить оперативный обмен накопленной информацией между врачами специалистами, избегая дублирования диагностических исследований и неэффективных лечебных мероприятий. Обмен информацией внутри учреждения осуществляется сетевыми ресурсами, между учреждениями обмен информации имеет ряд вариантов: с помощью интернет-ресурсов, носителями информации (диски, КЭШ и т.д.), телефонной связи, факсом и др.

Предложенная логическая структура БМД позволяет не только в программном виде, но и аудио- видео-изображениях регистрировать, хранить, передавать и обрабатывать собранную медицинскую информацию. Используя БМД, главный специалист получает возможность контролировать лечебно-диагностический процесс непосредственно в период его проведения по каждому конкретному больному, а в будущем, с развитием коммуникаций и телемедицины, сравнивать визуально клиническое обследова-

ние больного с его информационно-семантическим описанием в БМД, оценивая профессионализм специалиста.

Автоматизация информационно-интеллектуальных средств поддержки деятельности врачей заключается в создании БМД в виде логического конструктора, обеспечивающего преобразование и формирование ее структуры в зависимости от информационных потребностей, с объединением в единую систему собранных медицинских сведений о пациентах, что способствует ведению контроля качества оказания помощи в реальном масштабе времени.

AUTOMATED INFORMATIONAL-INTELLIGENT FACILITIES FOR SUPPORT OF PROFESSIONAL ACTIVITY OF MEDICAL SPECIALISTS IN MILITARY-MEDICAL INSTITUTIONS

V.L. GLOTKO

Summary

Automatization of informational-intelligent facilities for support of professional activity of physicians consists in generation of medical database as a logical constructor, that transforms and generates its structures depending upon the informational requirements and then merges received general and individual medical information concerning patients to form the united system.

**Key words:** informational-intelligent facilities УДК

УДК 616: 681.3

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

С.М. АФАНАСЬЕВА\*

Проблема организации сбора, обработки и анализа информации, полученной в процессе медицинской деятельности, является одной из актуальных проблем. Многие медицинские специалисты высшей квалификации значительную часть рабочего времени посвящают сбору, обработке и анализу информации, а также диагностике, прогнозированию, выбору оптимального пути лечения или плана профилактических мероприятий, т.е. анализу информации с целью принятия решения. После этого проводится лечение или выполнение профилактических мероприятий, т.е. управление. Такой процесс можно представить в виде цикла, состоящего из последовательных, следующих друг за другом пяти этапов, схематически показанных на рис.

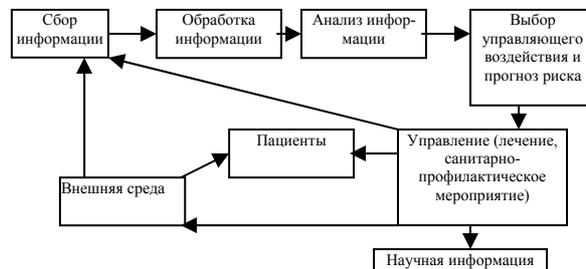


Рис. Процесс управления медицинской информацией

В статье рассматриваются возможности применения компьютерных технологий для автоматизации анализа накопленной медицинской информации. Основной особенностью такой информации является разнотипность данных: электрокардиограммы, рентгенографии, фонокардиографии и поликардиографии, трехмерные томографические исследования. Имеющаяся система

\* ТулГУ

сбора информации ведет к избыточности данных, но не обеспечивает максимального объема диагностической информации.

Предлагается в основу интеллектуального анализа медицинских данных положить методы knowledge discovery in databases (KDD), позволяющие выделить группу показателей, от которых зависит интересующая характеристика, и представить обнаруженную закономерность в аналитической форме.

$Z \xrightarrow{R(\tau)} X \times \Sigma \xrightarrow{M_{\tau}(\psi)} Y$ ;  $X = \{x_k\}$ ,  $\Sigma = \{\sigma_k\}$ ,  $X \times \Sigma = \Psi = \{\psi_k\}$ .  
 где  $Z$  – множество разнотипных данных (сущностей, которые, возможно, влияют на состояние объекта исследования: здоровья пациентов, экономической эффективности работы клиники и т.п.);  $x_k$  – вектор переменных, характеризующих состояние исследуемого объекта (системы), иначе, вектор причинных переменных;  $X$  – множество возможных состояний системы  $S$ ;  $\sigma_k$  – вектор переменных, характеризующих состояние окружающей среды в момент времени  $k$ ;  $\Sigma$  – множество возможных состояний окружающей среды;  $Y = \{y\}$  – множество переменных  $y_k$ , отражающих исходы – следствия воздействий  $x_k$  и  $\sigma_k$ ;  $\psi_k$  – ситуация – переменная, принимающее в момент времени  $k$  одно значение (или малое множество значений) из конечного множества возможных ситуаций  $\Psi$ ;  $R(\tau)$  – метод оценивания ситуаций  $\psi_k \in \Psi$  на основе анализа значений  $z_k \in Z$ , выбираемый в зависимости от цели исследования  $\tau \in \mathcal{T}$ ;  $M_{\tau}(\psi)$  – модель оценки следствия (диагностическая или прогнозирующая модель);  $\mathcal{T} = \{\tau\}$  – множество возможных целей решения.

Практически не всегда важно, является ли установленная зависимость  $M_{\tau}(\psi)$  истинной или только приближенной, аппроксимирующей истинную зависимость или отражающей взаимосвязь внешних проявлений ряда глубинных причин. Главное, чтобы можно было прогнозировать поведение какого-либо параметра по имеющейся совокупности признаков, будь то дальнейшее течение болезни отдельного пациента или экономическая эффективность работы клиники. С этой точки зрения методы KDD, позволяющие выявлять скрытые закономерности в большой совокупности данных, могут успешно использоваться для выработки лечебных рекомендаций и для принятия организационно-управленческих решений на уровне медучреждения.

В недалеком прошлом (в 19 веке) у состоятельных пациентов были наиболее популярны семейные врачи, помнящие и учитывающие в своих рекомендациях не только конкретный случай, по которому к ним обратились в данный момент, но и все ранее наблюдаемые болезни членов семьи и ход их лечения, специфические реакции на медицинские препараты и процедуры организма именно этого пациента и его родственников. Семейный врач *учит* в процессе своей практики, *запоминает* как более, так и менее успешные примененные методики в каждом конкретном случае и в будущем имеет возможность *строить* свои рекомендации с учетом особенностей именно этого пациента. Вовсе не обязательно, что особенности рекомендаций конкретному пациенту будут объективными и универсальными. Однако они создают обстановку психологического комфорта и уже одним этим способствуют успешному лечению. А можно ли при «массовом обслуживании», когда пациент, как на конвейере, передается от одного узкого специалиста к другому, предоставить хотя бы близкий уровень сервиса? Возрождаемый институт «врачей общей практики» (по замыслу чиновников – семейных врачей) вряд ли избавится от такого конвейера. А методы KDD дают возможность более полного учета индивидуальных особенностей каждого пациента при лечении в крупных клиниках.

Опытный врач знает своих пациентов и осведомлен о многих моделях – о взаимосвязях болезней и различных показателей, наблюдаемых в течение длительного времени. Технологии KDD могут не только подтвердить эти эмпирические наблюдения, но и построить новые, неизвестные ранее модели. Выявленная модель, скорее всего, не сможет претендовать на абсолютное знание, но даст аналитику преимущество уже фактом обнаружения альтернативной статистически значимой модели. Возможно, даже просто даст повод призадуматься, а существует ли выявленная взаимосвязь, является ли она причинной, тем самым, стимулируя углубленные исследования и способствуя лучшему пониманию явления. Но совокупность моделей, если их соединить по группам показателей и по каждому пациенту, может дать преимущество в организации медицинского обслуживания.

Кроме того, всегда существует ненулевая вероятность, что с помощью методов KDD удастся найти такую модель, последую-

щий анализ которой приведет к радикальному улучшению в организации массового медицинского обслуживания.

Наиболее важная цель KDD применительно к реальным системам – это улучшение понимания существа процессов. Отнюдь не для всех задач имеет смысл стремиться к достижению идеального понимания. В большинстве практических задач под рациональным решением всегда понимается выбор, адекватный временным и ресурсным ограничениям. В реальности достижение идеального оптимума в сложных системах (например, в организационных) часто оказывается менее значимым по сравнению с процессом постоянного улучшения, достигаемого путем эволюции системы на основе анализа ее основных показателей.

Рассмотрим основные этапы, которые входят в исследование данных с помощью методов KDD (рис. 2). Ряд из этих шагов могут в задачах отсутствовать или быть как-то редуцированы, но все они необходимы и так или иначе присутствуют.

*Первый этап*, по сути предшествующий анализу данных методами KDD, состоит в приведении данные к форме, пригодной для применения реализаций систем KDD. Представим, что у нас есть, скажем, тексты, и мы хотим построить автоматический рубрикатор, автоматический классификатор каких-либо аннотаций, описаний болезней и т.д. Сырая информация представляет собой тексты в электронном виде, но ни одна из систем KDD не может работать с текстами. Чтобы работать с текстами, мы должны из исходной информации получить производные параметры. Например, частоту встречаемости ключевых слов, среднюю длину предложений, параметры, характеризующие сочетаемость тех или иных слов в предложении и т.д. Мы должны выработать некий четкий набор параметров, характеризующих данный текст. Эта задача наименее автоматизирована в том смысле, что выбор системы этих параметров производится человеком, хотя, конечно, значения параметров могут вычисляться автоматически в рамках технологии первичной обработки данных. После выбора параметров данные могут быть представлены в виде *прямоугольной таблицы*, где каждая строка представляет собой случай, объект или состояние объекта, а каждая колонка – параметры, свойства или признаки всех исследуемых объектов. Строки подобной таблицы в теории KDD, как и в теории баз данных принято называть записями, а колонки – полями. Все системы KDD работают только с подобными прямоугольными таблицами.

*Второй этап*, или препроцессинг данных. Входящие в таблицу данные необходимо обработать. В качестве преобработки данных необходимо выделить то множество признаков, которые наиболее важны в контексте исследования, отбросить явно неприменимые из-за константности или чрезмерной вариабельности и выделить те, которые войдут в искомую зависимость. Для этого используются статистические методы, основанные на применении корреляционного анализа, линейных регрессий и т.д., т.е. методы, позволяющие быстро, хотя и приближенно оценить влияние одного параметра на другой. Это как бы «очистка» данных по столбцам таблицы, по признакам. Точно также необходимо бывает провести предварительную очистку данных по строкам таблицы, по записям. Любая база данных содержит ошибки, неточно определенные значения, записи, соответствующие каким-то редким ситуациям, и др. дефекты, которые могут резко понизить эффективность методов KDD, применяемых на этапах анализа. Такие записи надо отбросить, даже если они не являются ошибками, а редкими ситуациями, они все равно вряд ли могут быть использованы, т.к. по нескольким точкам статистически значимо судить об искомой зависимости невозможно.

*Третий этап* – это собственно применение методов KDD. Сценарии этого применения могут быть самыми различными и включать сложную комбинацию разных методов, особенно если используемые методы позволяют проанализировать данные с разных точек зрения. Собственно этот этап исследования и принято называть *data mining* (дословно, «разработка данных»).

*Четвертый этап* – верификация и проверка полученных результатов. Очень простой и часто используемый способ заключается в том, что все имеющиеся данные, которые собираем анализировать, разбиваем на две группы. Одна из них – большего размера, другая – меньшего. На большей группе, применяя те или иные методы KDD, получаем модели, зависимости, все, что требуется в нашей задаче, а на меньшей группе данных их проверяем. И по разнице в точности между тестовой группой и группой, использованной для обучения, можем судить, насколько адекватна, статистически значима построенная модель. Существ-



тимой погрешности; система выращивает ряд генетических линий модели, которые конкурируют между собой в точности выражения искомой зависимости. Специальный транслирующий модуль такой системы data mining переводит найденные подмножества конъюнкций (каждое подмножество связано с одним термом выходной ЛП) в форму, удобную для принятия решения и понятную пользователю (лицу, принимающему решение).

Типовая схема применения KDD-технологии к реальным данным содержит следующие основные стадии: 1) постановка задачи; 2) организация сбора и хранения данных; 3) предобработка, включающая вычисление производных параметров, разбиение данных на обучающую и тестовую выборки, масштабирование и нормирование данных, очистку их от ошибок, и многие другие преобразования данных; 4) автоматический анализ данных (data mining), использующий различные методы KDD; 5) анализ и интерпретация полученных знаний, включающие оценку значимости и других характеристик обнаруженных знаний; 6) интеграция полученных знаний с другими компонентами системы поддержки принятия решений или другой информационной системы.

### Литература

1. Токарев В.Л. Основы теории обеспечения рациональности решений.
2. Мерцалов А.А. Алгоритм эволюционного синтеза моделей в технологии Data Mining. // Известия ТулГУ. Серия Вычислительная техника. Управление.– Тула, 2003.– С. 79–86.

### USING OF COMPUTER TECHNOLOGIES FOR AUTOMATION OF MEDICAL INFORMATION ANALYSIS

S.M. AFANASIEVA

### Summary

Possibilities of the using computer technology for automation of the analysis to medical information are considered. It is offered in base of the medical data analysis to place the methods of the extraction of the knowledge discovery in databases (KDD), which allow selecting the narrow group of the factors, from which depends the interesting researcher a feature, and presenting the discovered regularity in analytical form.

**Key words:** computer technologies, analysis

УДК 616.12-008.3-073.96

### ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ, СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «КАРДИОВИД»

О.Н. БОДИН\*

Медицина базируется на биологических, физических, химических и технических науках, «подталкивая» их развитие. Успехи диагностики и лечения обусловлены развитием этих наук и компьютеризацией и автоматизацией исследований.

**Цель работы** – обоснование принципов построения и структуры компьютерной диагностической системы (КДС) «Кардиовид», предназначенной для оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и основанной на неинвазивных методах обследования пациента. Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в числе причин смертности, поэтому компьютеризация диагностики состояния ССС является актуальной задачей. При инфаркте миокарда коронарная недостаточность ведет к нарушениям процессов деполяризации и реполяризации, что отражается на ЭКГ. Анализ ЭКГ позволяет специалисту судить о степени повреждения миокарда. Компьютерная диагностика состояния ССС поможет кардиологу в анализе ЭКГ.

Трудность построения компьютерной диагностики в кардиологии обусловлена ее междисциплинарным характером и главными проблемами при этом являются занесение знаний кардиологов в компьютер и разработка методов обработки кардиологической информации на этой основе. Сложный характер функционирования ССС определяет множество методов и

средств оценки ее состояния [1]. Общим критерием оценки диагностических систем является эффективность функционирования:

$$\Theta = \frac{K_{\Gamma} \times P}{C}, \quad (1)$$

где  $K_{\Gamma}$  – коэффициент готовности системы,  $P$  – производительность / функциональные возможности системы (сложная функция, зависящая от алгоритма работы КДС),  $C$  – стоимость системы. Создание компьютерной диагностики включает в себя: анализ фактов, лежащих в основе теории. Факты или данные о состоянии ССС получены в результате проведенного определенным методом исследования ССС; разработка принципов построения компьютерной диагностики состояния ССС; моделирование состояния ССС; планирование и проведение эксперимента на модели ССС; выявление закономерностей в результате проведенных исследований модели ССС; сравнение выявленных закономерностей с фактами и корректировка 2-го, 3-го и 4-го этапов в случае несоответствия; построение КДС оценки состояния ССС.

На кафедре «Информационно-вычислительные системы» Пензенского государственного университета разработана КДС, позволяющая по данным анализа ЭКГ и флюорографии локализовать и визуализировать повреждения миокарда. Это является главной отличительной особенностью разработанной КДС.

В основе работы КДС «Кардиовид» лежат принципы:

**1. Аксиоматически-дедуктивный принцип.** КДС находится на стыке дисциплин и междисциплинарный характер «накладывает» свой отпечаток на аксиоматику КДС. Аксиомы постулируются в кардиологии, теории систем, вычислительной технике и информатике. Только в этом случае функционирование КДС будет эффективным. Суть аксиоматически-дедуктивного принципа заключается в разложении ССС на более простые и слабо связанные между собой подсистемы, анализ и математическое описание которых ограничивается только явлениями, происходящими в подсистемах, и не представляет существенных затруднений. Функционально ССС подразделяется на подсистемы: гемодинамики, электродинамики, анатомо-физиологическую и вегетативную подсистемы, а все пространство признаков подсистем ССС – на непересекающиеся множество областей.

Основная функция ССС – обеспечение кровотоком организма. Выполнение этой функции ведется за счет сердечных сокращений. Сокращения сердца стимулируются подсистемой электродинамики, основа функционирования ССС заложена в подсистеме электродинамики, поэтому ее исследование является приоритетным направлением исследований в кардиологии. Ритмические сокращения сердца связаны с распространением по его объему волны электрического возбуждения. В результате сердце создает вокруг себя периодически меняющееся электрическое поле, которое исследуется в КДС «Кардиовид»;

**2. Принцип подобия,** т.е. отношения соответствия, в случае полного подобия ряда процессов, существенных с точки зрения решения поставленной задачи диагностики состояния ССС, являющейся открытой диссипативной автоколебательной системой, структура которой в общем виде состоит из источника энергии, регулятора, автоколебательной системы и контура обратной связи, и в основе функционирования которой лежат нелинейные колебательные процессы. Работа каждой из подсистем ССС описывается системой дифференциальных уравнений, форма которых зависит от вида подсистемы и задачи.

Для ССС справедлив термодинамический постулат И.Р.Пригожина [2]:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{d_e S}{dt} + \frac{d_i S}{dt}, \quad dS \geq 0 \quad (2)$$



Рис. 1. Компьютерная модель трехмерного изображения сердца

\* Пензенский государственный университет, г. Пенза, Россия

В открытой системе общее изменение энтропии  $dS$  происходит независимо либо за счет процессов обмена с внешней средой  $d_e S$ , либо за счет необратимых внутренних процессов  $d_i S$ . Пригожин И.Р. доказал, что если система не очень удалена от стационарного состояния термодинамического равновесия, то скорость изменения энтропии внутренних процессов  $dS \geq 0 \rightarrow \min$ . В рамках термодинамического подхода возможно предсказание поведения открытой системы по изменению ее энтропии. Главная трудность заключается в учете изменения всех термодинамических величин во времени в ходе процессов открытой системы.

Соотношение подобия имеет вид  $P_i/R_j=m$ , где  $P_i, R_j$  – сходные параметры процессов рассматриваемых систем,  $m$  – коэффициент подобия. Установление взаимосвязи между подсистемами ССС является задачей, решаемой в КДС «Кардиовид»;

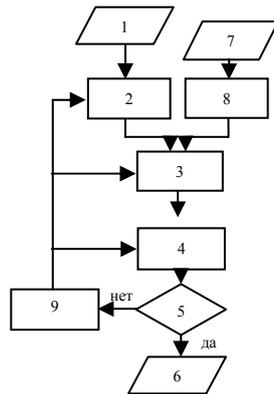


Рис. 2. Алгоритм работы КДС «Кардиовид»

**3. Принцип моделирования.** Основным характерным признаком модели является то, что она способна замещать объект на определенных этапах и дать при исследовании информацию о нем. Разработка математической модели (ММ), «подходящей» для решения задачи, является наиболее сложной. Для описания в ММ ССС должно быть задано три основных множества: множество значений входных величин; множество значений выходных величин; и множество значений переменных состояния ССС. Критериями выбора ММ являются: адекватность, минимум энтропии, дисперсии, среднеквадратической ошибки. Существует много моделей, описывающих электрическую активность сердца с момента возникновения импульса возбуждения в синусовом узле до момента регистрации ЭКГ на поверхности тела пациента. Из всего многообразия можно выделить следующие общепризнанные модели: распространения возбуждения в нервном волокне (модель Ходжкина – Хаксли [3] в модификации Франкенхаузера); распространения возбуждения в сердечной мышце (модель Алиева – Панфилова [4]); мультипольную модель электрического генератора сердца (модель Титомира Л.И. [5]). Формально взаимодействие моделей можно представить в виде  $\varphi(t)=F(\alpha, q(t))$  при  $\varphi_0=q(t_0)$ , где  $F$  – функционал модели Титомира Л.И.;  $\alpha$  – параметры модели Титомира Л.И.;  $q(t)=G(\beta, j(t))$  при  $q_0=j(t_0)$  – фронт распространения волны возбуждения в возбудимой среде (сердечной мышце); где  $G$  – функционал модели Алиева – Панфилова;  $\beta$  – параметры модели Алиева – Панфилова;  $j(t)=N(\gamma, i(t))$  при  $j_0=i(t_0)$  – импульс распространения возбуждения по проводящей системе сердца; где  $N$  – функционал модели Ходжкина – Хаксли в модификации Франкенхаузера;  $\gamma$  – параметры модели Ходжкина – Хаксли в модификации Франкенхаузера;  $i(t)$  – генератор тока в модели Ходжкина – Хаксли в модификации Франкенхаузера.

**4. Принцип визуализации или наглядного представления процесса функционирования ССС.** Именно наглядное представление области повреждения миокарда позволит повысить эффективность диагноза и лечения. Пользователь КДС

имеет возможность сопоставления изменений ЭКГ с повреждениями миокарда на реалистичной компьютерной модели трехмерного изображения сердца пациента (рис. 1) [6], выделять составные анатомические части сердца, перемещать, вращать, приближать и удалять изображение модели сердца пациента, строить сечения изображения модели сердца пациента.

КДС «Кардиовид» реализована с помощью компьютера и программного обеспечения. Алгоритм работы КДС «Кардиовид» приведен на рис. 2 [7]. На рис. 2 приняты обозначения: 1 – регистрация ЭКГ; 2 – анализ информационных параметров ЭКГ; 3 – локализация и визуализация повреждений на модели сердца пациента; 4 – синтез ЭКГ; 5 – сравнение синтезированной ЭКГ с зарегистрированной ЭКГ; 6 – выдача предварительного диагноза; 7 – регистрация флюорографии; 8 – анализ информационных параметров флюорографии; 9 – коррекция. Первоначально ведется регистрация электрокардиографических и флюорографических данных (рис. 2). Затем по ЭКГ определяются повреждения миокарда, а на данные флюорографии накладывается модель сердца и путем совмещения и нелинейного масштабирования ведется «подгонка» данных модели к данным флюорографии. В итоге определяется «геометрия» сердца, на которую накладывается полученное в результате анализа ЭКГ повреждение миокарда. Далее сравниваются ЭКГ, полученная в результате моделирования состояния ССС, с зарегистрированной ЭКГ и, в случае их совпадения, выдается предварительный диагноз. В случае несовпадения корректируются результаты анализа и моделирования.

КДС «Кардиовид» имеет дружественный интерфейс и модульную, открытую архитектуру с возможностью наращивания выполняемых функций по текущим потребностям пользователя, осуществляется ведение базы данных; регистрацию ЭКГ; просмотр ЭКГ и определение информационных параметров ЭКГ; анализ ЭКГ на предмет заболеваний; просмотр флюорографии и выделение контура сердца по флюорографии; моделирование и визуализацию состояния ССС пациента; сервисные и вспомогательные функции: копирование файлов, функции работы с окнами, обмен данными через буфер, настройка системы. В заключение необходимо отметить, что отечественных аналогов КДС «Кардиовид» в настоящее время нет. Известные аналоги приведены в табл.

Аналоги КДС «Кардиовид»

Таблица

	Страна-разработчик Источник информации	Назначение	Методы диагностики	Цена, \$
Поликардиограф ERP-8200	Россия, Екатеринбург, ЗАО ТЭСО <a href="http://home.ural.ru/~eindhoven/">http://home.ural.ru/~eindhoven/</a>	Оценка состояния ССС	Ритмография, реография и фонокардиография.	5000
Цифровой анализатор биоритмов «Омега-М»	Россия, Санкт-Петербург, Лаборатория «Динамика» <a href="http://dyn.ru/">http://dyn.ru/</a>	Анализ биологических ритмов	Фрактальный анализ ЭКГ	3950
КардиоВизор БИОСС	Азербайджан, <a href="http://rustamsamedov.narod.ru">http://rustamsamedov.narod.ru</a>	Оценка состояния ССС	Анализ ЭКГ, визуализация	10000
Моделирующий комплекс EKG SIM	Голландия, <a href="http://www.ecgsim.org">www.ecgsim.org</a>	Моделирование состояния ССС	Математическое моделирование, визуализация	-
Кардиосистема Innova 2000	США, компания General Electric	Оценка состояния ССС	Компьютерная томография, визуализация	более 1млн.
КДС «Кардиовид»	Россия, ПГУ	Оценка состояния ССС	Анализ ЭКГ, мат. моделирование, визуализация	5000

Расчет по формуле (1) с учетом данных табл. показывает высокую экономическую эффективность функционирования КДС «Кардиовид» по сравнению с аналогами.

**Литература**

1. [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru).  
 2. Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций.– М.: Мир, 1973.– 280 с.

3. Frankenhaeuser B., Huxley A. // J.Physiol.– 1964.– №2.– 302–315 p.

4. Aliev R., Panfilov A. // Chaos, Solitons & Fractals.– 1996.– Vol. 7, №3.– P. 293–301.

5. Титомир Л.И., Кненио П. Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца.– М.: Наука – Физматгиз, 1999.– 448 с.

6. Бодин О.Н. и др. // Тез. докл. 7 Всерос. с участием стран СНГ конф. «Методы и средства обработки сложной графической информации».– Нижний Новгород.– 2003.– С. 15–16.

7. Патент № 2004107011/14(007326) Способ диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. / О.Н. Бодин и др.

УДК 616.153.495.2-07

ГЕМОДИАЛИЗНАЯ АППАРАТУРА ДЛЯ РАБОТЫ В ВЫЕЗДНЫХ УСЛОВИЯХ

М.Ю. АНДРИАНОВА\*, В.М. ГРИНВАЛЬД\*\*, О.В. КОРОТКОВА\*\*\*, В.Л. ЭВЕНТОВ\*

В клинической практике зачастую возникает необходимость в безотлагательном проведении пациенту гемодиализа (ГД), у которого не всегда имеется возможность транспортировки больного в специализированный центр. В большом масштабе оперативное лечение ГД впервые было реализовано оборудованием аппаратами «искусственная почка» полевых госпиталей во время войн в Корее и Вьетнаме [1]. Накопленный американцами опыт показал высокую эффективность экстренного применения ГД в лечении краш-синдрома, острой почечной недостаточности, отравлений боевыми отравляющими веществами. Первый мобильный аппарат «искусственная почка» был разработан и изготовлен нами на базе серийного аппарата фирмы «Gravenob». Он был дооборудован измерителями артериального и венозного давления, солемером и индикатором прорыва мембраны диализатора. Бригада, состоящая из врача, техника и медсестры, выезжала с аппаратом в ЛПУ и проводила по 2–3 сеанса ГД до подготовки пациента к переводу в стационар. Аппарат мог работать в любом помещении, а для подготовки его к работе требуется 30–40 мин.

Следующая модель мобильного аппарата «искусственная почка» была изготовлена с использованием базовых модулей аппарата АК-10 фирмы «Gambro» [5]. Аппарат был дооборудован мобильным баком емкостью 150 литров. На задней стенке бака располагалась система очистки воды, включающая в себя ионообменник и активированный уголь, датчики уровней и насос. В транспортном варианте модули помещались внутри бака, и габариты установки составляли всего 550×500×500 мм (рис. 1).



Рис. 1. Аппарат «искусственная почка» в транспортировочном виде

С помощью модернизированного передвижного аппарата можно производить: ацетатный ГД. В бак через патрон водоочистки наливается вода из любого источника, а заборник концен-

трата соединяется с ацетатным концентратом. 150 литров воды хватает для проведения 5-часового сеанса ГД; бикарбонатный ГД. В бак разводится 5,35 литров бикарбонатного концентрата «Б», а заборник концентрата помещается в емкость с кислотной частью концентрата «А»; гемосорбцию. Используется только блок перфузии крови; ГД со специальным составом диализирующего раствора (ДР). В бак разводят реактивы ДР; ГД с рециркуляцией ДР (особенно в помещениях, не оборудованных даже раковиной). Аппарат применяется по своему прямому назначению: проведение ГД у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких; проведение ГД со специальным (нестандартным) составом ДР; проведение экстренных сеансов ГД нетранспортабельным пациентам и др.

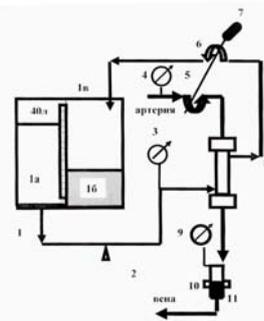


Рис. 2. Схема аппарата «искусственная почка» для медицины катастроф

Катастрофы и стихийные бедствия происходят в непредсказуемых местах. Поэтому требования к применяемой при оказании помощи пострадавшим медицинской аппаратуре особенно жесткие: она должна быть мобильной, малогабаритной, особо надежной и готова к максимально быстрому запуску. Специфика поражения людей при катастрофах диктует специальные требования к медицинским аппаратам, и, в частности, к «искусственной почке»: пациентам нельзя проводить продолжительный сеанс ГД и резко снижать концентрацию уремических метаболитов. Схема аппарата, отвечающая этим требованиям, изображена на рис. 2.

Аппарат состоит из емкости (1) размерами 400×300×700 мм, разделенной внутренней перегородкой на 2 бака по 40 литров. Емкость градуирована в мл и выполнена из небьющегося прозрачного материала. Чистый подогретый ДР из половины емкости (1а) через регулятор давления ДР (2) поступает в диализатор (8), из которого роликовым насосом (6) перекачивается во вторую половину емкости (1б). Кровь пациента перфузируется через диализатор (8) насосом (5) и через ловушку воздуха (11) возвращается обратно. Давление ДР фиксируется датчиком (3). Измерители артериального (4) и венозного давления (9) обеспечивают контроль гемодинамических показателей пациента. Датчик уровня крови (11) предотвращает попадание воздуха в кровяное русло пациента. Скорость перфузии ДР меняется синхронно со скоростью кровотока и равна 200–250 мл/мин, таким образом 40 литров ДР хватает на 2–3 часа ГД, что достаточно для этой категории пациентов. Ультрафильтрация считается как разница между начальным объемом диализирующего раствора и суммой объемов в двух частях бака по мерной линейке (1в).

**Пример.** Больной К. 34 часа пролежал под завалом. В результате сильного удара, длительного сдавливания и переохлаждения тела у него развилась острая почечная недостаточность. На момент оказания медицинской помощи биохимические показатели крови составляли: мочевина – 420 мг%, креатинин – 25 мг%, калий – 7,8 ммоль/л. После проведенного 2,5-часового ГД мочевина снизилась до 200 мг%, креатинин – до 16 мг%, калий – до 4,9 ммоль/л. Самочувствие пациента улучшилось, и он был транспортирован в медицинское учреждение.

В начале 70-х годов XX века за рубежом началась разработка мобильных аппаратов «искусственная почка» с регенерацией ограниченного объема ДР [6]. Эти системы не нуждались в водоподготовке, были небольшими и могли работать в любом помещении. Нами была разработана и изготовлена серия аппаратов «искусственная почка» с сорбционной регенерацией ДР (рис. 3), в них через диализатор рециркулировалось 30 литров бескальцевого ДР [2]. Регенерация ДР велась попеременно двумя патронами с активированным углем. Очищали ДР от органических

\* Российский Научный Центр Хирургии РАМН, 119992, Москва, Абриковский пер., д.2, тел. 248-15-87  
 \*\* Закрытое Акционерное Общество Всероссийский научно-исследовательский институт медицинского приборостроения (ВНИИМП-ВИТА), 127422, Москва, Тимирязевская ул., д.1, тел. 979-68-74  
 \*\*\* «Euro Aqua Drill», 107053, Москва, ул. Большая Спаская, д.12, офис 109-110, тел. 937-89-66

продуктов метаболизма и избытка ионов калия, затем объем ДР раствора был уменьшен до 5 литров за счет активной сорбции ионов калия ионообменником. В процессе эксплуатации сорбционных регенерационных систем выявлен недостаток – ограниченное время ГД в связи с истощением регенерационного патрона.



Рис. 3. Аппараты «искусственная почка» с сорбционной регенерацией диализирующего раствора АИП Р-1 и АИПР-2

Альтернативой стало создание постоянно работающего регенератора, основанного на электрохимическом разложении органических веществ в электропроводных растворах [3]. Суть его (рис. 4): ДР на выходе из диализатора попадает в камеру электролизера (2), где под действием тока на аноде (+) органические продукты, такие как мочевина, креатинин, мочевая кислота, «среднемолекулярные уремиические токсины» разлагаются до газов – азота и углекислого газа. Во время реакции параллельно выделяются водород и хлор, образуются нитраты и гипохлорит. Далее ДР попадает в патрон доочистки (4), состоящий из активированного угля (4б), сорбирующего неуспевшие разложиться остатки органических веществ и избыток гипохлорита натрия; анионообменника (4в), сорбирующего нитраты; ионообменника (4г), удаляющего ионы калия. Неорганический фосфор, реагируя с гидроокисью магния и аммиаком в щелочной среде прикатодного пространства (-) электролизера (2), образует осадок двойной фосфорнокислой соли магния и аммония, которая оседает частично на катоде (-), а в основном – на угле (4б). Очищенный таким образом ДР попадает в блок коррекции рН (6) и из него через термостабилизатор (8) возвращается обратно в диализатор. Выделяющийся в процессе электролиза хлор поглощается дегазатором (4а) на базе активированного угля.

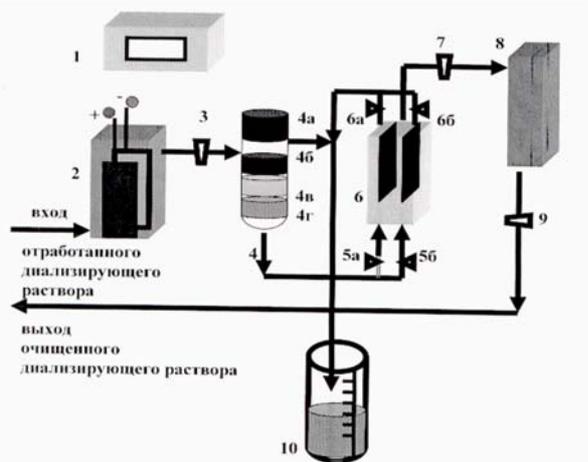


Рис. 4. Схема электрохимической регенерации диализирующего раствора

Регенератор ДР полностью автоматизирован. Управление регенерацией осуществляется блоком управления (1), который получает сигналы от датчика концентрации мочевины (3), измерителя рН (7) и датчика температуры (9). При снижении концентрации мочевины в ДР датчик (3) выдает сигнал, и блок управления (1) уменьшает ток электролизера (2) во избежание неконтролируемой генерации гипохлорита. При изменении рН ДР его поток переключается клапанами (5а и 5б) на анодную или катодную камеры блока коррекции рН (6), при этом соответственно щелочная или кислотная часть ДР сливается в измеритель ультра-

рафильтрата (10) через клапаны (6а и 6б). Датчик температуры (9) включает охлаждение или, значительно реже, подогрев ДР в термостабилизаторе (8). Для работы системы требуется заполнение ее гидроконтуров всего 1,5 литрами физиологического раствора. Избыток ультрафильтрата в течение ГД скапливается в мерной емкости измерителя (10). На базе этого метода был создан ряд блоков электрохимической регенерации ДР. Аппарат «Diareg» (рис. 5) был выпущен серийно [4].



Рис. 5. Блок электрохимической регенерации диализирующего раствора «DIAREG»

Аппараты с электрохимической регенерацией ДР прошли клиническую апробацию при лечении больных с острой и хронической почечной недостаточностью [3,4]. Клиническое применение предлагаемых аппаратов и методов позволяет значительно расширить ареал применения ГД и проводить его практически в любом месте и при любых обстоятельствах.

#### Литература

1. Шапошников Ю.Г. и др. // Военно-мед. ж.– 1982.– № 9.– С. 22–24.
2. Эвентов В.Л. и др. // Мед. техника.– 1977.– № 1.– С. 43–44.
3. Эвентов В.Л. и др. // Урол. и нефрол.– 1995.– № 4.– С. 25.
4. Эвентов В.Л. и др. // Урол. и нефрол.– 1997.– № 2.– С. 13.
5. Эвентов В.Л. и др. // УИ Международного симпозиума: «Информационно-технологическое и медицинское обеспечение защиты населения и окружающей среды в чрезвычайных ситуациях».– о. Кипр.– 2000.– С. 162–164.
6. Maeda K. et al. // Proc. EDTA.– 1973.– Vol. 10.– P. 298.

#### MOBILE HEMODIALYSIS EQUIPMENT

M.YU. ANDRIANOVA, V.M. GRINVAL'D, O.V. KOROTKOVA,  
V.L. EVENTOV

#### Summary

In clinical practice it is often necessary to carry out the emergency hemodialysis procedure. But always it is not possible to transport patient to special hemodialysis center. We have created a number of mobile «artificial kidneys» for emergency hemodialysis procedure: apparatus for traditional hemodialysis procedure, apparatus with recirculation of dialysis fluid, with sorption and electrochemical regeneration of dialysis fluid.

**Key words:** hemodialysis, dialysis fluid.

УДК 616-005.4

#### ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОГЕННОЙ И ВАСКУЛОГЕННОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

П.Н.АФОНИН, Д.Н.АФОНИН, В.В.НЕМЫХ\*

Переменяющаяся хромота является одним из ведущих симптомов ишемии нижних конечностей при облитерирующих заболеваниях. На этом признаке построены все современные классификации степени ишемии нижних конечностей [6, 8, 11]. В ангиологической практике встречаются больные, у которых,

\* СПб филиал РГА, ГУ «СПбНИИ Фтизиопульмонологии МЗРФ», ВМедА

несмотря на клинические признаки ишемии нижних конечностей, наличие перемежающейся хромоты, снижение скорости кровотока в нижних конечностях и т.д., проведение вазотропной терапии малоэффективно. Чаще всего такие пациенты, не получив адекватного лечения, выпадают из поля зрения амбулаторно-поликлинической службы. Клиническая картина ишемии нижних конечностей обусловлена патологией позвоночника.

Нейрогенная природа перемежающейся хромоты описана еще в 1851 году русским врачом П.Г. Боровским [5]. У 8–14% больных, поступающих в специализированные ангиохирургические стационары, при обследовании выявляется вертеброгенная природа этого симптомокомплекса [9–10]. Нарушения артериальной периферической гемодинамики у больных с заболеваниями позвоночника, осложненными спинномозговыми расстройствами, наблюдаются более чем в 64% случаев и являются следствием компрессионно-ишемического синдрома спинного мозга и его корешков [1, 3]. Сложность дифференциальной диагностики этиологии перемежающейся хромоты заставила нас обратиться к использованию искусственных нейронных сетей. Для дифференциальной диагностики вертебро- и васкулогенной перемежающейся хромоты и прогнозирования результатов лечения нами применялись искусственные нейронные сети [2, 12] совместно с пакетом прикладных программ «ST Neural Networks 4.0 E» [4].

В качестве входных показателей были использованы результаты обследования (показатели x1–x15, представленные в табл.) у 48 пациентов в возрасте от 48 до 73 лет, обратившихся с жалобами на боли и усталость в нижних конечностях при ходьбе.

Проведенные исследования позволили клинически предположить у 9 (18,8%) пациентов вертеброгенную природу перемежающейся хромоты. Комплекс медикаментозной терапии, физиотерапевтического лечения и рефлексотерапии, направленный на лечение остеохондроза позвоночника и корешкового синдрома, позволил снять болевой синдром и в  $2,6 \pm 0,3$  раза увеличить проходимое расстояние. У 28 (58,3%) больных была заподозрена васкулогенная природа перемежающейся хромоты. Проведение консервативной ангиотропной терапии, основным компонентом которой был ВесселДуэФ, позволило получить у больных стойкий эффект. У 11 (22,9%) лиц эффекта удалось добиться только применением комплексной терапии, направленной на нормализацию периферического кровотока, микроциркуляции и реологии крови и на лечение остеохондроза позвоночника.

Таблица

Параметры, используемые при построении ИНС для дифференциальной диагностики этиологии перемежающейся хромоты

Показатель	Единица измерения
X1	Возраст
x2	Пол
x3	Длительность заболевания
x4	Наличие ИБС и ИБМ
x5	Интенсивность ПХ
x6	Характер ПХ
x7	Боли в покое
x8	Подъем и спуск по лестнице
x9	Рентгенологические признаки остеохондроза позвоночника
x10	Максимальное сужение позвоночного канала на уровне Th12-L1 позвонков
x11	Выраженность неврологических расстройств в соответствии с МСКНФНСМ
x12	Выраженность неврологических расстройств по шкале Frankel
x13	Брахиолодыжечный индекс
x14	Объемная скорость кровотока в конечности
x15	Линейная скорость кровотока в а. tibialis posterior

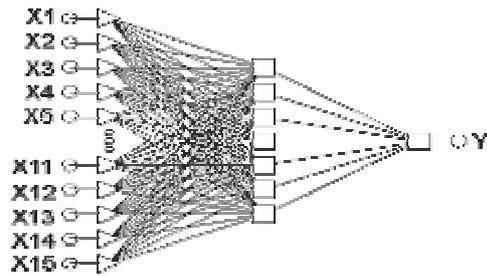


Рис. Структура искусственной нейронной сети

На 1-м этапе построения нейросетевой модели определялся оптимальный набор входных переменных с использованием генетического алгоритма, представляющего собой алгоритм поиска оптимальной битовой строки, который случайным образом выбирает начальную популяцию таких строк и затем подвергает их процессу искусственных мутаций, скрещивания и отбора по аналогии с естественным отбором [12]. Далее выбиралась архитектура сети. Для решения задачи дифференциальной диагностики нами использовался многослойный персептрон (рис.). Нейроны многослойного персептрона расположены слоями и формируют однонаправленные связи между ними. Такая сеть может моделировать функцию любой степени сложности, причем число слоев и число элементов в каждом слое определяют сложность функции многослойного персептрона [4, 7].

После того, как было определено число слоев и число элементов в каждом из них, производилось обучение сети с целью минимизации ошибки диагноза или прогноза, выдаваемого сетью. При этом использовались алгоритмы самообучения сети на основе клинических данных. Ошибка для конкретной конфигурации сети определялась по стандартному алгоритму [4] путем прогона через сеть всех наблюдений и сравнения выдаваемых выходных значений с реальными клиническими данными.

Апробация построенной искусственной нейронной сети на 23 больных с жалобами на боль и усталость в нижних конечностях при ходьбе позволили у 4 (17,4%) из них диагностировать нейрогенную, у 12 (52,2%) – васкулогенную и у 7 (30,4%) – смешанную природу перемежающейся хромоты. Применение консервативной терапии дало у 100% больных стойкий положительный эффект, что говорит о точности диагностики.

Таким образом, применение искусственных нейронных сетей позволяет эффективно проводить дифференциальную диагностику перемежающейся хромоты и выбрать оптимальную терапию для каждого конкретного пациента.

#### Литература

- Афонин Д.Н. Передняя компрессия спинного мозга при туберкулезе и гематогенном остеомиелите позвоночника: дис... д. м. н. / СПбНИИ фтизиопульмонологии.– СПб, 2003.– 277 с.
- Ежов А.А., Четкин В.Д. // Открытые системы.– 1997.– № 4.– С. 34–37
- Иванова Т.Н. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, их клиническое и прогностическое значение в лечении больных туберкулезным спондилитом: Автореф. дис... д. м. н. / СПбНИИ фтизиопульмонологии.– СПб, 1995.– 37 с.
- Нейронные сети. Statistica Neural Networks / Пер. с англ.– М.: Горячая линия – Телеком, 2001.– 182 с.
- Пулатов А.М., Никифоров А.С. Справочник по семиотике нервных болезней.– Ташкент: Медицина.– 1983.– 200 с.
- Сердечно-сосудистая хирургия.– М.: Медицина.– 1989.– 752 с.
- Bishop C. Neural Networks for Pattern Recognition. Oxford: University Press, 1995.– 464 p.
- Fontaine R. // J. Chir. (Paris).– 1972.– № 6.– P. 505-524.
- Maher M. et al. // Ir. J. Med. Sci.– 1996.– № 2.– P. 118-120.
- Stansby G. et al. // J. R. Coll. Surg. Edinb.– 1994.– Vol. 39, № 2.– P. 83–85.
- Tisi P.V., Shearman C.P. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.– 1998.– Vol. 15, № 1.– P. 7–17.
- Yang J. M. et al. // Int. J. Neural Syst.– 2000.– Vol. 10, № 5.– P. 333–352.

MAKING USE OF ARTIFICIAL NEURONAL NETWORKS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROGENIC AND VASCULOGENIC ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

D.N. AFONIN, P.N. AFONIN, V.V. NEMYH

Summary

In the article the authors discuss the results of using artificial neuronal nets (ANJNs) for differential diagnosis of neurogenic and vasculogenic intermittent lameness. It was proved, that ANNs enabled to carry out an effective differential diagnosis of intermittent lameness and to choose the optimum therapy for each patient.

**Key words:** artificial neuronal nets

УДК 615.849.1.015.4: 612.3.014.2.07

ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИЙ ТЕРМОМЕТР ДЛЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ф.А. ЕГОРОВ\*, В.А. КОРОЛЁВ\*, В.Т. ПОТАПОВ\*, М.Л. СТАХАНОВ\*

В медицинской литературе растет число публикаций, обобщающих результаты экспериментальных исследований влияния локальной гипертермии на злокачественные опухоли, и накоплен клинический опыт использования гипертермической терапии онкологических больных. Термическое воздействие высокочастотного или лазерного излучения на раковую опухоль осуществляется при ее нагреве до 42–44°C [1]. Одним из важнейших аспектов успешной реализации этого метода терапии является мониторинг температуры в опухоли и окружающих ее тканях в течение сеанса гипертермического воздействия.

Однако измерение температуры внутри опухоли и в окружающих опухоль тканях ведут с помощью термодатчиков типа термодары [4]. Их конструктивные особенности обуславливают их введение в ткань, температуру которой надо измерить. Точность измерений температуры живых биотканей термодарным датчиком составляет ±1°C. Потенциальную опасность для пациента представляет не только травматизация опухоли и окружающих ее тканей, но и использование токоведущих проводников и технологические особенности термометрии с применением датчиков типа термодары. Остается не оцененным влияние сильных электромагнитных полей, возникающих на фоне высокочастотного нагрева участка живой биоткани. Волоконно-оптические термометры (ВОТ) лишены недостатков, присущих термодарам. В одной из моделей ВОТ используется свойство зависимости от температуры физических параметров фосфоресцентного элемента на конце оптического волокна. Точность измерения – от ±0.2÷0.5°C для области температур от 20°C до 50°C [3].

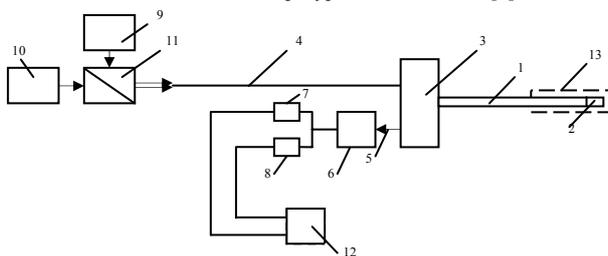


Рис. 1а. Принципиальная схема волоконно-оптического термометра

В разработанном нами образце ВОТ используется свойство зависимости от температуры собственного поглощения полупроводникового элемента, помещенного на выходном конце оптического волокна [2]. На рис. 1 представлена принципиальная схема волоконно-оптического термометра. ВОТ содержит оптическое волокно 1, соединенное с термочувствительным элементом 2, волоконно-оптический разветвитель 3 с входным каналом 4 и выходным каналом 5, подключенным к входу фотоприёмного устройства 6, узкополосные фильтры 7, 8, два светодиода 9 и 10 с разными длинами волн; делительный элемент 11. Спектральный диапазон одного из светодиодов находится в пределах протяжен-

ной области края собственного поглощения термочувствительного элемента, а другого – за пределами этой области.

Устройство работает так (рис. 2). Светодиоды 10, 9 (длина волны 0,95 и 0,85 мкм) испускают световые потоки, модулированные по интенсивности на двух разных фиксированных частотах  $f_1$  и  $f_2$ , соответственно. Часть излучения после элемента 11 через входной канал 4 разветвителя 3 и оптическое волокно 1 поступает к термочувствительному элементу 2, после отражения от которого принимается через канал 5 фотоприёмником 6. С помощью узкополосных фильтров 7, 8, настроенных на частоты модуляции  $f_1$  и  $f_2$ , идет выделение сигналов, соответствующих разным источникам света и затем, с помощью устройства обработки и индикации 12, определяется отношение указанных сигналов, являющееся функцией температуры в области термочувствительного элемента. Благодаря операции деления сигналов можно уменьшить влияние на точность измерения факторов, изменяющих светопропускание волоконно-оптического канала ВОТ. С помощью инструмента ввода 13 может быть выполнено проникновение оконечной части оптического волокна 1 с термочувствительным элементом 2 к глубоколежащей патологической биоткани.

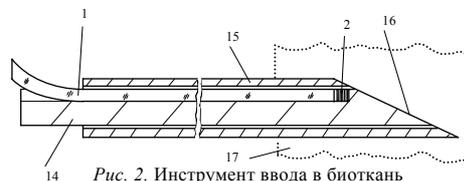


Рис. 2. Инструмент ввода в биоткань

Инструмент содержит оконечную часть оптического волокна 1 с термочувствительным элементом из кремния 2, размещенным на металлическом стержне 14, который вставлен в тонкую металлическую трубку 15 со скошенным выходным торцом. Трубкой, содержащей стержень с термочувствительным элементом, выполняется прокол торцом 16 патологической биоткани 17 до глубины контроля температуры. В качестве трубки применяется полая трубка медицинского инструмента для взятия биопсийного материала – наружный Ø2.0 мм, внутренний Ø1.6 мм (длина трубки 160 мм). Металлический стержень из комплекта этого инструмента имел наружный ~Ø1,5 мм. Световедущие жилы кварц-кварцевого оптического волокна – Ø100 мк, снаружи оптическое волокно имеет защитную оболочку из фторопласта (~Ø350 мк). Термочувствительный элемент представлял собой пластинку монокристаллического кремния 100×100×20 мк<sup>3</sup>. Соединение термочувствительного элемента с торцом оптического волокна выполнено электродуговой сваркой. Характеристики:

- диапазон измеряемой температуры ( $t^\circ$ ) 0–100°C (точность измерения ± 0.2°C),
- инерционность измерения 0.5°C,
- наружный Ø инструмента ввода в биоткань ≤ 2 мм
- число каналов измерения  $t^\circ$  1÷3
- индикация  $t^\circ$  на жидкокристаллическом табло
- возможный диапазон контроля  $t^\circ$  от –100°C до +300°C
- габариты электронного блока 280×145×80 мм; масса не более 1 кг,
- длина волоконно-оптического кабеля – 5 м,
- потребляемая мощность от сети ~ 220 в не более 15 Вт,
- интерфейс RS-232 для выхода на внешний ПК,
- программное обеспечение для регистрации  $t^\circ$  в реальном времени на ПК.

Модель волоконно-оптического термометра рекомендуем для повседневного применения при гипертермической терапии онкологических больных, выполнении эндоскопических лазерных и электрохирургических операций, термометрии в процессе фотодинамической терапии.

Литература

1. Ф.А.Егоров и др. // ВНМТ.– 2001.– №4.– С.79–80.
2. Патент 31447 РФ. Волоконно-оптический датчик температуры /Егоров Ф.А.,Королев В.А., Потапов В.Т.// Бюллетень.– 2003.– № 22.– С.100.
3. Проспект «Luxtron m3300 Biomedical Lab Kit».– 2005.
4. P.J. Milne et al. // Lasers in Surgery and Medicine.– 2000.– Vol.26, №1.– P.67–75.

\* 141190, Россия, г.Фрязино, пл.Введенского, 1, Институт радиотехники и электроники РАН. Тел.: 8(256) 52-598. E-mail: vkorol@mail.ru

**Раздел IV**

**КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.  
МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ  
ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ**

УДК 616-006

ПЛАНИРОВАНИЕ РЫНОЧНО ОРИЕНТИРОВАННЫХ НАУЧНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Н.Г.КУРАКОВА\*, В.И.СТАРОДУБОВ\*\*

В течение 2001–2005 гг. в адрес российской науки не раз звучал упрек в том, что «эффективность вложений в нее не превышает 6%» [5]. В выступлении Президента Российской Федерации В.В. Путина на встрече с членами Президиума РАН (3 декабря 2001 г. Москва, Кремль) отмечалась важность «реорганизации российской науки в новых экономических условиях, использования новых механизмов участия отечественного капитала в научных инновациях, повышения коммерциализации науки», подчеркивалось, что экономика, основанная на знаниях, является основным фактором производства и главным стратегическим запасом.

По итогам совещания, посвященного вопросам государственного содействия развитию инновационных технологий в РФ (Новосибирск, 11 января 2005 г.), Минэкономразвития России было поручено составление перечня «отечественной высокотехнологической продукции и услуг, обладающих экспортным потенциалом». Для решения поставленной задачи в каждое отраслевое министерство, в т. ч. и в Минздравсоцразвития России, было направлено предложение представить в Таможенный Комитет описание инновационных разработок, «обладающих экспортным потенциалом». Более 10 лет обсуждается необходимость национальной инновационной системы, инфраструктуры, концепции, системы государственного регулирования коммерциализации научных исследований и т.д. [1–3, 6]. За прошедшее десятилетие не было реализации ни одного крупномасштабного инновационного проекта. В быстроразвивающихся странах научные разработки становятся фундаментом целых отраслей экономики, а ежегодный оборот на рынке высоких технологий и наукоемкой продукции в несколько раз превышает оборот рынка сырья, включая нефть, нефтепродукты, газ и древесину и составляет триллионы долларов. Из этой суммы 39% приходится на продукцию США, 30% – Японии, 16% – Германии. Россия представлена 0,3%, тогда как потенциал российских фундаментальных исследований оценивается в 6% [3].

Доля инвестиций, направляемых на коммерциализацию результатов НИР и ОКР в области фармакологии и медицинского оборудования во всем мире, составляет 12–18% от общего объема вложений. Темпы выведения новых продуктов на мировой фармацевтический, медицинский и биотехнологический рынок уступают лишь темпам новых продуктов рынка телекоммуникационных средств. Крупные промышленные корпорации направляют инвестиции не только на сугубо прикладные исследования, ориентированные на рынок медицинских товаров и услуг, но и на фундаментальные исследования в области геномики, протеомики, биоинформатики и др. Несмотря на это отечественные научные разработки остаются не реализованными.

**Цель статьи** – определение путей повышения инновационного потенциала медико-биологических научных исследований.

Коммерциализация научной разработки – процесс продажи объекта интеллектуальной собственности (ИС); для этого нужно знать: ЧТО, КОМУ, КАК продать, ЗА СКОЛЬКО, с помощью КОГО (посредника) или ЧЕГО (маркетинговой стратегии).

**ЧТО продавать?** Понятие «инновация» как элемент теории и практики рыночной экономики более жестко детерминировано, чем понятие «инновация» как характеристика поступательности научно-технического прогресса. В российской академической среде инновацией называется любой новый результат интеллектуальной деятельности, который целесообразно было бы

использовать в производстве или практике. Иллюстрацией этому могут стать материалы научно-практической конференции «Медицинские науки: от идей до новых технологий. Инновации, менеджмент, рынок», организованной совместно Министерством промышленности науки и технологий РФ, РАН, РАМН и Минздравом РФ [4]. Участники конференции называли инновациями, например, результаты изучения характера метаболических сдвигов при сахарном диабете, способы решения проблем коррекции дисграфии у школьников, технологии организации телеконсультаций и пр. Возможно, все эти разработки содержат в себе зародыш рыночно востребованного продукта или технологии и являются инвестиционно привлекательными, но сам характер представления таких материалов не позволяет называть их инновациями. Бизнес базируется на инновации как источнике прибыли, а часто и сверхприбыли, поэтому инновация является категорией экономической. Она рождается в бисистеме: «наука – рынок», причем роль последнего является ведущей, а рыночная ориентированность становится свойством инновации.

Тридцать лет назад Маерс и Маркус провели в США анализ 567 успешных инновационных продуктов и сделали вывод о том, что большинство из них относились к области market-pull-продуктов, идеи которых порождены требованиями рынка. И лишь чуть больше 20% являлись продуктами типа technology push, то есть рожденными новыми технологиями и проталкиваемыми на рынок. Был сделан вывод о том, что идентификация потребностей рынка является важным ингредиентом успеха [7].

Аналогичные исследования были проведены и в ряде европейских стран. Выводы о причине появления успешных продуктов были теми же: удовлетворение потребностей рынка, эффективная разработка (R&D), рыночная ориентация, роль ключевых менеджеров. Роберт Купер в своих исследованиях успешных технологических продуктов сформулировал 10 условий превращения R&D в рыночный продукт: главным из них названо наличие конкурентных преимуществ у нового продукта (его «прорывность – breakthrough») [8]. При этом подсчитано, что, если продукт предлагает решение проблем потребителя, до сих пор не решенных имеющимися продуктами, и отличается меньшей ценой, успех достигается более чем в 95% случаев, а продукт захватывает до 50% рынка. Если же он мало отличается от уже существующего продукта, успех не может составить более 20%, а доля рынка редко превышает 10%. Рыночная ориентация, правильное позиционирование на рынке, стратегия продвижения на рынок, оценка рисков, качество менеджмента – таков перечень условий превращения R&D в рыночный продукт.

А как зачастую происходит процесс планирования научно-исследования или выбор темы диссертации аспиранта? «Наш научный коллектив 30 лет изучает эту проблему, отдельные аспекты которой нуждаются в уточнении...». Поэтому иммунологи занимаются реакцией слизистой на пыльцу растений, ботаники – строением пыльцы, врачи – лечением аллергии... А рынок ждет некоего устройства, которое избавило бы миллионы потенциальных его покупателей от полипозов. Ждет рынок и приборов для неинвазивного определения глюкозы в крови, чтобы избавить миллионы больных сахарным диабетом от необходимости по несколько раз в день колоть пальцы рук. И только на подходе к техническому решению этой проблемы ведущие корпорации мира потратили миллиарды долларов, которых так не хватает отечественным исследователям. Именно такие ожидаемые рынком технологии, которые рынок сам уже давно тянет из стен научных лабораторий, продаются в первую очередь, т.е. подлежат легкой коммерциализации. Более сложно идет коммерциализации технологий, которые нужно продавлять на рынок. Для этого маркетинговые отделы крупных промышленных групп создают стратегии рекламы и продвижения нового высокотехнологического продукта на порой искусственно под него созданные

\* ЦНИИОИЗ Росназдора РФ  
\*\* РАМН

рыночные ниши. Пример того, как в индустриально развитых странах решается вопрос, что продавать и как планировать научное исследование, результаты которого можно коммерциализовать: любая корпорация, производящая наукоемкую продукцию на своем сайте вывешивает потребности в разработках тех или иных направлений. Например, на сайте Организации биотехнологической промышленности США <http://www.bio.org/healthcare/> выложены запросы на биотехнологические исследования в области медицины, адреса венчурных фондов, имеющих это направление как приоритетное для инвестирования, календарь конференций, планирующихся как место встреч инвесторов и ученых.

**За СКОЛЬКО продавать?** Определение стоимости объекта ИС проходит по алгоритму: «объект – охранные документы – права – стоимость». Целесообразно проверить наличие (оформить в случае установления факта их отсутствия) документов, позволяющих однозначно идентифицировать (индивидуально обособить) объект ИС (произведение, результат творческой интеллектуальной деятельности) в виде зафиксированной на материальных носителях информации о форме, содержании и/или конфиденциальности сведений об объекте. После того, как вы убедились, что рассматриваемый объект относится к объектам ИС, необходимо ответить на следующие вопросы: кто является собственником ИС на момент ее рассмотрения и оценки? Если собственниками ИС являются несколько лиц (например, совладельцы патента на изобретение), то каковы их человеческие и юридические (например, трудовые) взаимоотношения на момент оценки? Имеются ли договоры на выполнение работ, в ходе которых были созданы оформлены оцениваемые ИС (например, медицинские информационные системы)? Если имеются, то, как распределены права на этот программный продукт между заказчиками НИР и исполнителями (авторами и заявителями)?

На втором этапе нужно четко определить объем прав на объекты ИС и степень их защищенности. Необходимо ответить на основные вопросы: предоставлялась ли информация об оцениваемой ИС на выставках, конкурсах, ярмарках, в рекламных изданиях и в открытой печати? И если предоставлялась, то какова эта информация? Какие права на объекты ИС имеет ее владелец (например, частичные или исключительные права, право полной собственности, хозяйственного ведения, оперативного управления)? Какие документы подтверждают защиту прав на объекты ИС? Каково юридическое обоснование срока службы защитных документов на ИС? Уплачены ли (если уплачены, то за какой срок) пошлины за сохранение силы охранного документа на ИС (например, патента на изобретение, в случае, если авторское свидетельство на это изобретение переведено в патент)?

Имеются три подхода к оценке ИС: доходный (результатный); затратный; сравнительный (результативно-затратный).

Шестилетний опыт коммерциализации результатов ИС позволяет утверждать, что приобретающая ИС сторона чаще использует затратный подход: вам предложат примерно столько, сколько инвестору понадобится для создания аналогичного объекта ИС с «нулевого цикла». Ситуация, когда создатель и/или владелец ИС неадекватно оценивает стоимость своей ИС, является описанной в учебниках по инновационному менеджменту, поэтому полезна хрестоматийная пропорция стоимости объектов ИС разного уровня завершенности – стоимость идеи : стоимость результата НИОКР : стоимость пилотного образца (макета) : стоимость полупромышленного образца : стоимость промышленного образца соотносятся как 1:10:100:1000.

Есть еще условие, несоблюдение которого может понизить стоимость, а в ряде случаев и сделать невозможным продажу ИС. Речь идет о правильно выбранной стратегии правовой защиты объекта ИС. Существовавшее при социалистических производственных отношениях изобретательское право ныне почти заменено патентным правом, произошла кардинальная замена всего законодательства в области создания, правовой охраны и использования ИС (объектов промышленной собственности, авторского права и конфиденциальной информации), формируется институт частной собственности, в т.ч. и на результаты научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР), результаты интеллектуальной деятельности становятся одним из важнейших объектов имущественных товарно-денежных отношений. Отсутствие у разработчиков базовых знаний в области патентного и авторского права порождает проблемы, осложняющих и сводящих на нет коммерциализацию объекта ИС.

**Кому продавать?** Превращение результата научного исследования в рыночный продукт происходит за счет привлечения венчурного капитала. Существует множество определений того, что такое венчурное финансирование, но все они так или иначе сводятся к его функциональной задаче: способствовать росту конкретного бизнеса путем предоставления определенной суммы денежных средств в обмен на долю в уставном капитале или некий пакет акций. Классическое венчурное финансирование отличается следующим: оно осуществляется непосредственно в акционерный капитал компаний; оно подразумевает высокий риск; существует долговременное отсутствие ликвидности; возврат по инвестициям ведется за счет продажи акций (доли в акционерном капитале) компаний. Субъектами венчурного бизнеса являются: финансовые акцепторы – венчурные компании и начинающие предприниматели; финансовые доноры – частные лица, компании и фонды; финансовые и информационные посредники, обеспечивающие связь между представителями первых двух групп. Именно они и покупают права на объекты ИС.

**Как искать инвесторов?** Главное – уметь находить и анализировать информацию. Итоги нашего анкетирования и оформления первичных описаний разработок показывают отсутствие у разработчиков навыков информационно-аналитической работы и доступа к критически важной для инновационных проектов коммерческой и технологической информации. Сложность вызывает выявление новых рынков; прогнозирование их динамики, поиск информации о конкурентных разработках, извлечения экспертных оценок технико-экономических параметров этих разработок, поиск информации о патентах и торговых марках и пр. Принятые управленческие решения опираются на информационный базис, и управление рыночно ориентированными НИОКР является, по сути, управлением прогнозной информацией. При решении простых аналитических задач, связанных с российским рынком, в условиях, когда есть финансовые или языковые ограничения, целесообразно вести поиск в российских онлайн-баз данных (БД). Большинство БД содержат информацию о компаниях, экономические проекты и деловые предложения (8 БД), а также информация по определенным отраслям промышленности (10 БД). Производители информации в России: Международный центр научной и технической информации – 13 БД и агентство Russica – 8 БД. Информация патентных БД применяется при изучении рынка – при реализации метода деловой и конкурентной разведки. Часто патент бывает первой публикацией о разработке, изобретении. Анализ патентов позволяет судить о направлениях инновационной деятельности корпораций.

**Закключение.** Вероятность коммерциализации ИС связана с его рыночной ориентацией. Для создания рыночного продукта на основе результата научной разработки требуется привлечение больших инвестиций. Потенциальному инвестору надо доказать возможность получения прибыли, при этом аргументами для него являются обоснованные конкурентные преимущества разработки, прозрачность прав на объект ИС и оценка потенциального рынка. Поэтому процесс планирования и управления инновационными проектами должен быть обеспечен прогнозной технической и конъюнктурно-коммерческой информацией.

#### Литература

1. Дежина И. Н., Леонов И.О. // Инновации.– 2003.– № 8.– С. 14–20.
2. Интриггейтор М.Д. и др. // Проблемы теории и практики управления.– 2001.– №3.– С. 46–51
3. Мартынов В.А. и др. Инновационные контуры мировой экономики: Прогноз развития на 2000–2015 гг.– РАН ИМЭМО. Научная программа: Долгосрочное прогнозирование.– М., 1999.– 230 с.
4. Медицинские науки: от идей до новых технологий: Инновации, менеджмент, рынок / Сб. тр. Всерос. нпк.– М., 2001.– 247 с.
5. Сводный аналитический доклад Счетной палаты РФ: Основные проблемы и условия эффективного воспроизводства отечественного научного потенциала.– М., 26 апреля 2003.
6. Федоров В. И. др. // Экономист.– 1996.– № 7.– С. 23–24
7. Brian E.H., Dee P. Inside secrets to venture capital./ Ed. John Willy and Sons.– 2001.– 246 p.
8. Cooper R.G., Kleinschmidt E.J. New products: the key factors in success.– AMA.– Chicago, 1990.– 439 p.

PLANNING OF MARKET-ORIENTED SCIENTIFIC RESEARCH IN BIOLOGY AND MEDICINE

N.G. KURAKOVA, V.I. STARODUBOV  
Summary

The process of planning of innovative projects' regulation must have technical, conjunctural and commercial dataware of high reliability

**Key words:** conjunctural and commercial dataware

УДК -616,33+616342-002,44- 007,251-07,003.1

МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

Р.В. ЧЕМИНАВА\*

**Введение.** Перфоративная язва желудка (ПЯЖ) и 12-перстной кишки (ЯДК) часто имеет отчетливо выраженную клиническую картину. Характеризуется внезапно возникшей сильной болью в животе, и диагностика этого состояния не представляет затруднения. Трудности существуют тогда, когда при перфорации язвы симптомы не ярко выражены. Стертая симптоматология, по Мондору, «период обманчивого улучшения, относительного затишья» может быть обусловлена прикрытой перфорацией, алкогольной интоксикацией, воздействием наркотических препаратов, поздним обращением пациента за помощью и т.д. Около 50% больных в Санкт-Петербурге, по данным научно-методического отдела НИИ СП им. И.И.Джанелидзе, поступают в стационары города через 6 часов с момента перфорации. Поэтому вопрос своевременной верификации диагноза очень актуален.

**Цель** – оценить режим диагностики ПЯЖ и ЯДК.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной задачи нами проведен анализ результатов диагностики и лечения, больных с ПЯЖ и ЯДК в клинике, где дежурная бригада имела возможность круглосуточно проводить инструментальные исследования в необходимом объеме. Сравнение проводили с результатами диагностики и лечения аналогичных больных в условиях многопрофильной горбольницы, где инструментальные исследования применялись в ограниченном объеме. Анализу подверглись 100 больных, поступивших в клинику с подозрением на ПЯЖ и ЯДК. Из них 80 пациентов, у которых диагноз перфоративной язвы подтвердился, составили основную группу 1; лица, у которых диагноз не подтвердился, – основную группу 2.

Группу сравнения составили 100 лиц, поступивших в горбольницу с подозрением на перфоративную язву. Контролем служили 80 лиц, у которых диагноз подтвердился (группа 1); те, у которых диагноз не подтвердился, составили контрольную группу 2. Затем вели сравнение по результатам исследования клинико-инструментальных показателей при диагностике и лечении.

**Результаты.** Изучив динамику поступления больных в стационары в течение суток, выяснилось, что 32% больных поступали с перфоративной язвой в клинику с 9.00 до 16.00, а 68% пациентов – с 16.00 до 9.00. У 60% больных, поступивших с перфоративной гастродуоденальной язвой, не было характерного язвенного анамнеза, и первой манифестацией язвенной болезни была клиника перфорации. С момента появления признаков заболевания до 6 часов в клинику поступили 78% лиц, а в городскую больницу – 71% чел. От 6 до 24 часов поступили 22 (27,5%) чел. в клинику и 27 (33,75%) – в горбольницу. Позже 24 часов от начала перфорации в горбольницу поступили 2 (2,5%) пациента.

Для уточнения диагноза перфоративной язвы, больным основной и контрольной групп, помимо клинико-лабораторного исследования, проводилась обзорная рентгенограмма брюшной полости в 70 (87,5%) случаях в клинике и в 74 (92,5%) случаях – в больнице. В результате обзорной рентгенографии, свободный газ в брюшной полости был обнаружен у 53,75% больных в клинике и у 60% – в больнице. У больных при наличии свободного газа в брюшной полости и соответствующей клинической картине, перфорация полого органа не вызывала сомнения и диктовала необходимость экстренного оперативного лечения. В то же время

у 46,25% больных основной группы 1 в клинике, и 40% пациентов контрольной группы 1 в больнице свободный газ в брюшной полости не определялся и диагноз оставался не ясным. Когда обзорная рентгенография брюшной полости не позволяла подтвердить диагноз перфоративной язвы, проводилась экстренная фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Экстренная ФГДС выполнена 35 (43,75%) лицам основной группы 1. Помимо отсутствия пневмоперитонеума, показанием к ФГДС у этой группы, послужило подозрение на опухоль желудка, а в ряде случаев – необходимость уточнения локализации перфоративной язвы. В 15 случаях при эндоскопии были выявлены пилородуоденальные язвы, но убедительно доказать наличие перфорации не удалось.

В клинике ФГДС выполнялась в течение одного часа с момента поступления больного в стационар. В больнице во время экстренной ФГДС у лиц контрольных групп в 32 случаях подтвердили наличие перфоративной язвы. В 11 случаях при ФГДС не было убедительных данных за перфорацию язвы в связи с наличием в просвете желудка пищевых масс, выраженной деформации пилородуоденальной зоны, отека слизистой и др. причин. В сомнительных случаях после ФГДС проводили повторно обзорную рентгенограмму брюшной полости. Это позволило уточнить диагноз 9 больным в связи с появлением пневмоперитонеума. УЗИ, экстренно проведенное, позволило выявить наличие газа и свободной жидкости в отделах брюшной полости. УЗИ делали 45 больным основным групп, в 38 случаях обнаружена жидкость в малом тазу и по правому боковому каналу, между петлями кишечника. В 7 случаях данных за наличие свободной жидкости и газа в брюшной полости не получено. УЗИ делали в течение первого часа с момента поступления в стационар и всегда предшествовало ФГДС, а в 70% случаев делали обзорную рентгенографию брюшной полости. В больнице УЗИ при подозрении на ПЯЖ и ЯДК по экстренным показаниям не выполняли.

Экстренная диагностическая лапароскопия (ЭДЛ) была выполнена в клинике 8 больным основным групп. Показанием для проведения экстренной диагностической лапароскопии послужило отсутствие пневмоперитонеума на обзорной рентгенограмме, наличие пищевых масс в желудке при ФГДС, неубедительные заключения при УЗИ. При ЭДЛ удалось подтвердить наличие прикрытой перфоративной язвы у 3 пациентов. В 5 случаях, были выявлены заболевания, симулирующие перфоративную язву – заброс менструальной крови в брюшную полость (1), острый панкреатит (3), перфорация тощей кишки (1).

При клиническом и инструментальном исследовании выяснили, что у части больных нет данных за перфоративную язву. Больные поступили с заболеваниями, симулирующими перфоративную гастродуоденальную язву. Это были лица с выраженным болевым синдромом, обусловленным чаще острым панкреатитом, эрозивным гастродуоденитом, печеночной коликой, тромбозом мезентериальных сосудов, обострением хронической каллезной язвы, острой странгуляционной кишечной непроходимостью, острым перфоративным аппендицитом, забросом менструальной крови, перфорацией тонкой кишки, разрывом селезенки и др.

**Заключение.** Использование разумного сочетания клинического, лабораторного и инструментального исследования в условиях клиники позволило своевременно верифицировать клинический диагноз больным основным групп 1 и 2. Всем 80 больным основной группы 1 в течение 3 часов с момента поступления в клинику выполнены различные варианты операции на желудке и 12-перстной кишке – зашивание перфоративной язвы велось в 68 случаях и резекция желудка – в 12. В основной группе 2 большинство больных нуждались в экстренной операции, которая была осуществлена своевременно. Другим пациентам, не нуждающимся в проведении оперативного пособия, начата адекватная интенсивная медикаментозная терапия. В послеоперационном периоде у основной группы 1 отмечался один случай летального исхода и 4 осложнения.

В контрольной группе 1 в течение 3 часов с момента поступления оперированы 45 (56,25%) лиц с перфоративной язвой. От 6 до 12 часов с момента поступления оперированы 27 (33,75%) пациентов из этой же группы, и 8 (10%) больных – через 12 часов с момента поступления в стационар. Зашивание перфоративного отверстия производилось в 96,25% случаев, а резекция желудка – в 3,75%. В контрольной группе 2 отмечалась задержка с постановкой диагноза и с началом своевременной адекватной терапии. В послеоперационном периоде у больных контрольной группы 1 были отмечены 4 летальных исхода и 5 осложнений.

\* НИИ СП им. И.И.Джанелидзе

Нами были изучены издержки, необходимые для диагностики ПЯЖ и ЯДК в обоих медицинских учреждениях. Было установлено, что в условиях клиники на своевременную диагностику 80 больным ПЯЖ и ЯДК было затрачено по тарифу ОМС – 33167,59 р., в условиях больницы – 15172,72 р. Разница затрат обусловлена отсутствием в больнице круглосуточной службы УЗИ и ЭДЛ. Экономия, которую больница часто вынуждена делать в связи с ограничением финансовых ресурсов, нередко оборачивается серьезными последствиями. Устранение данной проблемы возможно путем дополнительного финансирования медицинских услуг, крайне необходимых для диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, в том числе и перфоративной язвы. Только комплексное использование всех доступных современных медицинских технологий позволяет значительно снизить процент диагностических ошибок при таком грозном осложнении язвенной болезни, какой является перфорация.

УДК 616; 658.88

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПЛАТНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В ВЕДОМСТВЕННОМ ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Ю.И. ГРИГОРЬЕВ, М.В. ЖУКОВА, Е.Г. СУВОРОВ\*

Поиск эффективных механизмов управления и деятельности отечественного здравоохранения привел к замене централизованного сметно-затратного финансирования медучреждений. Фактически узаконенной стала оплата договорных работ, что способствует формированию конкурентной среды [2, 6, 11, 13].

В связи с введением нового федерального законодательства о местном самоуправлении, функции и принадлежности медучреждений изменились и в ряде случаев далеко не в лучшую сторону. В послевоенный период в связи с улучшением условий жизни населения состояние его здоровья систематически повышалось, но с середины 60-х годов прошлого века развитие здравоохранения вначале стабилизировалось, а затем начало ухудшаться [4, 9]. Эта ситуация была ранее характерна для многих экономически развитых зарубежных стран. Здоровье населения в большей степени зависит от достигнутого уровня социально-экономического положения страны и проводимой в этом отношении политики со стороны государства, нежели чем от внутренних резервов самой системы здравоохранения, так как период его экстенсивного развития закончился [7, 10]. В сохранении здоровья россиян на первый план выходит проблема приоритетного и достойного финансового обеспечения здравоохранительных мероприятий с профилактикой заболеваемости, улучшение качества и медицинской помощи в целом [6, 11].

В условиях дефицита финансовых ресурсов в 90-е годы и необходимости выполнения статьи 41 Конституции РФ было найдено решение данной проблемы в виде ежегодно утверждаемой Правительством РФ Программы государственных гарантий по оказанию населению бесплатной медицинской помощи, когда большинство видов медицинских услуг оказывается пациентам без дополнительной оплаты, так как получение средств на эти цели идет через систему налогообложения [1, 8].

В соответствии с федеральным законодательством введено обязательное медицинское страхование (ОМС). Каждый из субъектов РФ имеет право создать собственную территориальную систему ОМС, но ее элементы определяются федеральным законодательством: работодатели через налоговую систему вносят в территориальный фонд ОМС взносы за своих работников; органы власти местного самоуправления делают взносы за неработающее население и финансируют ряд важных медицинских программ и находящихся в их компетенции муниципальных лечебных учреждения; территориальный фонд ОМС распределяет ресурсы между страховщиками на основе дифференцированного подушевого норматива; страховщики оплачивают медицинские услуги поставщиков (ЛПУ). В соответствии с характером финансовых потоков возникает договорные отношения между работодателями

и страховщиками, между последними и территориальными фондами ОМС, между местными органами власти и страховщиками. Однако эта программа полностью не обеспечивается финансовыми ресурсами, так как государство не гарантирует ее осуществление в полном объеме, то есть по ряду причин ее финансовая сторона может частично не выполняться. Именно затруднения в получении медицинской помощи по этой программе явились причиной безудержного стихийного роста платных услуг. По отношению к расчетным показателям финансовая потребность Программы государственных гарантий удовлетворяется в среднем по РФ менее чем на 80%, а взносы территориальных бюджетов в фонды ОМС на неработающее население не превышают 25% от расчетной потребности, что большей частью возмещается за счет собственных средств граждан, получающих дополнительные платные услуги [1, 13]. В то же время идея ограничений, заложенная в программе, возможна лишь в условиях достаточной платежеспособности населения, но при сложившейся в стране резко выраженной экономической дифференциации населения она ничем не оправдана. В связи с этим возникает формирующееся неравенство в здоровье и отсутствие солидарности в оказании медицинской помощи. В ряде случаев пациенты нуждаются в тех видах медицинской помощи, которые не включены в программу, а также в дорогостоящих услугах, но не все их могут оплачивать и получать. Отсюда вывод о том, что нужно не ограничивать объемы и виды помощи, не нарушать принцип общественной солидарности, а структурировать население по доходам и выделять приоритеты в развитии здравоохранения. Другой проблемой является развитие системы добровольного медицинского страхования (ДМС) и рынка платных услуг при условии их подчиненного, дополнительного характера по отношению к системе обязательного медицинского страхования. Становление рынка медицинских услуг является механизмом привлечения финансовых средств в здравоохранение. Порядок юридического и экономического обеспечения здравоохранения нуждается в перестройке для решения указанных выше проблем [3, 6, 11]. ДМС может стать самым востребованным видом комплексного страхования. Снижение государственного бюджетного финансирования здравоохранения и возрастающие потребности населения в медицинской помощи стимулируют предприятия приобретать полисы ДМС для своих сотрудников. Сегодня медицинская страховка может входить в стандартный социальный пакет, предлагаемый сотрудникам, являясь своеобразным преимуществом в конкурентной борьбе предприятий за квалифицированный персонал на рынке труда. В соответствии с Законом РФ «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации», ДМС обеспечивает гражданам получение дополнительных медицинских и иных услуг сверх тех из них, которые установлены программами ОМС. При этом закон отдельно оговаривает и то, что ДМС может быть как индивидуальным, так и коллективным. ДМС не получило достаточного развития в РФ. Рассмотрим такое положение на примере Отделенческой больницы на станции Тула ОАО «Российские железные дороги» (далее ОБ).

Таблица

Показатели деятельности ОБ при работе с пациентами по линии ДМС

Отчетный период	Общее число граждан, участвующих в ДМС	Пациенты, обратившихся в ЛПУ		Сумма оплаты за услуги ДМС (руб.)
		абс.	%	
Сентябрь	3579	96	11,37	133935,50
Октябрь	3540	173	20,5	250448,13
Ноябрь	3549	479	56,76	194087,00
Декабрь	3655	96	11,37	159190,00
Итого:	3570*	844	100,00	737660,63

\* – средний показатель

Показатель среднего посещения на одного человека по ОБ составляет 1,9 случаев. На 3570 (табл.) закрепленных за ЛПУ лиц, например, с сентября по декабрь 2004 г. зарегистрировано всего 844 амбулаторных посещения. Это составило в среднем 0,24 посещения на одного пациента в системе ДМС. Это говорит о низкой обращаемости населения по линии ДМС, что можно объяснить плохой осведомленностью пациентов о своих правах.

\* ТулГУ

За указанный период число лиц, обратившихся по полису ДМС в ОБ, составляло в среднем 211 человек в месяц, т.е. 5,9 % от общего количества работников, закрепленных по договору ДМС.

В среднем пациенты ОБ обращаются в ЛПУ 3,12 раза в год, в квартал этот показатель составляет 0,78 раза на одного человека. Посещаемость пациентов по линии ДМС может быть увеличена более чем в десять раз. Учитывая объемы финансовых поступлений в ОБ от услуг по линии ДМС, можно говорить о том, что потенциал данного источника финансирования ЛПУ далеко не исчерпан и имеет большие перспективы при соответствующих структурных изменениях в организации управления и деятельности ОБ и системы финансирования здравоохранения. Традиционно в ДМС преобладает коллективное страхование (работодатель страхует работников). Это объяснимо: медицинская страховка считается одним из методов компенсаций работникам (наряду с оплатой отдыха и т.п.), и наличие договора коллективного страхования для организаций – это вопрос престижа фирмы. Для страховщиков коллективная форма страхования также предпочтительнее работе с большим количеством индивидуальных страхователей. Страховые организации, осуществляющие деятельность в сфере ДМС, работают в основном с корпоративными клиентами, потому что это более выгодно и надежно для их самих. В то же время индивидуальное ДМС исключительно невыгодно для физических лиц, так как если возникает необходимость в платном медицинском обслуживании проще и дешевле обратиться в лечебное учреждение и оплатить по факту полученные услуги, чем обременять себя договором со страховой компанией и регулярными страховыми платежами, которыми возможно и не придется воспользоваться.

Ожидается общий рост популярности ДМС [6, 11, 13]. По разным оценкам ожидаемый рост расходов по ДМС составит не менее 50–60% за год. К 2010 году при благополучном развитии ситуации объем рынка ДМС может увеличиться в 6–10 раз. Это может произойти в результате роста достатка у населения, а также экономического роста в стране и развития российского страхового рынка. В то же время затраты на ДМС в пределах 3% от фонда оплаты труда относятся на себестоимость продукции, что также повышает его привлекательность и для предприятий. Исследования доказывают, что определенная часть населения не возражает против оплаты дополнительных, особенно сервисных, медицинских услуг, а по необходимости – уже их оплачивает до 80% населения. Качеством обслуживания удовлетворены не более 50% пациентов [3]. Система ДМС пока не находит применения в связи с низкой осведомленностью населения. Страховые компании зачастую не заинтересованы в доведении услуг ДМС до потребителя, даже в случае наступления страхового случая. Страховщики не доводят до сведения застрахованных лиц содержание договора и условия его реализации, ограничиваясь формальной выдачей полиса. Для страховых компаний становится первоочередной задачей вовремя получать страховые взносы, при этом они не говорят застрахованному лицу о его правах, т.к. в случае низкой осведомленности пациент не использует возможности, предусмотренные договором ДМС. Вся страховая сумма может оставаться в распоряжении страховщика. В результате чего суть медицинского страхования оказывается утерянной, т.к. застрахованное лицо не получает услуг, а ЛПУ – средства, которые они могли бы получить при их возможной реализации.

Такая ситуация выгодна только для страховщиков, в распоряжении которых сосредоточены финансовые ресурсы, по принципу, когда обеспечивается их широкий вход, а на выходе – узкое «горлышко» для расходования малой части средств. Ограничивается получение дополнительных услуг, поступление денежных средств в ЛПУ, что может быть устранено при более адекватном законодательном регулировании подобных финансовых потоков. При существующих социально-экономических условиях деятельности ЛПУ произошла подмена принципов социального страхования, когда система ДМС, призванная стать посредником в механизме перераспределения финансовых ресурсов между работодателями, потребителем медицинских услуг (населением) и производителем (учреждениями здравоохранения), приобретает доминирующее значение, которое не было принципиально в нее заложено, а сформировалось в результате стихийного, нерегулируемого развития рынка этой услуги.

На рынке медицинских услуг может работать любая страховая организация (страховщик). Это действует деструктивно на весь рынок ДМС, разобщая его, так как в результате этого ЛПУ

работают с рядом страховщиков одновременно. ОБ по линии ДМС работает с 7 страховыми организациями (в основном с РОСНО – 51,93 %, и МАКС – 42,74 % застрахованных). Каждая страховая организация имеет договоренности со многими ЛПУ. Один и тот же застрахованный может обслуживаться по своей индивидуальной программе в нескольких ЛПУ, например, амбулаторно в одном ЛПУ, а стационарно в другом, хотя на базе таких лечебных учреждений существуют и поликлиника, и стационар. Существующая ситуация на рынке ДМС характеризуется крайне сложными связями между ЛПУ, страховыми организациями (компаниями) и пациентами.

Для примера следует указать, что при таком страховании юридически еще не сформирована накопительная система, так как наиболее частое распространение получило заключение договора на один год, в результате чего по истечении этого срока его действие заканчивается и только при взаимном согласии сторон он заключается заново. Отсутствие правового механизма накопления страховой суммы значительно ограничивает возможности пользователей полисами ДМС, так как при таком положении вещей клиенты не могут оптимизировать свои расходы на медицинское обслуживание во времени, когда в молодом возрасте при незначительных количествах обращений и, соответственно, малых расходах можно накопить сумму, которую затем станет возможно потратить в пожилом возрасте, когда потребность в медицинских услугах многократно возрастает. Для ЛПУ накопительная система также несет определенные преимущества, так как обеспечивает стабильность деятельности учреждения с контингентом застрахованных граждан, способствует росту ответственности за качество обслуживания.

Важным моментом является тот факт, что ДМС находится в дополнительном статусе по отношению к ОМС. Однако в результате того, что ОМС отнесено к ведению территориальных фондов, а ДМС занимаются компании, не связанные с системой ОМС, то реальной смежности и единства в работе систем ОМС и ДМС нет. Нужна законодательная коррекция рынка услуг ОМС и ДМС, так как его надо систематизировать и упорядочить в единый эффективный механизм. Зарубежный опыт в сфере медицинского страхования говорит о том, что вопросами страхования занимаются больничные кассы. Особенностью российского рынка ДМС является отсутствие участия страховой организации в поддержании материальной базы ЛПУ, с которыми они работают, ограничивая их финансирование лишь оплатой страховых случаев после обращения застрахованного в данное ЛПУ. В результате из области финансирования ЛПУ выпадают страховые суммы, не попавшие в страховой случай. Страховые компании стремятся к такому повороту событий, т.к. их цель – получение прибыли. При наименьшем количестве обработанных застрахованных в ЛПУ страховая организация получает наибольшую прибыль, а ЛПУ не имеет поступления финансовых средств. В результате в сфере ДМС у ЛПУ и страховых компаний возникает противоположные интересы. Вследствие недостаточной информативности застрахованные лица не реализуют в полной мере свои права, не используют свои возможности в полной мере. Следовательно, интересы пациентов также могут находиться в противоречии с результатами деятельности страховой компании, поскольку ее основной задачей является минимизация затрат, связанных с медицинским обслуживанием застрахованных лиц.

Коммерческий характер взаимоотношений в медицинском страховании противоречит принципам, заложенным в данном социальном институте. Отрыв страхователя медицинских услуг от их производителя обычно нарушает баланс интересов субъектов охраны здоровья населения, так как позволяет соблюдать интересы в основном только страховых компаний. В результате изначально вторичный институт ДМС, призванный для привлечения ресурсов в ЛПУ и повышения качества медобслуживания, приобретает форму коммерческого предприятия, приносящего прибыль за счет ущемления интересов сферы здравоохранения и пациентов. Развитие системы ДМС происходит стихийно.

При государственном влиянии на рынок ДМС, при условии широкого вовлечения социально-ответственного бизнеса в сферу охраны здоровья работающего населения создается возможность изменить финансовые потоки, поступающие в учреждения здравоохранения за счет усиления роли ДМС. Это повлечет за собой изменение статуса самого ДМС через законодательную коррекцию с перестройкой характера перераспределения финансовых

его потоков в пользу учреждений здравоохранения и достижения целостной связи с системой ОМС.

Результаты таких преобразований скажутся на системе финансирования ЛПУ, что предполагает разработку адекватных организационных форм учреждений здравоохранения. Через изменение структуры правовой составляющей определенной части ЛПУ и организаций станет возможным расширение экономических прав субъектов здравоохранения, т.к. эффективно только то, что дает реализовать экономические интересы в области оплаты труда и в вопросах распределения ресурсов. В рамках правового поля эффективным будет создание автономных некоммерческих организаций, которые могут иметь контрактные отношения с государством и с органами местного самоуправления и будут бороться за заказы на виды и объемы медицинской помощи. Подтверждением этого мнения являются инициативы Минздрава РФ [12].

Решение проблемы требует изменения системы экономических отношений в сфере охраны здоровья населения, преобразования форм собственности и организационно-правовых форм предпринимательской деятельности. В связи с расширением возможностей ЛПУ в сфере ДМС и сервисного обслуживания, на ряд структур здравоохранения возрастает нагрузка. В связи с этим требуются адекватные изменения в подразделениях, занимающихся оперативным решением таких вопросов, так и в системе управления ЛПУ в связи с социально-экономическими изменениями внешней среды вокруг ЛПУ.

#### Литература

1. Вялова Г.М. // Экономика здравоохранения.– 2003.– № 11-12 (79).– С. 5–15.
2. Герасименко Н.Ф. // Экономика здравоохранения.– 1997.– № 1.– С. 5–7.
3. Григорьев Ю.И. и др. // ВНМТ.– 2004.– № 1-2.– С. 86–89.
4. Демографический сборник России. Официальное издание.– М.: Госкомстат РФ, 1998 – 2001.
5. Здравоохранение в России: Статистический сборник / Госкомстат России.– М., 2001.– 356 с.
6. Комаров Ю.М. // Экономика здравоохранения.– 2003.– № 8(76).– С. 13–19.
7. Консвевдт П.Р. Управление медицинской помощью: Практическое руководство в 2-х т.: Пер. с англ. / Под ред. О.П. Щепина.– М.: НЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.– 743 с.
8. Об утверждении II Реформы российского здравоохранения: настоящее и будущее // Здравоохранение.– 1999.– № 4.– С. 7–12.
12. Стародубов В.И. Управление здравоохранением на современном этапе: Профессия и здоровье / Мат-лы III Всерос. конгр.– М.: ООО «Дельта», 2004.– С. 89–98.
13. Шейман И.М. Реформа управления и финансирования здравоохранения.– М.: Издатцентр, 1998.– 336 с.

SOME ASPECTS OF ADDITIONAL PAID MEDICAL ATTENDANCE OF THE POPULATION IN DEPARTMENTAL MEDICAL INSTITUTIONS

YU.I. GRIGORIEV, M.V. ZHUKOVA, E.G. SUVOROV

#### Summary

The authors studied a role of the free-will medical care insurance and recommended to increase an organizational-legal component of regulation of paid medical service market

**Key words:** legal component of regulation

УДК 616; 613

АНАЛИЗ РОЛИ И МЕСТА ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ В ПРАВОВОЙ СИСТЕМЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ю.И. ГРИГОРЬЕВ, И.Ю. ГРИГОРЬЕВ\*

Российское законодательство регулирует деятельность структур в сфере охраны здоровья населения. В его развитии использованы опыт зарубежных стран, международные нормативные акты, посвященные правам граждан в сфере охраны здоровья и оказания медицинской помощи [5,11,12,19]. Это является результатом использования конституционных принци-

пов в правотворчестве (Ч. 4 ст. 15 Конституции РФ). Учитывая необходимость соответствия российского законодательства требованиям международного права, отметим, что его основой считается применение системного подхода к установлению исходных элементов и взаимосвязей сфер правового регулирования, объединение экономических, социальных и культурных прав в единую правовую базу в связи с признанием их равной значимости. Эта тенденция нашла отражение в правовом регулировании охраны здоровья населения. В международном праве она связана с единым комплексом социальных прав, одни из которых влияют на особенности национальных систем здравоохранения, другие же – во многом зависят от них. В качестве международного документа, отражающего такую взаимосвязь, можно указать Европейскую социальную хартию, которая была подписана государствами – членами Совета Европы (с дополнениями и изменениями 1996 г.) [4, 8]. В части I этого документа изложены основные социальные права человека: все имеют право на здоровье; дети и молодежь имеют право на специальную защиту от физических и моральных рисков, которым они подвергаются; каждый имеет право на пользование благами, позволяющими обеспечить хорошее состояние здоровья; каждый, не имеющий необходимых материальных средств, имеет право на медицинскую помощь. В части II хартии раскрывается содержание прав на охрану здоровья, социальную и медицинскую помощь. В п. 1 ст. 11 говорится, что в единую систему социального обеспечения включены: надлежащая и общедоступная государственная система охраны здоровья, позволяющая оказывать необходимую медицинскую помощь всему населению и обеспечивающая профилактику и диагностику болезней; специальные меры по защите здоровья матерей, детей и лиц пожилого возраста; общие меры, направленные на предотвращение загрязнения воздуха и воды, защиту от радиации и шума, контроль качества продуктов питания и состояния окружающей среды, борьбу с алкоголизмом и наркоманией; меры по предотвращению распространения СПИДа. При этом отмечено, что эти меры могут быть реализованы в рамках единых социальных программ, принимаемых на национальном и международном уровне. Рассматриваемый правовой подход подкрепляется и исследованиями ВОЗ, по которым роль социальных факторов в состоянии общественного здоровья составляет более 50% от совокупного влияния всех факторов. Роль системы здравоохранения оценивается лишь в 8–10%. Основным документом мирового сообщества в области охраны здоровья является Устав ВОЗ, принятый на ее учредительном заседании 22 июля 1946 г. Устав ВОЗ провозгласил ключевой принцип построения национальных систем здравоохранения, который связывает охрану здоровья с социальным обеспечением населения: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней или физических дефектов».

Другим международным документом, включившим права на охрану здоровья в единую систему социальных прав, является Резолюция EUR/RC «Европейская политика по достижению здоровья для всех на XXI столетие», подготовленная Европейским региональным бюро ВОЗ в 1997 г. [5]. В этой Резолюции установлена цель политики европейских государств, направленная на обеспечение каждому человеку гарантированного права на здоровье на протяжении всей жизни, а также права жить в здоровой и поддерживающей жизнедеятельность среде. Такая цель может быть выполнена при улучшении качества жизни людей: если государство сосредоточит внимание на создании структур и механизмов, которые помогают отдельным гражданам или их семьям в достижении уверенности в своих силах, а также направлены на повышение чувства собственного достоинства и самостоятельности; если будут предприняты политические действия, предусматривающие инвестиции в обеспечение здоровья и качества жизни, направленные на улучшение окружающей человека среды, его медицинского обслуживания и социальных условий.

В соответствии с частью 1 ст. 7 Конституции РФ, Россия является государством, политика которого направлена на создание условий, обеспечивающих достойную жизнь и свободное развитие человека. В части 2 этой статьи раскрывается содержание российской социальной политики. Она заключается в охране труда и здоровья людей, установлении гарантированного минимального размера оплаты труда, обеспечении государственной поддержки семьи, материнства, отцовства и детства, инвалидов и пожилых граждан, развитии системы социальных служб, уста-

\* ТулГУ

новлении и назначении государственных пенсий, пособий и иных гарантий социальной поддержки населения. В части 1 ст. 39 Конституции РФ указано, что каждому гражданину страны гарантируется социальное обеспечение по возрасту, в случае болезни, инвалидности, потери кормильца, для воспитания детей. Охрана здоровья в нашей стране является частью социальной политики государства. Поэтому она связана с единым комплексом социального обеспечения населения, что говорит о включении права на охрану здоровья в систему социальных прав [2].

На федеральном уровне произошло объединение органов исполнительной власти в области здравоохранения и социальной политики в рамках Единого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Предпринимаются меры по объединению фондов обязательного медицинского страхования и социального обеспечения в единые структуры медико-социального страхования в рамках страховой медицины. В «Классификаторе правовых актов» отдельным его разделом отражен специальный рубрикатор «Здравоохранение. Физическая культура и спорт. Туризм». Собственно «Здравоохранение» имеет шифр 140.010.000. В его состав могут быть включены правовые акты: Общие положения. Управление в сфере здравоохранения. Медицинское страхование. Медицинские учреждения. Лечебно-профилактическая помощь населению. Обеспечение населения медикаментами, лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения. Порядок оказания медицинской помощи различным категориям граждан. Медицинская документация. Предоставление платных медицинских услуг. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения. Медицинская экспертиза. Санаторно-курортное лечение.

Ряд правовых норм, регулирующих вопросы охраны здоровья граждан, могут быть изложены и в других разделах Классификатора: гражданское право, семья, труд и занятость населения, социальное обеспечение и социальное страхование, хозяйственная деятельность, природные ресурсы и охрана окружающей природной среды, информация и информатизация, образование, наука и культура, оборона, безопасность и охрана порядка, уголовное право и исполнение наказаний, международные отношения и международное право, подраздел «Физическая культура и спорт». В разделе «Оборона» регламентируются вопросы охраны здоровья (например, в ФЗ «О воинской обязанности и военной службе», «О пенсионном обеспечении лиц, проходивших военную службу, службу в органах внутренних дел, и их семей» и иных НПА Вооруженных сил РФ). В Уголовном кодексе РФ (1999 г.) имеются главы со статьями, в которых говорится о принудительных мерах медицинского характера (ст.ст. 97-104 главы 15), о принудительных мерах против жизни и здоровья (ст.ст. 105-125 главы 16), о других преступлениях против личности (главы 18-20), о преступлениях против здоровья населения (глава 25), об экологических преступлениях (глава 26).

Единый социальный налог перечисляется в государственные внебюджетные федеральные фонды (Пенсионный фонд, Фонд социального страхования и Фонд обязательного медицинского страхования). Эти средства предназначена для реализации права граждан на социальное обеспечение [10]. Для закрепления приоритетов охраны жизни и здоровья граждан возникла необходимость выделения социального права. Оно может комплексно объединить в единой информационной базе все вопросы нормативно-правового регулирования в сфере охраны здоровья, возможно, в виде единого медико-социального кодекса РФ.

Основными блоками социального права должны стать: валологическое право (нормативно-правовое регулирование вопросов, связанных с профилактикой заболеваемости, формированием здорового образа жизни и обеспечением здоровья для всех); медицинское право (нормативно-правовое регулирование вопросов организационно-управленческой деятельности в сфере здравоохранения); здравоохранительное право (нормативно-правовое регулирование вопросов оказания лечебной, диагностической, лекарственной и иных видов помощи населению); медико-санитарное право ((нормативно-правовое регулирование отношений в областях медицинского страхования, медико-социальной помощи, экспертизы и принятия мер социального характера по уходу за больными, защите прав пациентов и медицинских работников, страховой медицинской деятельности и т.п.); международное медицинское и гуманитарное право, экологическое право, а также ряд вновь формирующихся разделов [9,15,16].

Связь права на охрану здоровья с иными социальными правами и объединение их с помощью нормативных актов в единый правовой комплекс является основой для выделения в правовой системе самостоятельной отрасли, направленной на обеспечение жизни граждан, независимо от их материального положения. Юридическое определение охраны здоровья населения – совокупность мер, направленных на укрепление здоровья каждого человека, поддержание его долголетней активной жизни, предоставление ему медпомощи в случае утраты здоровья.

На состояние здоровья населения воздействует формирующееся правовое пространство, регулируемое законодательством о социальном обеспечении. Повышение уровня социальной поддержки населения будет оказывать весьма позитивное влияние на улучшение здоровья нации. В качестве примера законодательных актов в сфере социального обеспечения можно привести такие федеральные законы, как: «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», «О государственной социальной помощи», «Об основах обязательного социального страхования», «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации», «О прожиточном минимуме в Российской Федерации», «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации».

К вопросам медико-социального законодательства можно отнести защиту прав пациентов, защиту прав и обеспечение профессиональной деятельности медицинских работников, установление групп инвалидности и причин временной нетрудоспособности, медико-социальную защиту инвалидов [18, 23]. Конституция РФ предусматривает ответственность за правонарушения в данной сфере (часть 3 ст. 41; 42). Гражданское право регулирует вопросы организационно-правового статуса оказывающих медицинские услуги учреждений здравоохранения, договорных отношений между ЛПУ и страховыми медицинскими организациями, между ЛПУ, врачами и пациентами, компенсации материального и морального вреда, причиненного пациенту в процессе проведения профилактических мероприятий и лечения [7, 22, 25, 26]. Медицинское страхование является частным случаем социального страхования, которое входит в единую систему страхования РФ. Основными законодательными актами являются федеральные законы: «Об организации страхового дела в Российской Федерации», ФЗ «Об основах обязательного социального страхования» и Закон РФ «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» [20,27]. По Конституции РФ, в системе охраны здоровья населения могут быть 4 основных направления правового регулирования: 1) законодательство о защите среды обитания; 2) законодательство о профилактике заболеваемости, формировании здорового образа жизни и обеспечении здоровья здоровых, в т.ч. работающих граждан; 3) законодательство о здравоохранении; 4) законодательство о санитарно-эпидемиологическом благополучии.

Законодательное обеспечение системы здравоохранения обеспечивается правовым регулированием организации, управления, финансирования и информационного обеспечения системы здравоохранения, деятельности медицинских учреждений, оформления и обращения медицинской документации, которое можно обозначить как «медицинское право». Оно представлено основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан; законом РФ «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации»; ФЗ «О федеральном бюджете» (раздел «Здравоохранение»); ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования»; рядом иных НПА. Правовое обеспечение лечебно-профилактической помощи населению, оборота лекарственных средств и изделий медицинского назначения, порядка оказания медицинской помощи различным категориям граждан, частной медицинской практики, народной медицины, предоставления платных медицинских услуг, санаторно-курортного лечения, медицинских аспектов различных видов экспертиз, определяемое как «здравоохранительное право», представленное: основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан; законом РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»; законом РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека»; законом РФ «О донорстве крови и ее компонентов»; ФЗ «О природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах»; ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»; ФЗ «О лекарственных средствах»; ФЗ «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации». Выделение «медико-

санитарного права» связано с тем, что оно направлено на обеспечение здорового образа жизни и предупреждение заболеваний, но и несет надзорную функцию и контрольную нагрузку [1]. Медико-санитарное законодательство представлено законодательными актами: ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»; ФЗ «Об охране атмосферного воздуха»; ФЗ «О радиационной безопасности населения»; ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов»; УК РФ ст. 236 («Нарушение санитарно-эпидемиологических правил»); КоАП РФ, ст. 6.3–6.7.

Охрана здоровья населения – сложный правовой комплекс с множеством элементов и внутренних взаимосвязей, но отсутствие единой методологии в систематизации и классификации нормативного регулирования данной сферы обуславливает необходимость проведения дальнейших научных исследований.

### Литература

1. Басов Ю.Н. и др. // Медицина и право: Сб. матер. Всерос. науч. конф. – Тула: ТРФ РПА, 1999. – С. 20–21.
2. Герасименко Н.Ф. Очерки становления современного российского законодательства в области охраны здоровья граждан. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 352 с.
3. Европейская социальная хартия (в ред. 1996 г.) // Права человека / Прилож. к газете «Ваше право». – 1998. – № 1. – С. 7–10.
4. Европейская политика по достижению здоровья для всех на XXI столетие. – Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1997. – 217 с.
5. Кибкало А.П. и др. Определение понятий «неблагоприятный исход» и «врачебная ошибка» в медицинской практике: социально-правовое значение // Мед. право. – 2003. – № 4. – С. 38.
6. Колотова Н.В. Комментарий к Европейской социальной хартии // Европейская конвенция о правах человека и Европейская социальная хартия: право и практика (Донна Гоменъен и др.). – М.: Изд-во МНИМП, 1998. – С. 536–542.
7. Литовка П.И. // Правоведение. – 2000. – № 1. – С. 81.
8. Магульская Е.Е. Право социального обеспечения. – М.: Книжный мир, 1998.
9. Новоселов В.П., Канунникова Л.В. Правовое регулирование профессиональной деятельности работников здравоохранения. – Новосибирск: НГОНБ, 2000. – 256 с.
10. Семенов В.Ю. // Экономика здравоохранения. – 1996. – № 4. – С. 8–15.

УДК 314:616.89-008.454; 616.892.2; 616.899

### ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ РАЙОНОВ СЕВЕРНОГО КAVKAZA

К.М. КОЗЫРЕВ, З.Р. ТУТАЕВА \*

**Введение.** По данным ВОЗ, численность людей пожилого и старческого возраста составляет около 300 млн. человек и к 2025–2030 г. составит более 760 млн. человек [3], что будет способствовать быстрому распространению дементных состояний. Тенденция роста нейродегенеративных заболеваний чаще наблюдается в цивилизованных странах, где среди лиц старше 65 лет они составляют от 5 до 10%, среди лиц старше 80 лет – от 20 до 50% [7, 13]. Из всех дементных состояний на долю болезни Альцгеймера (БА) приходится 40–90% [10–11]. До 5% людей старше 65 лет и более 20% лиц старше 80 лет, по данным ВОЗ [9], страдают деменциями умеренной или тяжелой степени, среди которых значение придается пресенильной деменции (возраст начала болезни до 65 лет), и сенильной деменции альцгеймеровского типа (ДАТ) с возрастом начала болезни более 65 лет.

Существующие методы диагностики нейродегенеративных болезней недостаточно эффективны и, несмотря на серьезные успехи в изучении клиники различных форм сенильных амилонидных энцефалопатий, они, к сожалению, диагностируются только постмортально. Только отсутствием единой мультидисциплинарной стратегии в изучении БА и ДАТ можно объяснить

малую эффективность их лечения. Противоречивость вопросов этиологии и патогенеза, трудность диагностики, малая эффективность терапии, недостаточная изученность отдельных регионов России на предмет амилоидоза в целом и амилоидоза мозга в частности, обуславливают прогрессирующее развитие БА и ДАТ и актуальность проблемы ослабляющих болезней в целом.

Несмотря на работы по нейроморфологии дементных состояний, не получены сведения об их проявлениях у этнических групп людей, населяющих Российскую Федерацию в контексте региональных различий этиологических и патогенетических аспектов этой патологии. Нет фундаментальных и морфологических исследований об особенностях течения сенильных амилонидных поливисцеропатий, в частности β-амилоидоза мозга (БА, ДАТ) в климато-географических ареалах Северного Кавказа.

Существующие представления о патогенезе амилоидоза мозга сводятся к концепции возрастных мутационных изменений генетического аппарата клеток [5], синтезирующих фибриллярные белки амилоида. Генетические мутации влияют на образование β-амилоидного протеина – нейротоксина, вызывающего нейродегенеративные изменения при БА и являющегося главной составной частью сенильных бляшек – одного из морфологических признаков БА [6]. Патологическая гиперактивность структур мозга возникает в связи с нейротоксическим действием возбуждающих нейромедиаторов, оксидативного стресса, избыточной поступления кальция в нервные клетки. В этом случае кальций активизирует фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, что приводит к гибели нейронов вследствие дезинтеграции внутриклеточных липопротеидных комплексов и ДНК.

Характерные для БА мутации в генах белка-предшественника амилоида (пресенилин-1 и пресенилин-2), вероятность которых у родственников больных высока, приводит к аномальному процессингу белка-предшественника амилоида и накоплению в мозге малорастворимого β-амилоидного протеина [12]. Предполагается, что β-амилоид может в малых количествах синтезироваться в мозге до клинической манифестации заболевания. Нейротоксическое действие β-амилоида сопровождается избыточной активацией нейронов вплоть до эпилептических разрядов. В присутствии β-амилоида усиливается нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот. Эти факторы служат причиной патологической гиперактивности структур мозга у лиц, генетически предрасположенных к БА. Возбуждающие нейротоксические процессы играют важную роль в развитии нейродегенеративных изменений при ДАТ. Можно постулировать универсальную «β-амилоидную» теорию нейродегенеративных процессов, ведущих к развитию ДАТ.

Данные о том, что у больных БА неблагоприятные жизненные события встречаются чаще, чем у здоровых лиц того же возраста, подтверждаются и другими эпидемиологическими исследованиями [8]. Несмотря на сложности сопоставления результатов, полученных в разных странах, основные выводы из анализа эпидемиологических сведений сводятся к тому, что показатели распространенности и заболеваемости БА повышаются с возрастом, и значения эти выше для женщин. Эта явная транскультуральная однородность тенденций заболеваемости и болезненности находится в противоречии с широкой интернациональной вариабельностью данных о генетических и внешне-средовых факторах риска развития БА. Парадокс в том, что возраст является основным фактором риска и его воздействие может перекрывать эффекты других менее значимых факторов.

Тяжелые психотравмирующие жизненные ситуации в сочетании с ограниченностью интересов также являются факторами риска развития БА и ДАТ. Интерес представляет изучение роли антропогенных стресс-обуславливающих факторов риска среды обитания и экологических катастроф в развитии ДАТ. Не отражены в доступной литературе данные о дементных состояниях у долгожителей (ДЖ) республик Северного Кавказа, в т.ч. Республики Северная Осетия-Алания (РСО-А) и Чеченской Республики, не определена их роль в группе старческих полипатий. Имеющиеся методы прижизненной диагностики этой патологии мало эффективны и, несмотря на успехи в изучении клиники сенильных амилоидных энцефалопатий, они диагностируются только постмортально. Только отсутствием единой мультидисциплинарной стратегии в изучении сенильного церебрального амилоидоза можно объяснить малую эффективность его лечения. Все эти задачи: сложность и противоречивость вопросов патогенеза,

\* Кафедра патологической анатомии Северо-Осетинской государственной медицинской академии

Таблица 1

Сенильные энцефалопатии у ДЖ высокогорных районов Чеченской Республики (90–98 лет)

Форма процесса	Клинико-морфологические критерии процесса				
	Число сенильных бляшек (в поле зрения)	Нейрофибриллярные сплетения (в поле зрения)	Сохранные нейроны (в поле зрения)	Амилоидоз цереброваскулярный, лептоменингеальный и сосудистых сплетений	Масса мозга (г)
Деменции альцгеймеровского типа	10–12	2–3	Мелкоочаговые скопления не во всех полях зрения	Умеренно выраженный	1320 – 1360
Болезнь Альцгеймера (не установлена)	–	–	–	–	–
Сочетание сенильного процесса с сосудистым	4–6	Отсутствуют	Мелкоочаговые скопления во всех полях зрения	Слабо выраженный	1340 – 1380
Психически здоровые лица с соматической патологией	2–3	"	Умеренное количество во всех полях зрения	Слабо выраженный	1350 – 1380
Психически здоровые лица без соматической патологии	1–2	"	Значительное количество во всех полях зрения	Слабо выраженный или отсутствует	1370 – 1390

многообразие висцеральных проявлений, трудность диагностики, малая эффективность терапии, прогрессирующий рост частоты БА и ДАТ – определяют актуальность проблемы нейродегенеративных болезней и необходимость их решения.

**Цель** – оценка патогенетического значения отрицательных факторов среды обитания в прогрессировании ДАТ и степени их распространенности среди ДЖ малонаселенных горных и экологически неблагоприятных, густонаселенных районов РСО-А и Чеченской Республики в плане выяснения региональных клинико-морфобиохимических различий ДАТ.

**Материал и методы.** Патоморфологически исследовался головной мозг 30 ДЖ мужского (м.) и женского (ж.) пола представленных двумя возрастными группами: 90–98 лет и 99–105 лет. Из 30 ДЖ (12 м., 18 ж.), 15 (6 м., 9 ж.) прожили более 40 лет в изолированных труднодоступных высокогорных районах (мелкие поселения) и 15 ДЖ (6 м., 9 ж.) – в экологически неблагоприятных густонаселенных равнинных районах РСО-А: гг. Владикавказ, Моздок, Беслан, Пригородный район.

Из Чеченской Республики изучался секционный материал 34 ДЖ (15м., 19ж.), которые составили группы: 1-я – 90–98 лет, 2-я – 99–114 лет, из которых 17 ДЖ (7 м., 10 ж.) проживали длительно в условиях высокогорья (аулы) и 18 ДЖ (8 м., 9ж.) – в густонаселенных районах Чеченской Республики: гг. Грозный, Гудермес, Ведено, Наурский, Шелковской и Надтеречный районы. Высокогорная группа разделена на две подгруппы: 1-я (3 м., 5 ж.) – 90–98 лет, 2-я (4 м., 5 ж.) – 99–114 лет. Равнинный материал был представлен двумя группами в возрасте: 1-я – 90–98 лет (4 м., 5 ж.), 2-я 99–114 лет (4 м., 4 ж.).

Государственным статистическим управлением и МЧС Чеченской Республики выявлена роль техногенных загрязнений, а также антропогенных чрезмерных стрессовых воздействий, способствующих резкому скачку шизотипических расстройств, БА и ДАТ за последние 10–12 лет. В связи с этим в данной части работы приводятся результаты влияния негативных факторов окружающей среды на возникновение и прогрессирование БА и ДАТ в разных районах Чеченской Республики: изолированных высокогорных и густонаселенных городских и равнинных. Неблагоприятные условия окружающей среды несут в себе угрозу жизни, безопасности личности. Все это особо актуально в период значительной деформации состояния окружающей среды, снижения качества жизни. Патоморфологически исследовались отделы головного мозга: лобный и затылочный полюса, височные и теменные доли, гиппокамп, аммонов рог, гипоталамус, средний мозг, продолговатый мозг, мозжечок. Гистоструктурные изменения изучались в лимбической системе, в отделах, ответственных за регуляцию эмоций и за реакцию на стресс. Наряду с головным мозгом изучались сердце, аорта, легкие, язык, десна, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, надпочечники, прямая кишка. Использован ряд морфологических методов: окраска срезов органов и тканей эозинном и гематоксилином; окраска нейрофибрилл по Бильшовскому; микроциркуляцию и капиллярное кровенаполнение изучали по Бочеринову; по Браше идентифицировали РНК; окраску на липиды и миелин делали по Лизону. Амилоид окрашивали красным конго. В ультрафиолетовых лучах красный конго дает оранжево-желтую люминесценцию, и это свойство использовали для выявления амилоида. Для того же применяли люминесцентно-гистохимические методы с использованием флюорохромов тиафлавина-Т и тиазинового красного.

Идентификацию сенильных бляшек, нейрофибриллярных сплетений альцгеймеровского типа, цереброваскулярного амилоидоза и микроглии вели по методике Мийагава – Александровской. Материал изучали под микроскопом МБИ-1 с люминесцентной приставкой ОИ-17 (ЛОМО) и на поляризационном и люминесцентном микроскопе FM-200-B фирмы «Tiyoda». Проводили морфолого-статистический анализ с элементами антропо-, орган- и гистометрии [1]; для количественной оценки амилоидоположительных структур применяли фотометрическую насадку ФМЭЛ-1А с блоком УБЦВ-1 и усилителем У-57 и МКБ-10.

Содержание ВВ-изозима креатинкиназы в сыворотке крови определяли методом 2-мерного электрофореза у 22 больных БА и ДАТ (ср. возраст соответственно по нозологическим критериям 62 года и 88 лет), а также у 14 лиц с синдромами деменции: фронтальная лобная дегенерация (8 чел.), цереброваскулярная деменция (4), идиопатическая деменция (2) и у 14 здоровых.

Таблица 2

Сенильные энцефалопатии у ДЖ высокогорных районов Чеченской Республики (99–105 лет)

Форма процесса	Клинико-морфологические критерии процесса				
	Число сенильных бляшек (в поле зрения)	Нейрофибриллярные сплетения (в поле зрения)	Сохранные нейроны (в поле зрения)	Амилоидоз цереброваскулярный, лептоменингеальный и сосудистых сплетений	Масса мозга (г)
Деменции альцгеймеровского типа	18–20	4–6	Мелкоочаговые скопления не во всех полях зрения	Умеренно выраженный	1280 – 1330
Болезнь Альцгеймера (не установлена)	–	–	–	–	–
Сочетание сенильного процесса с сосудистым	8–9	Отсутствуют	Мелкоочаговые скопления не во всех полях зрения	Слабовыраженный	1320 – 1340
Психически здоровые лица с соматической патологией	4–5	"	Умеренное количество во всех полях зрения	Слабовыраженный	1330 – 1370
Психически здоровые лица без соматической патологии	2–3	"	Значительное количество во всех полях зрения	Слабовыраженный или отсутствует	1360 – 1380

Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями NINCDS-ADRDA, а также критериями «ДАТ» по классификации DSM-IV [American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington American Psychiatry Association, 1994] и МКБ-10. При обработке результатов применяли пакет статистических программ «Statgraphics», непараметрические методы Вилкоксона – Манна – Уитни и Спирмана.

**Результаты.** Установлено, что у ДЖ 1-й возрастной группы высокогорных районов Чеченской Республики средняя масса мозга находилась в пределах 1320–1360 г, у жителей равнинной плоскости аналогичного возраста – в пределах 1180–1220 г. Во 2-й возрастной группе горного контингента средняя масса мозга равна 1280–1330 г., равнинного – 1170–1210 г, что подчеркивает колебания данных высокогорного и равнинного контингента (табл. 1–4).

Таблица 3

Сенильные энцефалопатии у ДЖ равнинных районов Чеченской Республики (90–98 лет)

Форма процесса	Клинико-морфологические критерии процесса				Масса мозга (г)
	Число сенильных бляшек (в поле зрения)	Нейрофибрилярные сплетения (в поле зрения)	Сохранные нейроны (в поле зрения)	Амилоидоз цереброваскулярный, лептоменингеальный и сосудистых сплетений	
Деменции альцгеймеровского типа	19 – 25	7 – 8	Единичные во всех полях зрения	Выраженный	1180 – 1220
Болезнь Альцгеймера (не установлена)	35 – 40	12 – 14	Единичные не во всех полях зрения	Резко выраженный	990 – 1180
Сочетание сенильного процесса с сосудистым	30 – 35	Отсутствуют	Единичные во всех полях зрения	Выраженный	1310 – 1320
Психически здоровые лица с соматической патологией	15 – 20	"	То же	Умеренно выраженный	1320 – 1350
Психически здоровые лица без соматической патологии	7 – 12	"	Значительное количество во всех полях зрения	Слабовыраженный	1350 – 1360

В отсутствие повреждения структурных элементов мозга креатинкиназа в крови не выявляется. При дегенеративных изменениях нервных клеток и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера этот фермент определяется в сыворотке крови, где динамика изменения его концентрации может отражать темп прогрессирования нейродеструктивных процессов [2]. С учетом этих данных высказано предположение о возможности повышения активности креатинкиназы в сыворотке крови больных БА и ДАТ, длительное время проживающих в неблагоприятных районах РСО-А и Чеченской Республики.

Макроскопические изменения костей черепа и рельефа мозга у ДЖ в разных климатических районах отличались. В равнинном секционном материале глубина и характер изменений четко преобладали: выявлялись внутренняя и наружная водянка мозга, утолщение костей черепа и разрастание пахионовых грануляций с признаками рассасывания теменных костей преимущественно по линии стреловидного шва. Выявлена очаговая симметричная атрофия коры лобного и затылочного полюсов, теменных и височных долей мозга в сочетании с заметным помутнением оболочек мозга, плотно сращенных с костями свода черепа. Эти изменения чаще отмечались у женщин (1:3).

Из 17 секционных случаев ДЖ высокогорного материала ДАТ морфологически диагностирована у двух женщин 90 и 92 лет и одного мужчины 92 лет. Сенильная деменция в чистом виде выявлена в 3 (1 м., 2 ж.) случаях. Сочетание сенильного процесса с сосудистым отмечено у 11 человек, (5 м., 6 ж.), 14 ДЖ (6 м., 8 ж.) обеих возрастных групп были психически здоровыми, но с проявлениями соматической патологии, более выраженной во 2-й возрастной группе. И только 2 ж. и 1 м. 2-й возрастной группы эпизодически стационарно лечились с диагнозом ДАТ (по классификации, начало болезни – после 65 лет), но со слов близких родственников по возвращении в горные условия им становилось легче.

14 ДЖ из 17, проживавших в высокогорных районах, умерли естественной смертью, и только трое ДЖ, страдавших ДАТ, скончались скоропостижно от тромбоэмболии легочной артерии (2) и один – от обширного инфаркта миокарда. Макроскопические изменения головного мозга секционных случаев ДЖ высокогорных районов Чеченской Республики были представлены лишь незначительной атрофией извилин и расширением борозд более выраженных во 2-й возрастной группе. В 1-й группе ДЖ в отделах мозга, ответственных за высшие проявления интеллекта (поля 47, 9, 12, 11 лобного полюса и височных долей) морфологически выявлялось 10–12 сенильных бляшек при значительном числе сохраненных нейронов. В одном поле зрения определялись 2–3 дегенеративно измененных нейрона с альцгеймеровскими нейрофибрилярными сплетениями и включениями гранул липофусцина. Слабовыраженные признаки цереброваскулярного амилоидоза проявлялись в виде люминесценции амилоидоподобительных структур стенок кортикальных сосудов микроциркуляции (артериол, капилляров, венул). Во 2-й горной возрастной группе ДЖ эти гистоструктурные изменения были выражены сильнее: в одном поле зрения выявлялось 18–20 старческих бляшек, 4–6 альцгеймеровских нейрофибрилярных сплетений с явлениями аутофлюоресценции липофусцина в цитоплазме (табл. 1, 2).

Таблица 4

Сенильные энцефалопатии у ДЖ 99–105 лет равнинных районов Чеченской Республики

Форма процесса	Клинико-морфологические критерии процесса				Масса мозга (г)
	Число сенильных бляшек (в поле зрения)	Нейрофибрилярные сплетения (в поле зрения)	Сохранные нейроны (в поле зрения)	Амилоидоз цереброваскулярный, лептоменингеальный и сосудистых сплетений	
Деменции альцгеймеровского типа	25 – 30	9 – 11	Единичные во всех полях зрения	Выраженный	1170 – 1210
Болезнь Альцгеймера (не установлена)	40 – 45	15 – 17	Единичные не во всех полях зрения	Резко выраженный	980 – 1150
Сочетание сенильного процесса с сосудистым	30 – 35	Отсутствуют	Единичные во всех полях зрения	Выраженный	1300 – 1310
Психически здоровые лица с соматической патологией	15 – 20	"	То же	Умеренно выраженный	1310 – 1340
Психически здоровые лица без соматической патологии	7 – 12	"	Значительное количество во всех полях зрения	Слабовыраженный	1340 – 1350

Из 17 равнинных секционных случаев (возраст начала болезни – после 65 лет) ДАТ морфологически диагностирована у 14 (8 ж., 6 м.). Сенильная деменция выявлена у 1-й женщины 2-й возрастной группы, сочетание сенильного процесса с сосудистым – у двух женщин 1-й возрастной группы. По данным историй болезни, все 3 женщины имели признаки психической деградации, прослеживалась физическая немощность с терминальной соматической патологией. У 2-х женщин смерть наступила от сахарного диабета, у одной – от геморрагического инсульта. У 6 ДЖ (4 ж., 2 м.) выявлена внутренняя водянка мозга. 14 ДЖ (8 ж., 6 м.) из 17 неоднократно стационарно лечились в психбольнице.

Макроскопические изменения головного мозга секционных случаев ДЖ обеих возрастных групп густонаселенных равнинных районов Чеченской Республики характеризовались уплощением и атрофией извилин полушарий большого мозга, расширением борозд. Исходя из достоверных данных, в обеих возрастных группах, отмечались колебания параметров высокогорного и равнинного секционного материала (табл. 3, 4). В секционном материале 1-й возрастной группы ДЖ в пирамидных клетках коры лобных и височных долей в одном поле зрения выявлено 19–25 старческих бляшек и 7–8 альцгеймеровских нейрофибриллярных сплетений. Во 2-й группе ДЖ выявлялось 25–30 старческих бляшек и 9–11 альцгеймеровских нейрофибриллярных сплетений. В атрофичных пирамидных клетках наблюдалась выраженная золотистая флюоресценция липофусцина. Цереброваскулярный амилоидоз проявлялся в виде яркой люминесценции амилоидположительных структур стенок кортикальных сосудов. В цитоплазме ряда микроглиоцитов выявлялись амилоидположительные структуры. Морфологические признаки БА были только в секционном материале ДЖ густонаселенных равнинных районов Чеченской Республики (табл. 3, 4).

Пресенильная и сенильная деменции морфологически имели стереотипные признаки, различные количественно. Это – наличие в ткани мозга старческих амилоидных бляшек разной степени зрелости, образование в дегенеративно измененных клетках коры большого мозга альцгеймеровских нейрофибриллярных сплетений, являющихся маркером усиления темпа атрофических процессов в ткани мозга и цереброваскулярный амилоидоз – постоянный морфологический субстрат БА и ДАТ.

Ранние стадии пресенильной деменции характеризуются появлением в ткани мозга сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений альцгеймеровского типа. В поздних стадиях БА начинают доминировать атрофические изменения всей коры полушарий большого мозга с преимущественным поражением височных долей, неокортекса и гиппокампа, в которых атрофические процессы и нейродегенеративные изменения проявляются особенно ярко. Подтверждением служат иммуногистохимические исследования с применением специфических антител, которые позволяют выявить аномально-фосфорилированные  $\tau$ -белки преимущественно в височных долях неокортекса, являющиеся характерными маркерами БА и ДАТ.

В предыдущих исследованиях показана четкая зависимость между степенью развития церебрального амилоидоза и прогрессированием БА и ДАТ как проявление возрастной патологии. При БА амилоидоз мозга выражен сильнее, чем при других деменциях, в связи с чем БА является наиболее частой причиной глубокого слабоумия. Пресенильная деменция рассматривается как генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием в ткани мозга внеклеточных (старческие бляшки), внутриклеточных (альцгеймеровские нейрофибриллярные изменения) и цереброваскулярных отложений амилоида.

Концентрация ВВ-изозима креатинкиназы в сыворотке крови больных БА и ДАТ в психологически напряженных и экологически неблагоприятных равнинных районах (Наурский, Шелковской, Надтеречный) Чеченской Республики была выше ( $6,8 \pm 1,1$  МЕ/л), чем в крови больных ДАТ из высокогорных районов ( $2,4 \pm 0,2$  МЕ/л) и больных др. формами деменций ( $3,5 \pm 1,2$ ). В сыворотке крови здоровых имелись лишь следовые количества ВВ-изозима. Предложенный изоферментный тест сыворотки крови – определение ВВ-изозима креатинкиназы – можно применять как прижизненный маркер в биохимической диагностике БА и ДАТ.

Средняя продолжительность жизни ДЖ высокогорных и равнинных районов Чеченской Республики составляет 97–103 года, на равнине 92–95 лет, что на 2–3 года больше, чем у ДЖ аналогичных климатических районов РСО-А. Это объясняется особенностями образа жизни чеченцев, исповедующих ислам, запрещающий употребление свинины (известного атерогена) и алкогольных напитков, тогда как в РСО-А (осетины – в основном христиане) свинина считается деликатесом, а алкогольные напитки употребляются в каждой семье. Подтверждением служат количественные макро- и микроскопические различия морфологических критериев поражения мозга при БА и ДАТ у ДЖ обеих республик с учетом климатических ареалов (табл. 1–4). Если до 90-х годов заболеваемость БА и ДАТ в РСО-А на 5% превышала показатели Чеченской Республики, то за последние 10–12 лет эта

разница снизилась до 0,5%, что объясняется социальной, этнической, экономической и политической дестабилизацией в Чеченской Республике.

Накопление амилоида в структурах ткани мозга и его оболочках по мере старения возрастает и среди ДЖ равнинных районов Чеченской Республики, после 90 лет достигая 85–90%, а у ДЖ того же возраста из высокогорных районов – 57–62%; в РСО-А у ДЖ в густонаселенных районах составляют 95–100%, в высокогорных районах – 60–65%. Обнаружены различия в содержании амилоида в ткани мозга у жителей высокогорных и равнинных районов РСО-А [4]. Патоморфологическое исследование секционных случаев из горных и густонаселенных равнинных районов Чеченской Республики выявило преобладание церебрального амилоидоза в равнинных. В ткани мозга имелись изменения нейродистрофического и некробиотического характера, проявляющиеся в набухании и сморщивании нервных клеток, перегрузке их липофусцином, в гибели нейроцитов, нейтрофагии, приводящие к многоочаговому опустошению чаще верхних слоев коры полушарий большого мозга. Аксональный миелин в состоянии набухания, местами подвергнут фрагментации и распаду в виде очаговых гранулярных аргирофильных скоплений.

**Выводы.** Рост БА и ДАТ четко коррелирует со степенью и характером воздействия на организм токсичных антропогенных факторов окружающей среды. БА ДАТ подвергнуты лица, расположенные к ней генетически и с лабильной нервной системой, находящиеся длительное время под действием чрезмерно интенсивной и пролонгированной стрессовой реакции, важной в генезе этой патологии. Постоянная психологическая напряженность, связанная с военными контртеррористическими операциями и т.н. «зачистками», обострением межэтнических и межэтнических отношений, усугубленных катастрофической техногенной загрязненностью окружающей среды Чеченской Республики, способствуют развитию гипоксической брадифрофии, нарушению соматической гармонии, стрессорному повреждению ЦНС. Большинство ДЖ высокогорных районов Чеченской Республики и РСО-А не страдает дементными состояниями. Результаты исследования служат отражением общепатологической закономерности, проявляющейся в возрастном угасании возможностей системного реагирования, и подтверждают данные, что при  $\beta$ -амилоидозах мозга (БА, ДАТ) различные белки при прогрессирующей инволюционной брадифрофии тканей и атрофии (апоптоз) приобретают новое качество особого фибриллярного белка – морфологического и биохимического субстрата БА и ДАТ.

#### Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Бурбаева Г.Ш. и др. // Вест. РАМН. 1999. – №1. – С. 20.
3. Изнак А.Ф. и др. // Вестн. РАМН. – 1999. – № 1. – С. 11–16.
4. Козырев К.М. и др. // Вест. РАМН. – 2002. – № 7. – С. 3–9.
5. Преображенская И.С. и др. // Ж. неврол. и психиатр. – 2001. – Т. 101, № 5. – С. 39–42.
6. Пономарева Н.В. и др. // Вест. РАМН. – 1999. – №1. – С. 16.
7. Погаев Е.И. // Вестн. РАМН. – 1999. – № 1. – С. 33–39.
8. Bidzan L. // Pzychiatr. Pol. – 1994. – №2. – P. 211–219.
9. Henderson A. // Dementia. – 1994. – Vol. 10. – P. 22.
10. Jellinger K.A., Bancher C. // New Trends in the Diagnosis and Therapy of Alzheimer's Disease. – Wien, 1994. – P. 9–39.
11. Jellinger K.A. // J. Neural Transmiss. – 1996. – Suppl. 47. – P. S6–S47.
12. Cacabelos R. et al. // Drugs of Today. – 1994. – № 4. – P. 295–337.
13. Tierney M.C. et al. // Neurol. – 1998. – Vol. 38. – P. 356.

#### PATHOGENESIS AND CLINICO-MORPHOLOGIC PECULIARITIES OF NEURODEGENERATIVE DISEASES IN LONG-LIVED PERSONS OF DIFFERENT CLIMATIC REGIONS OF NORTH CAUCASUS

K.M. KOZYREV, Z.R. TUTAEVA

#### Summary

For the first time peculiarities of the development, duration, pathomorphology and diagnostics of Alzheimer's type dementias in long lived persons of different ethnic groups inhabiting North Caucasus, especially Republic of North Ossetia – Alania and Chechen

Republic are studied. The evaluation of pathogenic importance of separate factors of inhabitant environment in the development of cerebral amyloidosis, pathomorphologic substrate of dementia conditions is given.

**Key words:** pathomorphologic substrate, dementias

УДК 616; 556.1

ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА ПОДЗЕМНЫХ ПИТЬЕВЫХ ВОД  
КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ НА УРБАНИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ  
И МЕРЫ ПО ИХ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ И  
УЛУЧШЕНИЮ

А.В. ЕРШОВ\*, И.И. СИЛИН\*\*

Повсеместно подземные воды являются важнейшим и единственным источником питьевого водоснабжения. Развитие промышленности, рост численности городского населения за счет сельского ведут к росту использования подземных вод, ресурсы которых ограничены. Поэтому все большее значение приобретает проблема рационального использования, охраны и управления ресурсами подземных вод. Под охраной подземных вод понимается защита от загрязнения и истощения. Ныне констатируется повышение уровней загрязнения, называются города и промышленные районы, где загрязнение питьевых вод превышает допустимые критерии качества и безопасности. Не анализируются материалы по изменению качества питьевых вод в результате химического и радиационного загрязнения: при интенсивном загрязнении поверхностных вод; в случаях преимущественного влияния техногенных источников загрязнения, расположенных на поверхности земли, особенно расположенных в ЗСО – II, III; в случаях применения природных источников геохимического облика, расположенных в нижележащих горизонтах, которые становятся доступными в результате интенсивного водоотбора, превышающего возможности водоносного горизонта; в случаях влияния природных источников, расположенных в водоносном горизонте на удалении от водозаборов, активизированных из-за образования в них депрессионных воронок и изменения гидродинамической и геохимической обстановки.

**Цель работы** – изучение основных очагов загрязнения подземных вод, анализ процессов, ведущих к их загрязнению и истощению, выдача прогноза качества воды на участках водозаборов и обоснованных рекомендаций, направленных на предупреждение и уменьшение масштабов, ликвидацию загрязнения и истощения природных ресурсов питьевых подземных вод на урбанизированных территориях севера Калужской области (в районе бассейна рек Протвы и Лужи).

Установлено, что из-за интенсивной эксплуатации водозаборов режим подземных вод нарушен. В каменноугольном карбонатном водоносном комплексе сформировалась компрессионная воронка, в пределах которой произошло снижение уровня в районе водозаборов гг. Верея, Можайск (на 14 метров), Наро-Фоминск, Обнинск, Балабаново, п. Ермолино (более чем на 40 метров). Абсолютные отметки уровней на этих водозаборах понизились на 90–100 м. Пространственно воронка приурочена к крупной древнечетверичной ложбине, сопровождающей на севере р. Исьму, а ниже – р. Протву и р. Городнянку. На протвинском горизонте наибольшее понижение уровней наблюдается в районе водозаборов гг. Балабаново, Ермолино, Обнинска. Пьезометрическая поверхность здесь снижена до отметок 110–115 м при общем понижении уровня на 20–25 м. Депрессионные воронки осложняют региональную депрессию в Московском бассейне подземных вод с поперечником в 200 км. В водоносном каширском горизонте сформировались местные депрессионные воронки, диаметром 2–3 км и понижением 4–5 м. В водоносном улинском горизонте на фоне несезонных колебаний наблюдается устойчивое снижение уровней воды. В долинах рек, где уровень эксплуатационного горизонта снижен до уровня воды в реке, идет существенное поглощение поверхностного стока, особенно сильное в половодье. В долине р. Протвы, по наблюдениям на вашутинском водозаборе, уровень эксплуатационного окско-тарусского гори-

зонта испытывает резкие сезонные колебания: через 10-30 дней от начала паводка уровень горизонта поднимается на 20–25 м. Долина р. Протвы и сама река вследствие размыва по долине верейского и стешевского водоупоров, стала источником питания основных водоносных горизонтов. Динамика режима уровней в окско-тарусском водоносном горизонте показывает на существенную роль в формировании запасов водозаборов сезонного восполнения ресурсов в весенний паводок и последующей их обработки в остальное время года. Максимальные понижения уровня в скважинах наблюдаются в зимнюю межень (декабрь-февраль). На Вашутинском водозаборе г. Обнинска от начала эксплуатации (1972 г.) понижение достигло 42–43 м, а на расстоянии 2 км от водозабора снижение уровня составило 26 м. Уже к 1988 г. окско-тарусский горизонт на месторождении был осушен в радиусе 1–2 км на 10–20 м (по данным резистивиметрии, при мощности пласта 40–45 м, активная зона равна 30–35 м). Заполнение осушенной части пласта в паводок обеспечивает восполнение запасов и последующий водоотбор в течение года. Часть запасов формируется за счет динамических потоков по пласту с окружающей территории, т.к. водопроницаемость пласта на водоразделах на порядок ниже, чем на водозаборе. В межень водоотбор формируется за счет перетока из реки и гравитационной водоотдачи безнапорной части Окско-Тарусского водоносного горизонта. Формирование запасов воды идет за счет р. Протвы. Из баланса модели (моделирование выполнил В.С. Плотников в 1997 г.) при подсчете запасов воды обнинских месторождений следует, что переток из реки дает до 90% водоотбора. Формирование химсостава подземных вод водозаборов в долине зависит от гидродинамических условий, уровня антропогенного загрязнения грунтовых вод и числа загрязненных коммунально-производственных стоков, сбрасываемых в реку, т.к. проницаемость пород в пределах древней долины р. Протвы хорошая.

Загрязнение подземных вод прибрежных водозаборов в результате хозяйственной деятельности в условиях нарушенного режима происходит в путем инфильтрации загрязненных поверхностных вод в подземные водоносные горизонты; посредством восходящей фильтрации минерализованных вод из нижележащих непромышленных водоносных пластов в промышленные горизонты вследствие интенсивного водоотбора; вследствие латеральных инверсионных динамических подтоков загрязненных поверхностных вод из реки в подземные водоносные горизонты. Условия защищенности подземных вод от инфильтрации загрязнения каширского, протвинского и окско-тарусского горизонтов нами оценивались по методике В.М. Гольдберга (ВСЕГИНГЕО).

Водоносный каширский горизонт дренируется речной системой бассейна р. Протвы на территории Московской и Калужской областей, имеет островной характер распространения в крайней северо-западной и северо-восточной частях бассейна и характеризуется различной степенью защищенности. В нижней части бассейна р. Протвы на водоразделе рек Таруса – Протва на локальных участках по границе распространения напорных вод, водоносный горизонт перекрыт толщей кимеридж-келловейских глин. Мощность глин крайне не выдержана и контролируется изопакетом мощностью до 20 метров. Такие мощности имеются и на крайнем северо-западе в средней и верхней части бассейна реки Протвы. Учитывая, что вертикальный градиент напора на этих площадях имеет отрицательные значения, степень защищенности горизонта здесь условна. На водоразделе рек Таруса – Протва, Протва – Нара, Протва – Лужа, где водоносный горизонт находится в зоне дренирующего влияния этих рек, каширский водоносный горизонт безнапорный. Степень защищенности безнапорных вод слабая из-за наличия в зоне аэрации ненадежных слабопроницаемых экранов – маломощных слоев покровных суглинков (до 4 м), суглинков, московских и перекшинской морен мощностью 5–10 м. Такая категория защищенности не обеспечивает с достаточной надежностью предотвращение фильтрации загрязняющих веществ в каширский водоносный горизонт. Водоносный протвинский горизонт на преобладающей площади бассейна р. Протвы обладает напором, дренируется на территории Московской и Калужской областей. В долинах рек горизонт безнапорный. Роль верхнего водоупора выполняют верейские глины, которые обеспечивают защищенность водоносного горизонта от поверхностного загрязнения, а в местах их размыва – слабопроницаемые четвертичные отложения. При оценке степени защищенности напорных вод горизонта учитывались все природные факторы защищенности, но определяющей

\* ФГУ Центр госсанэпиднадзора в Калужской области тел.8-084-2-55-00-93  
\*\* Всероссийский институт экономики минерального сырья, Калужский филиал тел.8-084-32-5-62-72

все же была мощность разделяющего водоупора и его литологический состав. На междуречье Нара – Протва горизонт относительно хорошо защищен. Чуть ниже оценены условия защищенности на междуречьях Протва – Лужа, где в качестве верхнего водоупора служат слабопроницаемые отложения четвертичного возраста (московской морены) суммарной мощностью до 10–30 м, при наличии фильтрационных «окоп» от 3–5 до 25% от площади водоупора. В долинах рек Лужа, Протва, где водовмещающие породы горизонта выходят на дневную поверхность, преобладают воды грунтового типа. Интенсивная эксплуатация протвинского водоносного горизонта водозаборами гг. Боровска, Балабанова обусловила снижение уровня воды ниже уреза рек и привлечение дополнительного питания за счет вышележащих водоносных горизонтов и поверхностного стока. Отсутствие верейского водоупора и малая мощность слабопроницаемых отложений четвертичного возраста не предотвращают фильтрацию загрязняющих веществ в грунтовые воды протвинского горизонта. В этих условиях они слабо защищены от загрязнения. К такой же категории защищенности относятся подземные воды на участках существующих водозаборов Вереи, Боровска и Балабанова. Водоносный окско-тарусский комплекс дренируется средним и нижним течением р. Протвы на территории Калужской области и Серпуховского района Московской области. По степени защищенности водоносного комплекса отдельные части территории бассейна оцениваются неоднозначно, что определяется мощностью перекрывающих водоупорных толщ, обеспечивающих водам напор, и величиной соотношения уровней грунтовых и напорных вод. На большей площади своего распространения воды комплекса обладают напором. Анализ критериев естественной защищенности напорных вод показал, что общая мощность слабопроницаемых отложений, залегающих в кровле комплекса, не превышает 25–30 м, а местами – 10 м. В северо-восточной части территории верхним водоупором являются стешевские глины, мощность которых контролируется изопахитой 10 м. При изучении литологического состава перекрывающих водоносный комплекс водоупорных толщ установлено, что стешевские глины имеют фациальные «окна» около 5% от площади водоупора.

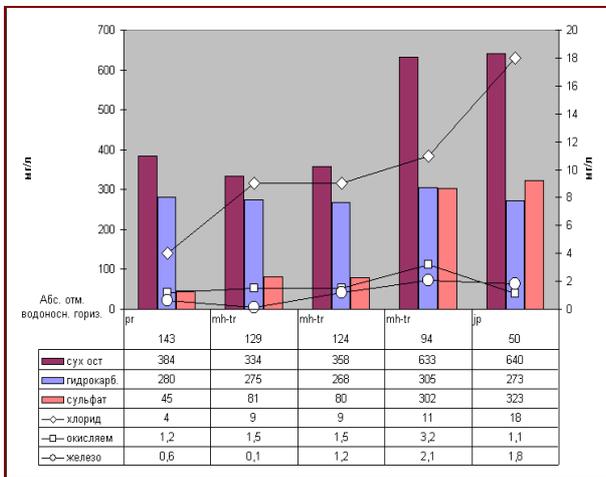


Рис. 1. Зависимость состава воды от глубины залегания горизонта (Белюсовский водозабор)

По совокупности природных факторов защищенности выделены территории условно защищенные и незащищенные. Условно защищен водоносный комплекс на участках, где в кровле его залегают моренные суглинки (московские и перекшинские) мощностью от 10 до 30 м, литологический состав которых по площади не выдержан. Отмечаются фациальные «окна» до 25% от площади слабопроницаемых пород. К этой категории отнесены участки распространения стешевских глин мощностью до 10–20 м, в разрезе которых отмечены прослои известняков и доломитов. Соотношение уровней грунтовых и напорных вод здесь имеет отрицательные значения, и загрязняющие вещества могут проникать из четвертичных водоносных горизонтов. Такие участки выделены на склонах долин рек Протвы, Лужи. Слабо защищен водоносный комплекс в долинах рек Лужи и Протвы, где он перекрыт хорошо проницаемыми песками, супесями аллювиального водоносного горизонта современных и погребен-

ных долин. Соотношение уровней грунтовых и напорных вод характеризуется отрицательным вертикальным градиентом напора и, несмотря на то, что на отдельных участках долин рек вертикальный градиент напора имеет положительные значения, вероятность фильтрации загрязняющих веществ за счет поверхностного стока не исключается, а защищенность горизонта не гарантирована. При оценке естественной защищенности действующих водозаборов большое значение имеет их расположение (в геоморфологическом плане) и степень изолированности эксплуатационного водоносного горизонта от горизонтов грунтовых вод. Существующие водозаборы г. Малоярославца, Боровска, Балабанов, Обнинска расположены вдоль рек Протвы и Лужи. Аллювий этих рек на сравнительно больших площадях залегают непосредственно на размытой поверхности окско-тарусского водоносного комплекса и обеспечивает гидравлическую связь поверхностных вод с подземными. На таких участках поверхностные воды рек Протвы и Лужи могут принимать участие в восполнении сработанных запасов подземных вод. Достоверность наличия фильтрационных «окоп» перетока подземных вод из вышележащих горизонтов подтверждается гидрогеологическими и геофизическими исследованиями. В региональном плане на горизонтальную и вертикальную зональность вод окско-тарусского горизонта влияет не только погружение пород в северо-восточном направлении, но и широкое развитие в осадочном чехле локальных тектонических структур и возникновение на их стыках зон повышенной трещиноватости и проводимости. К зонам трещин приурочены гидрогеохимические аномалии и повышенные концентрации в водах гелия, а также стронция, железа, марганца, фтора, формирующиеся как за счет восходящей фильтрации минерализованных сульфатных вод из нижележащих горизонтов, так и из-за интенсивного выщелачивания последних из водоносных пород. В пределах распространения сульфатно-гидрокарбонатных вод в районе водозабора г. Балабаново вскрываются воды с концентрацией гелия  $110\text{--}240 \times 10^{-5}$  мг/л, геохимические аномалии железа, фтора, стронция стабильного.

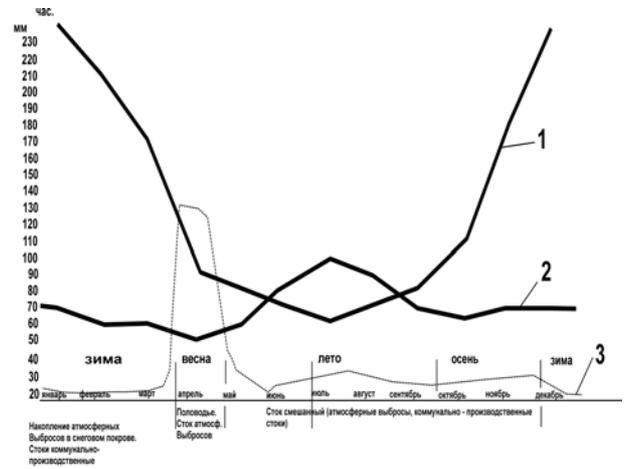


Рис. 2. График осадков и стока бассейна р. Протвы. 1 – продолжительность выпадения осадков (час), 2 – количество осадков, 3 – величина стока (мм)

Была исследована зависимость состава воды от глубины залегания водоносного горизонта на Белоусовском и Малоярославском водозаборах. Отмечается, что в более глубоких горизонтах месторождений подземных вод возрастает общая их минерализация за счет роста концентрации хлорид-иона и сульфат-иона. Изменение содержания других ионов невелико. Изменение состава вод с ростом глубины водоотбора связано с притоком минерализованных вод из зоны замедленного водообмена на участках с повышенной проницаемостью пород малевского водоупора (рис. 1). Модель оценки естественной защищенности подземных вод от антропогенного загрязнения не учитывает инверсионный горизонтальный перенос загрязнений вместе с речной водой, питающей водозаборы. Эксплуатация подземных вод отражается на качестве и водности малых рек. На территории Московской области порядка 25% стока бассейна р. Протвы формируется за счет подземных вод, а модуль подземного стока составляет  $\sim 2$  л/с на  $\text{км}^2$ . Расчеты показывают, что больше половины откачиваемых

подземных вод составляют фильтрующиеся речные воды, а сработка емкостных запасов подземных вод составляет <20%.

На некоторых водозаборах г. Обнинска инверсионный проток из реки дает восполнение до 90% запасов вод. Такой баланс предъявляет особые требования к качеству поверхностных вод в местах их фильтрации в глубокие водоносные горизонты. Существование механизма восполнения сработанных запасов водоносного горизонта за счет речной воды объясняет загрязнение вод Центрального, Самсоновского и Вашутинского водозаборов тритием, источник которого – могильник радиоактивных отходов (промзона ФЭИ) – расположен от водозаборов ниже по течению реки на расстоянии 2,5–3 км. На рис. 2 изображены графики осадков и стока в бассейне р. Протвы по данным метеорологов и характеристика стоков по генезису антропогенных загрязнений.

В зимний период идет накопление материала воздушных выбросов предприятий в снеговом покрове, а речной сток содержит коммунально-производственные сточные воды. В период весеннего половодья идет сток накопившихся за зиму атмосферных выбросов, составляющих основной объем загрязнений талой воды. В летний период состав стока смешанный.

Сравнительный анализ объема выпадающих осадков и длительности их выпадения показал, что около половины годовых осадков выпадает летом за пятую часть годовой продолжительности. Зимой срок выпадения осадков составляет более 60% от годового, а выпавшие осадки составляют ~треть от их годового объема, в т.ч. в виде снега – 15–20%. Т.к. объем техногенных выбросов не зависит от погодных условий, то уровень очистки приземной атмосферы от трития и других глобальных радионуклидов зимой в 2,5 раза выше, чем летом. Выпавшие со снегом радионуклиды накапливаются на площади водосбора р. Протвы, а в период весеннего подъема уровня поступают в подземные водоносные горизонты. Добываемая на обнинских заборах вода является смесью подрусловой речной воды, паводковой снеговой и гравитационной воды из вышележащих горизонтов. На месторождениях соотношение снеговой, речной и гравитационной воды будет разным. Уровень трития и вредных веществ в воде может меняться по метеопричинам, из-за режима реки, глубины промерзания почвы, режима функционирования радиоактивных опасных отходов. В паводок уровень трития на обнинских водозаборах возрастает, а уровень концентрации загрязняющих веществ, снижается. На рис. 3 и 4 показаны графики сезонной мутности воды р. Протвы и обнинских водозаборов. При анализе зависимости высоты подъема воды в окско-тарусском горизонте в период весеннего половодья в зависимости от расстояния водозабора до поймы реки оказалось, что эта зависимость не линейная и приближается к таковой только в зоне 0–2,5 км

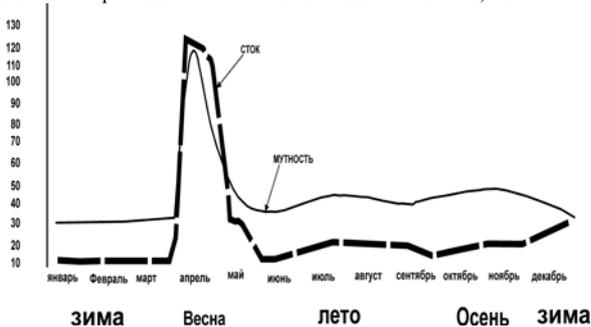


Рис. 3. Графики мутности (мг/л) и величины стока (мм) р. Протвы

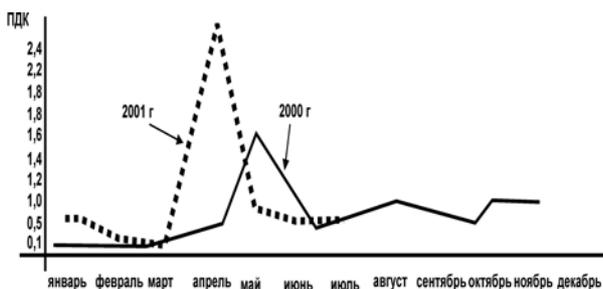


Рис. 4. Графики мутности подземных вод Вашутинского водозабора

На восполнение горизонтов влияют структурные особенности водовмещающей толщи (рис. 5).

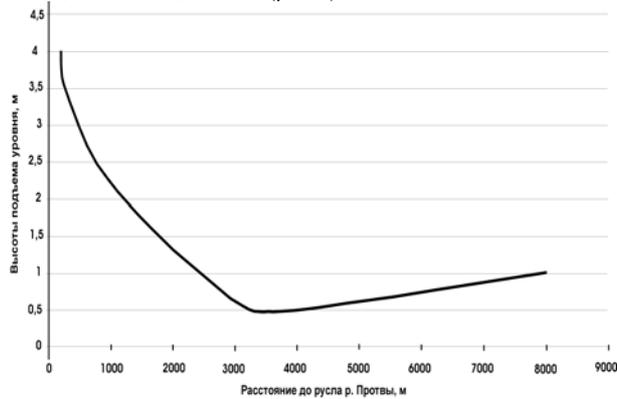


Рис. 5. Зависимость высоты подъема уровня воды в окско-тарусском водоносном горизонте от расстояния до поймы р. Протвы

Более сильное загрязнение подземных вод имеется на водозаборах, расположенных выше по течению р. Протвы от г. Обнинска ближе к центру пьезометрической депрессии: Балабановском, Ермолинском, Ватутинском, Самсоновском, Центральном. Качество воды на водозаборах, расположенных ниже города (Добринские, Карповский), лучше. Подземные воды верхней зоны соответствуют нормативам качества питьевой воды по стабильным элементам, за исключением ряда участков по железу, марганцу, стронцию общему, фтору, барию, общей жесткости и др. Железо – в концентрациях до 5–8 мг/л (в среднем 2–3 мг/л). Повышенные содержания марганца, но в пределах допустимых отклонений наблюдаются часто, а в превышающих нормативы концентрациях – только в ряде скважин. Аномалии стронция и фтора приурочены к излучине р. Протвы в районе г. Балабаново, п. Балабаново-1, Ермолино, Вашутино. Здесь в ряде скважин отмечено устойчивое превышение ПДК по стронцию в 2–4 раза. Последнее связано с неотектонической структурой участка, расположенного на пересечении широтной и меридиональной разрывных зон, что дало повышенную проницаемость водовмещающих и водоупорных горизонтов, наличие в карбонатных породах минералов, содержащих стронций. Содержание стронция в подземных водах Боровского района равно 15–28 мг/л при допустимом 7 мг/л. В 1999–2000 гг. в количествах, превышающих ПДК, стронций обнаружен в ряде скважин на водозаборах: Вашутинском (скв. 56, 63, 63-а, 65, 74, 77, 73, 79), Самсоновском, Белоусовском (скв. 6), Протвинском (скв. 4), с. Тростье.

По данным НПО «Центргеология», на севере Калужской области нет месторождений стронция, хотя широкое распространение здесь стронциеносных вод вполне вероятно, т.к. подземные воды характеризуются благоприятным для миграции стронция кальциево-гидрокарбонатным и кальциево-сульфатным составом и повышенной жесткостью. Наличие стронциевых руд на некоторой глубине не исключено, т.к. в сходных условиях Московской, Тульской и Смоленской областей таковые имеются. Содержание стронция в воде контролируется ее сульфатностью: при повышении сульфатности уровень стронция в воде снижается в связи с низкой растворимостью целестина. Гидрокарбонатные углекислые воды местами обогащены стронцием, т.к. Sr(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> растворяется лучше, чем Ca(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Поэтому гидрокарбонатные углекислые воды выщелачивают стронций из карбонатных пород. Благоприятные условия для миграции создаются и в хлоридных водах, т.к. в них нет осадителей стронция. Исходя из гипергенной геохимии стронция, антропогенная причина его повышенного уровня в водах способствует росту его растворимости.

Аномалия фтора в г. Балабаново отмечена почти в тех же границах, что и аномалия стронция. Фтор в превышающих ПДК концентрациях имеется на водозаборе Вашутино (в ~50% скважин) и в одиночных скважинах д. Тростье, г. Белоусово (рис. 6).

Наряду с аномально высокими концентрациями фтора в подземных водах окско-тарусского горизонта выявлены участки с дефицитом фтора. Оба выявленных участка с дефицитом фтора располагаются на удалении от крупных промышленных зон района. Речная вода бассейна р. Протвы и крупные стоки с очистных сооружений содержат фтор в количестве десятых долей

мг/л, поэтому едва ли могут быть источником аномалий. Артезианские воды зоны аэрации на фоновых участках тоже содержат фтор в пределах 0,5–0,6 мг/л. В районе аномалий преобладают процессы растворения фторсодержащих минералов из водомещающих карбонатных пород. Предел этого процесса связан с достижением произведения растворимости  $CaF_2$ . Поэтому в подземных водах кальций и фтор нередко являются антагонистами. В водах карбонатно-хвостовых отложений Московского артезианского бассейна имеются зоны, в которых фтор не насыщает воды (85–20%), и зоны, в которых вода насыщена фтором. В последнем случае наблюдается обратная зависимость между содержанием в водах кальция и фтора. На глубине 198–252 м имеется водоносный опуховско-хованский терригенно-карбонатный комплекс, содержащий слабо минерализованные магниевые-кальциевые воды с концентрацией бора 1,27 мг/л, фтора – 1,95 мг/л, стронция – 9 мг/л. На участках тектонических зон в пределах пьезометрической воронки происходит подток опуховско-хованской воды, нарушая равновесие фтора в породах вышележащих горизонтов.

В местах встречи фтороносных вод с гипсоносными и др. породами, богатыми кальцием, фтор может оседать на кальциевом барьере, возникает аномалия дефицита фтора. Исследования позволяют уточнить источники и процессы накопления в воде стронция и фтора. Дефицит фтора стимулирует развитие кариеса, тогда как избыток его способствует флюорозу костей.

Общее железо в подземных водах образует крупную площадную аномалию, охватывающую бассейн р. Протвы от г. Боровска до п. Протва, и локальные аномалии в округе г. Малоярославец и Белоусово (рис. 6). Концентрация железа в аномалиях окско-тарусского водоносного горизонта составляет от 1 до 10 и более ПДК. В этих же пробах воды наблюдаются повышенные концентрации элементов – спутников железа, марганца. Концентрации спутников железа обычно не превышают 1–2 ПДК.

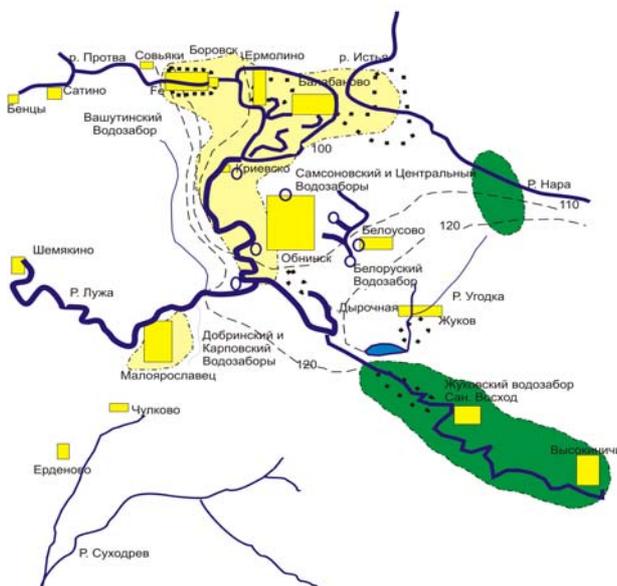


Рис. 6. Карта загрязнений подземных вод окско-тарусского водоносного горизонта: 1 – граница группового водозабора. 2–6 – границы участков с аномальной концентрацией в воде соответственно: 2 – трития, 3 – железа общего, 4 – фтора (дефицит), 5 – стронция и фтора (избыток), 6 – сульфат-иона. Пунктирными изолиниями показаны гидроизоэпезы уровня водоносного горизонта при эксплуатации

Среднее содержание железа в сухих остатках подземных вод окско-тарусского горизонта составляет 0,2 мг/л. Фон марганца в поверхностных водах равен 0,05 мг/л (при стандартном отклонении 0,3), однако накопление его в 40 крат выше. Такие высокие уровни железа и марганца в поверхностных водах говорят в пользу техногенной природы. В пользу этого говорит то, что максимальные концентрации железа в подземных водах наблюдаются исключительно вблизи промышленных центров

региона. Частично отклонение качества питьевой воды от нормативов по железу, фтору, стронцию и марганцу, по-видимому, объясняется нарушением режима эксплуатации водозаборов, из-за чего идет подток слабоминерализованных вод из нижележащих непромышленных водоносных горизонтов. Превышение ПДК хотя бы в одной пробе воды установлено для 18 компонентов: железа, стронция, марганца, фтора, фосфора, бария, кадмия, меди, нитратов, нитритов, аммония, бенз(а)пирена, трития, стронция-90, нефтепродуктов, а также органолептических (мутности, цветности) и бактериологических показателей. Наиболее часто аномальные содержания отмечаются на водозаборах гг. Обнинск, Балабаново, Боровск. По данным центров госсанэпиднадзора по Калужской области, только в 1999 г. выявлено превышение ПДК более чем в 300 пробах воды, в том числе в 40 пробах – в 10 раз и выше. Наиболее высокие отклонения от нормативов отмечены для железа, фтора, тяжелых металлов, органолептических и микробиологических показателей. На Вашутинском и Добринском водозаборах выявлено присутствие в водах трихлорэтана в количестве соответственно 0,31 и 0,19 мг/л. Загрязнение подземных вод тритием впервые было выявлено сотрудниками НПО «Тайфун» в родниках левобережья р. Протвы. Источником трития является новое хранилище радиоактивных отходов, где содержатся отработанные тритиевые мишени с очень высокой активностью этого нуклида. Концентрация трития в грунтовых водах вблизи могильника, по данным опробования наблюдательных скважин, достигает первых десятков тысяч Бк/л, что превышает величину  $УВ^{в\text{оа}} \text{ НРБ-99}$ , равную 7700 Бк/л.

Концентрация трития в водах ряда водозаборных скважин ближайшего к могильнику месторождения подземных вод Центрального составляет 34–620 Бк/л. В отдельных скважинах водозабора Самсоновский, расположенного в 2,5 км от могильников, содержание трития составляет порядка 200 Бк/л. В наиболее удаленном от могильников Вашутинском месторождении содержание трития составляет 5–13 Бк/л. Построенная по результатам анализа диаграмма зависимости концентрации трития от расстояния до могильника выявила логарифмическую закономерность распределения, характерную для природного рассеяния от точечного источника. Опробование водозаборов, расположенных ниже по течению реки от могильников радиоактивных отходов, показало присутствие трития в ряде скважин Добринского, Белоусовского и Протвинского водозаборов. На водозаборах, расположенных вблизи РАО, концентрация его растет, но амплитуда колебания концентрации в зависимости от расстояния до РАО ниже, чем от гидрологических сезонов (рис. 7).

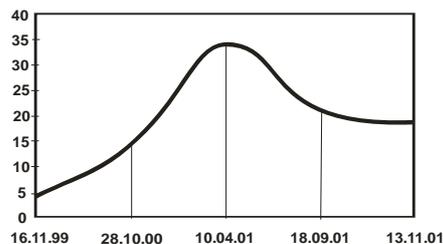


Рис. 7. Изменение среднего уровня концентрации трития в подземных водах обнинских водозаборов

В период весеннего половодья концентрация трития в подземных водах, по предварительным данным, возрастает в несколько раз. В ряде скважин присутствует  $^{90}\text{Sr}$ . Загрязнение подземных вод радионуклидами не представляет угрозы здоровью населения, т.к. концентрация их значительно ниже нормативов для питьевой воды. Но факт появления в воде радионуклидов обязывает усилить контроль радиоактивного состояния подземных вод и источников радионуклидов. На рис. 7 уровни накопления трития в воде даны в коэффициентах концентрации ( $КК = C_i/C_{\text{ф}}$ ), рассчитанных отдельно для измерений, выполненных в лабораториях ГНЦ РФ-ФЭИ и НПО «Тайфун», т.к. в аналитических данных для построения есть систематическое расхождение.

Обследование водозаборов бассейна р. Протвы выявило нарушения эксплуатации подземных вод, способствующие их непроизводительному истощению и загрязнению: отсутствие лицензий на водопользование; ряд водозаборов работает без разведанных запасов подземных вод; не ведется учет водопотребления; имеются неучтенные водозаборные скважины, пробу-

ренные без лицензий на водопользование; техническое состояние скважин не соответствует нормативам. Отмечается переток в скважинах грунтовых вод в подземные водоносные горизонты; аварийные и брошенные скважины не ликвидируются и не тампонируются; часто отсутствуют или захлапаны ЗСО I очереди, не соблюдаются зоны санитарной защиты II-III очереди; не ведется контроль качества воды и замеры уровней; часто за состояние водозаборов отвечают лица, технически не подготовленные для этой работы. Техническое состояние каждой 4-й скважины сельских водозаборов не соответствует нормативам.

В г. Обнинске контроль качества воды ведется ведомственными лабораториями, Центром ГСЭ с частотой 1 раз в месяц. Решением администрации для всех водозаборов г. Обнинска выделены зоны санитарной охраны, состоящие из трех поясов. Первый пояс ЗСО включает существующие и установившиеся в природе по периметру их ограждения площадки вокруг скважин. Верхняя граница второго пояса ЗСО установлена в 26 км от Вашутинского водозабора (с. Рыжково), нижняя – в створе Добринского водозабора (у д. Спас-Загорье). Боковые границы удалены от уреза реки на расстояние 0,5–1 км. Площадь пояса ЗСО составляет 53 км<sup>2</sup>. По геологическим критериям в эту зону следует включить всю площадь междуречья Протва – Городнянка (от водозабора г. Боровска и Ермолино до р. Лужи), где формируются основные запасы чистых подземных вод, поступающих на обнинские водозаборы. Тогда общая площадь ЗСО-II составит порядка 100 км<sup>2</sup>. Особенность геологического строения этой территории заключается в том, что ниже г. Боровска палеодолина р. Протвы разделяется на два рукава, один из которых вытянут вдоль современной поймы р. Протвы, другой – р. Городнянки. Междуречье Протвы и Городнянки имеет высокий уровень грунтовых вод, обилие мелких озер и болот, где идет естественная очистка атмосферных осадков. Раз стешевский водопор в пределах палеодолины размыт, очищенные грунтовые воды здесь инфильтруются прямо в окско-тарусский водоносный горизонт. Междуречье рек Протвы и Городнянки располагается на западном краю пьезометрической депрессии и обеспечивает приток подземных вод на обнинские водозаборы. Общие расчетные запасы формирующихся на этой территории вод составляют ~4 млн. м<sup>3</sup> в год. В связи со значимостью территории для водоснабжения городов Обнинск, Боровск, Ермолино надо определить для нее статус особо охраняемой территории (гидрогеологического заповедника). Третий пояс ЗСО установлен в 3–5 км от русла реки в обе стороны и имеет площадь 379 км<sup>2</sup>.

Непосредственно в районе г. Обнинска с целью повышения качества подземных вод, необходимо ликвидировать выпуски сточных вод спецочистки путем организации замкнутого цикла водообмена; ряд промышленных предприятий репрофилировать, а животноводческие фермы вывести из зоны незащищенных подземных вод; объявить территорию междуречья Городнянка – Протва зоной ограниченной хозяйственной деятельности, соответствующей уровню защиты ЗСО-II, т.к. на этом участке формируются запасы чистых подземных вод обнинских водозаборов; ликвидировать выпуски неочищенных стоков в пруды-отстойники р. Дырочной; завершить строительство очистных сооружений г. Обнинска и др. городов, обеспечивающих качественную очистку стоков; подготовить дополнительную сеть режимных наблюдательных скважин и новый регламент опробования с целью контроля дальнейшего распространения выявленных очагов загрязнения подземных вод тритием, стронцием-90, железом, фтором, стронцием общим, барием и другими элементами; разработать проект выноса в места хранения радиоактивных отходов (НПО «Радон») из могильников РАО ФЭИ и ФНИФХИ. Поскольку в обнинские хранилища РАО свозились отходы со всей европейской части России, вынос могильников является проблемой федерального значения; разработать проект обеспечения безопасного содержания отработавших ядерных реакторов на базе всеоюзного музейного комплекса атомной энергетики.

В результате эксплуатации водозаборов севера Калужской области и техногенного загрязнения окружающей среды выявлены объективные изменения гидродинамических и геохимических условий формирования подземных вод. Под влиянием техногенеза в бассейне р. Протвы возросла миграция многих элементов, увеличилось поступление в подземные воды органических веществ, способствующих образованию металлоорганических комплексов, в большинстве своем растворимых и весьма токсичных, увеличилось содержание в воде углекислоты, ухудшились

органолептические свойства воды, возросла ее агрессивность. Возросла общая площадь депрессионных воронок, скорость фильтрации и произошло перераспределение напоров подземных вод, что привело к нарушению естественной защищенности и ухудшению качества подземных вод.

Задачи по развитию геомиграционной модели водозаборов и прогнозированию изменения качества питьевых вод:

1. Изучить характер изменения качества воды р. Протвы на участке гг. Боровск – Жуков с оценкой объема и состава сбрасываемых сточных вод, гидрохимических и геохимических процессов, влияющих на качество воды, т.к. в окско-тарусском горизонте имеется поток, параллельный р. Протва и направленный против течения реки. Этот поток создаёт условия для переноса загрязнений из р. Протвы в депрессионную воронку Вашутинского, Самсоновского, Центрального и Добринского водозаборов.

2. Для уточнения техногенных источников загрязнения выполнить экологический аудит санитарных зон обнинских водозаборов, сводный расчет ПДС бассейна р. Протвы, разработать новый Проект ЗСО водозаборов г. Обнинска по требованиям СанПиН 2.1.4.027-95. Уточнить проект консервации Обнинской АЭС и др. отработавших реакторов для экологической безопасности долговременного хранения для окружающей среды.

3. Провести оценку критических объемов некондиционных малосолёных подземных вод, поступающих из нижележащих водоносных горизонтов в общем балансе вод обнинских водозаборов, которые могут привести (и приводят) к некондиционному ухудшению качества хозяйственно-питьевых вод. Опасность такого рода загрязнения подземных вод возрастает пропорционально росту депрессионной воронки Вашутинского водозабора.

4. Определить источники и условия природного геохимического загрязнения грунтовых и артезианских вод окско-тарусского водоносного горизонта, при которых возможно превышение критического уровня качества воды. Такого рода загрязнение подземных вод отмечено на Центральном, Самсоновском и части Вашутинского водозабора.

5. Оптимизировать сеть режимных скважин для организации гидрогеохимического мониторинга подземных вод, по результатам которого возможна корректировка графиков объектного мониторинга. Выполнить пересчет пресных ресурсов подземных вод средней части бассейна р. Протвы с учетом их качества.

6. На основе мониторинга и моделирования территории определить состав и основные параметры транспортировки загрязняющих веществ в подземные водоносные горизонты. В спектре загрязнений выделить вещества-индикаторы, пригодные для автоматизированного контроля интегрального уровня загрязнения подземных вод. Уточнить гидрогеологические и гидрогеохимические параметры и граничные условия, используемые при аналитических расчетах и моделировании.

7. Разработать проект компьютерного управления водоснабжением г. Обнинска на базе оценки качества подземных вод, геофильтрационной и геомиграционной модели территории; провести эколого-гигиеническую оценку воды и риска, связанного с влиянием состава питьевой воды на здоровье людей.

PROBLEMS OF THE UNDERGROUND POTABLE WATER QUALITY IN THE KALUGA REGION ON URBANIZED TERRITORIES AND MEASURES FOR ITS PURPOSEFUL UTILIZATION AND IMPROVEMENT

A.V. ERSHOV, I.I. SILIN

Summary

By an example of the urbanized territories of the north of the Kaluga area basic centers of pollution and exhaustion of underground waters are investigated. It is shown, that during water consumption stocks of underground waters decrease for 20 %. And in that area about half of annual quantity of the deposits which are filling up water resources, drops out in the summer, and the basic volume of the pollution which have collected for winter in a snow, gets in water in the spring. It is established, that underground waters in the investigated area basically correspond to specifications of quality of potable water on stable elements, except for iron, manganese, strontium, fluorine and the barium, raised concentration of which is connected with industrial pollution.

**Key words:** underground potable water

**Erшов Анатолий Васильевич** – кандидат биологических наук, доцент. Заслуженный врач РФ. Зам. главного врача ФГУ «Центр госсанэпиднадзора в Калужской области». Автор более 50 научных работ и одной монографии. Окончил Рязанский мединститут им. Ак. И.П. Павлова

**Силин Игорь Иванович** – кандидат геолого-минералогических наук. Окончил Новочеркасский политехнический институт и аспирантуру при ИМГРЭ. Автор 25 статей и одной монографии. Ведущий научный сотрудник Калужского филиала Всероссийского НИИ экономики минерального сырья и недропользования, член-корреспондент РЭА.

УДК616. 314-089-053

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ НЕОСЛОЖНЕННЫМ КАРИЕСОМ В ТЕРРИТОРИАЛЬНО РАСПРЕДЕЛЕННЫХ СИСТЕМАХ**

С.Н. ГОНТАРЕВ\*

**Введение.** Исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о высокой распространенности неосложненного кариеса (НК) у детей во многих странах мира [2–5]. В развивающихся странах заболеваемость кариесом увеличилась и особенно там, где дети употребляют больше продуктов, содержащих рафинированные углеводы. Обследование детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации показало высокую распространенность и интенсивность кариеса зубов [1].

**Цель работы** – изучение заболеваемости детей кариесом.

**Материал и методы.** Методом  $\chi^2$  исследовали статистику заболеваемости НК детей в Белгородской области в 2000–2003 гг.

Таблица 1

**Заболеваемость кариесом детей в районах Белгородской области в 2000-2003 гг. (на 100 000)**

Название района	Уровень кариеса	Ранговое место района
Алексеевский	127 088,9	5
Белгородский	75 734,6	12
Борисовский	164 604,1	1
Валуйский	44 126,8	19
Вейделеевский	39 720,1	21
Волоконовский	41 163,4	20
Губкинский	138 385,3	3
Грайвороновский	77 477,8	10
Ивнянский	61 502,2	15
Корочанский	153 494,7	2
Краснояржский	78 741,5	9
Красногвардейский	29 362,2	22
Красненский	59 455,1	17
Новооскольский	67 046,1	14
Прохоровский	60 866,6	16
Ракитянский	79 318,8	8
Ровеньской	10 400,6	23
Старооскольский	53 498,3	18
Чернянский	134 465,9	4
Шебекинский	70 467,8	13
Яковлевский	84 318,4	7
г. Белгород	76 254,4	11

**Результаты.** Частота стоматологической заболеваемости детского населения распределена неравномерно. Расчетное значение  $\chi^2$  при числе степеней свободы, равном 66, значительно превышает  $\chi^2$  табличное. Это свидетельствует о неправомерности нулевой гипотезы и наличии районов с высоким и низким уровнем стоматологической патологии среди детей. Территориальные образования с высокой и низкой частотой стоматологических заболеваний у детей имеют закономерности в географическом распределении. Уровень всей стоматологической заболеваемости среди детей и частота НК имеют максимальные показатели в Борисовском районе (табл. 1). Второе место, как и по стоматологической заболеваемости в целом, принадлежит Корочанскому

району. Расчетное значение  $\chi^2$ , составляющее 115,8, при числе степеней свободы 66 и табличном значении  $\chi^2$ , равном 84,8, превышает табличную величину и указывает на неравномерность распределения заболеваемости НК у детей по области.

В Ровеньском районе уровень заболеваемости детей НК является наиболее низким (табл.1). Низкие показатели заболеваемости кариесом, как и стоматологической заболеваемости, имеются в Красногвардейском и Вейделеевском районах ( $P < 0,001$ ).

Аналогичная закономерность сохраняется и для заболеваемости детей кариесом молочных зубов (табл.2, рис.2). Наиболее высокий уровень заболеваемости кариесом молочных зубов у детей зарегистрирован в Борисовском районе. Территорией с минимальной частотой заболеваемости детей кариесом молочных зубов и постоянных зубов является Ровеньской район. К районам с низким уровнем заболеваемости кариесом молочных зубов отнесены Красногвардейский, Вейделеевский и Волоконовский.

Таблица 2

**Частота заболеваемости кариесом молочных зубов в Белгородской области в 2000-2003 гг. (на 100 000)**

Название района	Уровень кариеса	Ранговое место района
Алексеевский	127 660,4	4
Белгородский	104 276,2	6
Борисовский	262 094,4	1
Валуйский	57 546,8	16
Вейделеевский	33 723,1	20
Волоконовский	28 357,6	21
Губкинский	149 338,9	3
Грайвороновский	76 334,0	13
Ивнянский	79 435,0	12
Корочанский	254 323,5	2
Краснояржский	56 171,1	17
Красногвардейский	23 238,1	22
Красненский	40 548,4	19
Новооскольский	71 453,2	14
Прохоровский	79 492,0	10
Ракитянский	101 911,7	7
Ровеньской	22 770,6	23
Старооскольский	48 701,5	18
Чернянский	99 153,0	8
Шебекинский	90 078,5	9
Яковлевский	64 251,3	15
г. Белгород	108 476,6	5
г. Старый Оскол	79 479,3	11

Таблица 3

**Заболеваемость кариесом постоянных зубов у детей Белгородской области в 2000-2003 гг. (на 100 000 детей)**

Название района	Уровень кариеса	Ранговое место района
Алексеевский	132 479,9	2
Белгородский	60 241,4	13
Борисовский	110 593,6	6
Валуйский	37 318,7	21
Вейделеевский	43 462,5	20
Волоконовский	48 369,2	19
Губкинский	132 145,0	3
Грайвороновский	78 649,2	9
Ивнянский	52 045,2	17
Корочанский	126 955,5	4
Краснояржский	90 085,4	8
Красногвардейский	32 495,9	22
Красненский	69 423,4	10
Новооскольский	64 711,1	12
Прохоровский	50 251,3	18
Ракитянский	66 696,1	11
Ровеньской	3 818,3	23
Старооскольский	55 943,2	16
Чернянский	152 877,7	1
Шебекинский	59 489,8	14
Яковлевский	95 861,1	7
г. Белгород	57 808,6	15
г. Старый Оскол	114 934,1	5

Геоинформационный анализ заболеваемости детей кариесом постоянных зубов на территориях Белгородской области

\* Курский государственный технический университет

показал, что наиболее неблагоприятным является Чернянский район. Высокий уровень заболеваемости кариесом постоянных зубов установлен в Алексеевском, Губкинском и Корочанском районах (табл. 3). Ранжирование территорий области по частоте кариеса постоянных зубов среди детей за тот же период изменилось. К прежним территориям с высоким уровнем стоматологической патологии добавился Алексеевский район, а Борисовский район из крайне неблагоприятных переместился на 6-ое место по частоте кариеса постоянных зубов на 100 000 детей.

Среди территорий с низким уровнем заболеваемости изменений по частоте кариеса постоянных зубов среди детей не произошло. Самый низкий показатель заболеваемости кариесом постоянных зубов установлен в Ровеньском районе. В Красногвардейском, Валуйском и Вейделеевском районах выявлен, как и ранее в отношении других стоматологических заболеваний, низкий уровень патологии кариеса постоянных зубов. Расчетное значение  $\chi^2$  (121,3) превышает  $\chi^2$  табл. (84,8) и доказывает неравномерность заболеваемости детей кариесом постоянных зубов.

**Заключение.** Выявленные закономерности в территориальном распределении заболеваемости детей НК позволяют осуществить перераспределение финансовых средств в области неблагоприятные районы для профилактической и лечебной работы. В неблагоприятном районе (Борисовском) проведено углубленное изучение причин высокой распространенности НК.

#### Литература

1. Анцинова К.К., Самойлова Г.А. // Мат-лы X и XI Всерос. научно-практ. конф. и труды VIII съезда стоматол. ассоц. – М., 2003. – С. 261–263.
2. Казакова Р.В., Алимский А.В. // Стоматол. – 2004. – Т. 83, №5. – С. 68–70.
3. Crossner C.G., Unell L. // Swed. Dent. J. – 1996. – Vol.20, №5. – P. 189–197.
4. Dye B.A. et al. // J. Am. Dent. Assoc. – 2004. – Vol. 135. – P. 55–66.
5. Rethman J. nts // J. Am. Dent. Assoc. – 2004. – Vol. 131. – P. 8–12.

УДК 616.314–089.29–633:612.017.1

#### КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ПЕРВИЧНОЙ И ПОВТОРНОЙ АДАПТАЦИИ К СЪЕМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

В. Р. ШАШМУРИНА, В. А. ПРАВДИВЦЕВ\*

**Введение.** Планирование и прогноз качества ортопедического лечения пациентов с дефектами зубных рядов зависит от многих причин, одной из которых является наличие или отсутствие у пациента опыта пользования протезами. Последнее выступает фактором, предопределяющим базовую активность физиологических механизмов внутри- и межсистемного порядка, значимо влияющих на динамику адаптации пациента к протезам. По [1], повторное протезирование предполагает облегчение адаптационных процессов. Ряд авторов показывает, что адаптация к ортопедическим конструкциям при повторном протезировании часто протекает также сложно, как при первичном протезировании [4, 7, 9]. Причины этого не совсем ясны.

**Цель работы** – изучение количественной динамики иммуноглобулинов слюны, коррелирующей с уровнем активности иммунной системы. Интересны объективные показатели иммунных реакций пациентов при адаптации к съемным протезам, учитывая, что активность иммунной системы отражает направленность системных адаптационных процессов организма [2].

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 32 лица обоего пола в возрасте 45–66 лет с дефектами зубных рядов 1 и 2 класса (Кеннеди) и генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Проведено лечение при помощи съемных частичных пластиночных неопирающихся протезов. 1-ю группу составили 18 лиц, которым протезы накладывались впервые, 2-ю

– 14 лиц после повторного ортопедического лечения. Замещение дефектов зубных рядов в 1-й группе проводили спустя 2 и более месяцев после удаления зубов. Для протезов применяли пластмассу «Фторакс». Замена старого протеза новым велась на принципе повторного протезирования [7]. Контролем служили 20 чел. в возрасте 45–65 лет с интактными зубными рядами, иммунологические показатели которых приняли как нормативные. Смешанную нестимулированную слюну собирали общепринятым способом до лечения и ежедневно в течение 30 дней после лечения [11]. У всех больных, не имевших клинических признаков дизадаптации, в слюне изучали концентрацию IgG, IgA, SIgA методом радиальной иммунодиффузии в геле [12].

**Результаты** изучения специфических факторов иммунитета в слюне до ортопедического лечения свидетельствуют о том, что у лиц, не пользовавшихся ранее съемными протезами, а также пользовавшихся ими, средняя концентрация IgG и IgA достоверно ниже, чем в контроле (53,6±1,5 мг/л, 70,4±1,1 мг/л против 79,3±2,1 мг/л, 86,6±2,3 мг/л соответственно,  $p<0,05$ ). Эти данные согласуются с литературными, хотя в [10] не анализируют результаты в зависимости от пользования протезами.

Концентрация IgA у лиц 2-й группы достоверно выше (80,0±1,6 мг/л), чем у пациентов 1-й (63,8±0,9 мг/л,  $p<0,001$ ), тогда как уровень IgG в обеих группах существенно не отличался. Исходное содержание SIgA у пациентов с дефектами зубных рядов, не замещенных и замещенных съемными протезами, значимо выше, чем в контроле (89,7±1,7 мг/л, 99,5±1,6 мг/л против 82,5±1,3 мг/л соответственно,  $p<0,05$ ). У лиц 2-й группы концентрация SIgA превышала показатель 1-й группы ( $p<0,001$ ).

Сравнительный анализ концентрации иммуноглобулинов в слюне после ортопедического лечения выявил ее достоверные изменения относительно исходного уровня. Уменьшались показатели IgG, IgA, SIgA в 1–2-е сутки пользования протезами. У лиц 2-й группы изменения оказались более выражены по сравнению с 1-й группой (на 31,6%, 46,5%, 29,0% против 11,9%, 17,2%, 13,7% соответственно,  $p<0,001$ ). В начальном периоде адаптации к новым протезам иммунная система пациентов, ранее пользовавшихся съемными протезами, демонстрирует явное угнетение процессов выработки иммуноглобулинов.

Затем в течение недели у всех прослеживалась тенденция к росту уровня IgG, IgA в слюне с последующим снижением. Уровень IgG у пациентов, протезируемых впервые, преобладал по сравнению с пациентами, протезируемыми повторно, что, очевидно, является следствием их первичного контакта с компонентами протезных материалов и возросшей вследствие этого антигенной нагрузкой. Уровень SIgA в обеих группах оставался на уровне первого дня, немного повышаясь к концу месяца при повторном протезировании и заметно снижаясь после первичного протезирования. К концу месяца показатели IgA, в 1-й и 2-й группах оказались ниже исходных на 25,9% и 22,0%, SIgA – на 29,6% и 16,4%, IgG – на 41,2% и 28,8% соответственно ( $p<0,05$ ) и уровня контроля ( $p<0,001$ ). Для стабилизации концентрации IgG надо больше времени, чем для иммуноглобулинов др. типов.

Полученные результаты свидетельствуют о незавершенности иммунологических реакций пациентов как минимум на протяжении 4-х недель после проведения ортопедического лечения. В пределах этого срока сохраняется тенденция к снижению активности иммунной системы пациентов, наиболее выраженная при первичном ортопедическом лечении.

**Заключение.** У лиц с дефектами зубных рядов, пользовавшихся и не пользовавшихся ранее съемными протезами, шло снижение уровня специфических факторов защиты в слюне, за исключением секреторного. Изменение соотношения иммуноглобулинов слюны связано с уменьшением долевого участия в их образовании пародонтального комплекса после удаления части зубов [3] и компенсирующим влиянием слюнных желез.

У пациентов, пользовавшихся ранее съемными протезами, исходные и определенные через месяц после наложения новых протезов значения показателей специфического иммунитета (IgA, SIgA) были выше, чем у пациентов с дефектами зубных рядов. Это связано с реакцией организма на длительное присутствие в полости рта протезного материала, вызывающего сенсбилизацию [8], а также рост количества и разнообразия микробов. В начальной фазе адаптации у пациентов, которым впервые накладывались протезы, происходили менее выраженные иммунологические сдвиги, чем при повторном протезировании. Это можно объяснить включением дополнительного комплекса компенса-

\* 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28 ГОУ ВПО «Смоленская госмедакадемия», каф. нормальной физиологии

торных механизмов, инициируемых специфическими эмоциональными реакциями этой категории больных [9], физиологическим проявлением которых является рост объема саливазии [5].

Дальнейшие изменения показателей иммунного статуса у пациентов после первичного и повторного протезирования обусловлены различиями их реактивности в ответ на нарушение микробиоценоза полости рта в связи с травматическим и токсико-аллергическим действием протезов. Об этом говорит увеличение в фазе приспособления к первичным протезам содержания IgG, являющегося участником фагоцитарных процессов в организме. Сложности биологических аспектов адаптации организма к повторным зубным протезам могут быть обусловлены сенсбилизацией организма, исходным нарушением микробиологического равновесия, специфическими эмоциональными реакциями. Кроме того, нельзя исключить негативной роли так называемого «системного структурного следа» [6] как производное воздействия на организм больного предыдущих протезных конструкций.

**Литература**

1. Бudyлина С.М., Дегтярев В.П. Физиология челюстно-лицевой области.– М.: Медицина, 2000.
2. Воложин А.И. *и др.* // Рос. стоматолог. ж.– 2004.– № 1.– С. 4–9.
3. Жяконис Й.М. Иммунологические аспекты гингивита и пародонтита: Автореф. дис. ... д-ра мед наук.– М., 1986.
4. Кондрашов В.А. / В кн.: Первый съезд стоматологов Туркменистана.– Ашхабад, 1986.– С.122–123.
5. Липасова Т.Б. *и др.* // Стоматол.– 1999.– № 2.– С. 42–43.
6. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика.– М.: Медицина, 1981.
7. Миняева В.А. // Заболевания чел.-лиц. системы и их профилактика. Тез. 1 съезда науч. общества стоматологов Эстонии.– Таллин, 9–10 дек. 1988.– С. 272–274.
8. Стрижаков В.А. Клинико-математическое обоснование применения эластичного пружинящего кламмера в съемных конструкциях зубных протезов.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Екатеринбург, 2003.– 25 с.
9. Танрыкулиев П. Клиника и протезирование больных с беззубыми челюстями.– Ашхабад: Магарыф.– 1988.– 256 с.
10. Телебоков Ю.Г. Сравнительная характеристика адаптационных процессов у пациентов к съемным пластиночным зубным протезам из разных акриловых пластмасс: Автореф. дис... канд. мед. наук.– М., 2001.– 27 с.
11. Шипкова Т.П. *и др.* Формирование групп сравнения при изучении секреторного и гуморального иммунитета в стоматологии: Метод реком-ции.– М.: ММСИ, 1990.– 12 с.
12. Mancini G. *et al.* // Immunochem.– 1965.– Vol.2, 3.– P.235.

УДК 616. 62-003.7; 616. 97

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

Н.М. АГАРКОВ, А.В. НОВИКОВ, Е.Б. НОВИКОВА\*

**Введение** Заболевания мочеполовой системы (МПС) относятся к числу болезней, для которых в последние годы характерен беспрецедентный рост распространенности [2, 3]. При этом увеличение уровня патологии происходит в условиях снижения качества жизни населения и экологического неблагополучия. Одновременно идет снижение обращаемости населения в ЛПУ по поводу острых заболеваний, из-за чего происходит хронизация процесса. Течение болезней МПС стало более тяжелым и длительным, возросло число осложнений, больные стали обращаться с запущенными и осложненными формами [1, 4].

**Цель работы** – изучение частоты заболеваний МПС среди взрослого населения Белгородской области и разработка лечебно-профилактических мероприятий по уменьшению осложнений.

**Материал и методы.** За период 1997–2004 гг. изучены данные об обращениях взрослого населения в ЛПУ (в связи с заболеваниями МПС) на базе методов системного анализа (кластерный, регрессионный, дисперсионный анализ, метод главных компонент). При лечении заболеваний МПС дополнительно использовали низкоинтенсивное лазерное излучение (НЛИ).

**Результаты исследования.** Установлен высокий уровень заболеваемости сальпингофоритом, составивший 1170 случаев

на 100 000 женщин. Второе ранговое место среди заболеваний МПС в эти годы занимает частота эрозии шейки матки – 806 случаев на 100 000 (P<0,001). Отметим уровень мужского бесплодия, который в 2,5 раза выше частоты женского (P<0,001).

При изучении распространенности болезней МПС максимальный уровень соответствует сальпингофориту (1730 случаев на 100 000 женщин) (P<0,001). Второе место принадлежит распространенности простатита (P<0,001). Его уровень достоверно отличается от распространенности других болезней МПС и составляет 1363 случая на 100 000 мужчин. Анализ межгруппового взаимодействия заболеваний при кластерном анализе выявил объединение заболеваемости эндометриозом с заболеваемостью болезнями МПС в целом в 1-й кластер при максимальном уровне интеграции 0,969. В образовании 2-го кластера участвует заболеваемость аднекситом, а 3-го кластера – заболеваемость мужским бесплодием. Методом главных компонент выделены 3 главные компоненты. На 1-ю главную компоненту приходится 58,8%, рост заболеваемости болезнями МПС обусловлена повышением уровня заболеваемости эндометриозом, аднекситом и мужским бесплодием. Для прогнозирования развития заболеваний МПС в зависимости от факторов риска предлагаем алгоритм (рис.) проведения диагностических и лечебных мероприятий.

При использовании НЛИ в комплексном лечении заболеваний МПС улучшение самочувствия наступило уже после 2–3 сеансов у 30% пациентов. Не изменилось состояние только у 10% больных. Средняя длительность лечения сократилась с 20,4 дня до 17,3 дня (P<0,001). Клинические, лабораторные и инструментальные исследования после лечения показали достоверное усиление клеточного иммунитета за счет Т-супрессоров. Имелось достоверное снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, что косвенно указывает на уменьшение локальных воспалительных реакций. Удельный вес полностью удовлетворенных лечением пациентов достоверно повысился, а удовлетворенных частично – снизился.

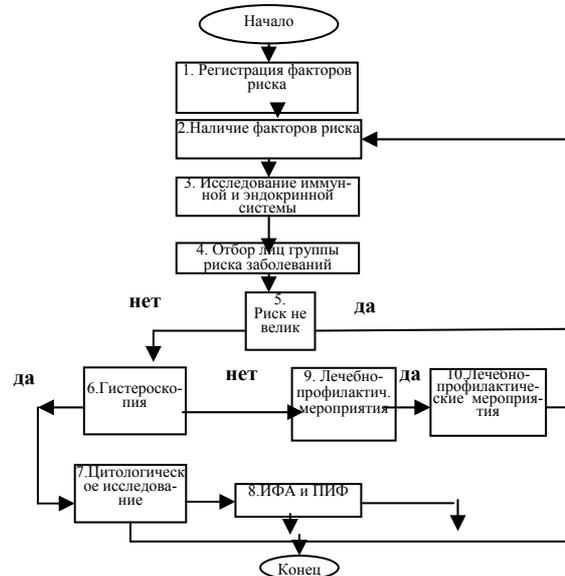


Рис. Алгоритм прогноза развития и профилактики заболеваний МПС

**Заключение.** Распространенность заболеваемости сальпингофоритом и простатитом говорит о необходимости дифференциации лечебно-профилактических мероприятий. Использование НЛИ при заболеваниях МПС позволяет улучшить результаты лечения. Предложенный алгоритм учитывает факторы риска и определяет последовательность диагностических методов.

**Литература**

1. Голубчиков В.А. *и др.* // Урология.– 2001.– №4.– С. 15–21.
2. Какорина Е.П. // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед.-ны.– 2000.– №2.– С. 12–15.
3. Максимова Г.М. // Пробл. Соц. гигиены, здравоохран. и истории мед.-ны.– 2000.– №5. С. 9–15.
4. Павлов Ю.П. // Рус. мед. ж.– 2001.– Т. 9, №2.– С.536–537

\* Курский государственный технический университет

Раздел V

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. ЛЕКЦИИ

УДК: 616.72 - 002.77 : 612.821.8 : 001.5

УТРЕННЯЯ СКОВАННОСТЬ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: РОЛЬ СЕНСОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ (ГИПОТЕЗА)

Е.А. УЛАНОВА\*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. Для постановки диагноза РА используются критерии ACR [2] табл.

Таблица

Диагностические критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (ACR), 1987г.

Критерий	Характеристика
1. Утренняя скованность	Скованность по утрам в области суставов или около суставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 часа
2. Артрит 3 или более суставов	Припухание или выпот в трёх суставах. Возможно поражение 14 суставов (с 2-х сторон): пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, суставов запястья, локтевых, голеностопных
3. Артрит суставов кистей	Припухлость, по крайней мере, одной из групп суставов: запястья, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых
4. Симметричный артрит	Сходное, без абсолютной симметрии, двустороннее поражение суставов (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых)
5. Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, локализующиеся чаще на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных областях
6. Ревматоидный фактор	Обнаружение повышенных титров ревматоидного фактора в сыворотке крови любым стандартизированным методом
7. Рентгенологические изменения, типичные для РА	Эрозии или околосуставной остеопороз, локализующийся в суставах кистей и стоп и наиболее выраженный в клинически поражённых суставах

Ведущим звеном патогенеза РА является аутоиммунный процесс (6 критерий ACR) с преимущественным поражением суставов (хронический эрозивный артрит, синовит, 2-4 и 7 критерии ACR) и системными проявлениями (5 критерий). По существующим представлениям, развитие утренней скованности при РА связывается с поражением суставов – синовитом. Роль изменений мышечной системы в постановке диагноза РА и возникновении утренней скованности практически нивелируется.

**Цель работы:** анализ функционирования мышечной системы с позиций сенсорной системы (передача нервных импульсов, их сенсорная переработка); оценка роли мышечной системы в развитии утренней скованности.

Факторы окружающей среды, действующие на организм (сенсорные стимулы), улавливаются сенсорными органами. Под их влиянием рецепторные клетки генерируют потенциалы, которые активируют афферентные нервные волокна. Импульсация многих афферентов проводится к сенсорным центрам в мозгу, где идет обработка информации. Сенсорный стимул часто ведет к

возникновению субъективного ощущения, которое человек на основании предшествующего опыта преобразует в осознаваемое восприятие. Иоганнес Мюллер 150 лет назад сформулировал закон «специфических сенсорных энергий»: характер ощущения определяется не стимулом, а раздражаемым сенсорным органом. Это один из важнейших законов субъективной сенсорной физиологии – науки, изучающей психологическими методами субъективное восприятие человека. С точки зрения объективной сенсорной физиологии, основанной на анализе физических и химических параметров работы сенсорных систем, специфичность органа определяется характером обработки возникающих в нём сигналов центральным отделами нервной системы.

Сенсорные органы делятся на три группы: стимулируемые окружающей средой экстерорецепторы; информация, поступающая от внутренних органов, регистрируется интерорецепторами; импульсы от органов, определяющих длину мышц, натяжение сухожилий, углы в суставах и другие параметры положения, движений тела воспринимаются проприорецепторами.

Понятие «проприоцепция» подразумевает глубокую чувствительность мышц и суставов, за которую ответственны мышечные веретёна. Потенциалы, генерирующиеся рецепторами (клетка или часть её мембраны), затем кодируются и передаются по афферентам в виде последовательных потенциалов действия. В рецепторах кожи, мышц рецепторные потенциалы возникают в окончаниях афферентов, которые либо свободно лежат в тканях, либо заключены в структуры типа «тельца» или мышечного веретена. Имеется 3 типа проприоцепции: чувства движения, позы и силы. Чувство движения – восприятие изменения положения сустава и скорости этого движения. Чувство силы – восприятие мышечного усилия, нужного для выполнения движения или поддержания позы, оценки веса предметов. Чувство позы – осознание углов между костями в суставах, положения частей тела.

Сознательное восприятие движения и положения суставов обусловлено одновременным действием механорецепторов: суставных и кожных рецепторов, мышечных веретён, сухожильных органов. С этим согласуется и то, что соматосенсорное ядро таламуса (вентро-базальный комплекс) и соматосенсорная кора S1 получают информацию от всех перечисленных выше типов.

Входя в спинной или головной мозг первичные афференты образуют синапсы со вторичными сенсорными нейронами. Аксоны последних идут вместе в виде сенсорных трактов к ядрам более высоких уровней. Обычно в каждой сенсорной системе такой восходящий путь проходит через ряд сенсорных центров. К высшим из них относят ядра таламуса и соответствующие им корковые проекционные зоны. Центральную переработку сигналов от периферических рецепторов рассматриваются на функциональных уровнях: афферентном, интегративном и эфферентном. Сенсорный путь состоит из последовательности синаптически связанных друг с другом центральных нейронов, поочередно возбуждаемых импульсацией соответствующих рецепторов. Совокупность нейронных соединений в пределах такого пути вместе с тормозными цепями образует сенсорную систему.

Общая субъективная сенсорная физиология различает 4 характеристики ощущений: интенсивность, качественный тип, временная длительность и пространственное местоположение. Во всех категориях ощущений: интеро-, экстеро- и проприоцепции присутствует и др. сенсорная модальность – боль. Ощущение боли обусловлено активацией дискретного набора нервных путей, начинающихся на периферии от сенсорных структур, реагирующих на болезненные стимулы, ноцицепторов. Ответы на болезненные стимулы передаются в центральную нервную систему (ЦНС) и вызывают сложное рефлекторное и мотивационно-аффективное поведение на различных уровнях, включая спинной мозг, ствол мозга и высшие мозговые центры. Вариабельность болевых реакций обусловлена числом и сложностью центральных управляющих процессов и разнообразием нейромедиатор-

\* Медицинский университет, г. Витебск

ных и нейромодулирующих веществ, которые принимают в этом участие. Ноцицептивные системы могут активироваться ноцицепторами кожи, суставов и рецепторами, находящимися в мышечных волокнах. Прояснению механизмов мышечной боли способствовали нейрофизиологические эксперименты. На основании подсчёта нервных волокон был сделан вывод о том, что основная популяция суставных афферентных волокон формируется довольно мелкими миелинизированными волокнами А-дельта и немиелинизированными С-волоками, причём болевые рецепторы суставов чаще принадлежат к тем афферентным волокнам, которые имеют свободные нервные окончания. Пассивные движения суставов позволяют провести классификацию мелких афферентных волокон суставов на 4 типа: реагирующие на безболезненные движения суставов; слабо активирующиеся безболезненными движениями, но сильно активирующиеся болезненными движениями; не реагирующими на безболезненные движения, но сильно активирующиеся болезненными стимулами; не активирующиеся ни при каких движениях суставов. Высказывалось предположение, что волокна, которые активируются при болезненных движениях, дают основной вклад в суставную боль [3]. Суставная боль наряду с мышечной болью и болью в сухожилиях, представляет собой разновидность глубокой боли. Болевые рецепторы подвергаются длительным патофизиологическим воздействиям со стороны своего микроокружения. Образование веществ, которые вызывают боль эндогенного происхождения, таких, как брадикинин, гистамин и простагландин  $E_2$ , может объяснять эти эффекты. Моноаминергические системы помимо контроля моторной рефлекторной активности также участвуют в интеграции ноцицептивной информации. Предполагается, что нейромедиатором в рецепторах боли, связанных с С-волоками (составляющими почти 90% болевых волокон), является субстанция Р. Сосудорасширяющее действие субстанции Р и, как следствие, повышение проницаемости капилляров приводит к экстравазации плазмы и усиливает местный кровоток, что характерно для реакции воспаления. Обстоятельство, что субстанция Р и другие нейропептиды имеются в дистальных окончаниях сенсорных нервов в суставах, привело Левина и сотрудников к гипотезе о роли пептидов в патофизиологии РА: билатеральная симметрия, сопровождающая процессы воспаления при артрите, м.б. объяснена симметричной иннервацией суставов сенсорными и симпатическими нервами [4].

Боль включает ряд компонентов: сенсорный, аффективный (эмоциональный), вегетативный и двигательный [5]. Обычно все компоненты боли возникают вместе, имея разную степень выраженности. Однако их центральные проводящие пути местами совершенно обособлены и связаны с различными частями нервной системы. Сенсорная информация и двигательная активность тесно взаимосвязаны, т.к. для правильного выполнения движений необходимо, чтобы ко всем отвечающим за это структурам в каждый момент времени поступала с периферии информация о положении тела и о ходе реализации программ движения. Побуждения к действию и стратегия движения формируются в подкорковых мотивационных областях и ассоциативной коре, затем преобразуются в программы движения, которые передаются в спинной мозг, а отсюда для реализации, к скелетным мышцам.

Рецепторами двигательных систем являются мышечные веретёна и сухожильные органы. Мышечные веретёна регистрируют длину мышцы, а сухожильные органы – её натяжение. У каждой мышцы есть две регуляторные системы обратной связи: регуляция длины с мышечными веретёнами в качестве рецепторов и регуляции напряжения, с рецепторами сухожильными органами. Основная сенсорная иннервация мышечных рецепторов растяжения обеспечивается афферентными волокнами. Многим (хотя и не всем) веретёнам свойственна также вторичная сенсорная иннервация. Наряду с сенсорной мышечные волокна располагают афферентной (двигательной) иннервацией. За исключением моносинаптического рефлекса растяжения все рефлекторные дуги являются полисинаптическими. Нервная регуляция работы скелетных мышц ведётся двигательными центрами ЦНС. Общепринятой является гипотеза, по которой движения регулируются программами, а не рефлексами, т.е. существует программная организация ЦНС. Ходьба, так же как и дыхание, является примером врождённых программ, к которым могут добавляться приобретённые.

Существуют анатомические данные об обширных связях между двигательной корой и соседней (расположенной каудаль-

нее) соматосенсорной областью. Многие физиологические эксперименты подтвердили, что нейроны двигательной коры получают сенсорные сигналы, поэтому используется общий термин «сенсомоторная кора» [6]. В физиологических условиях существует тесное взаимодействие трёх систем: сенсорной, болевой и двигательной. С позиций этого взаимодействия целесообразно рассмотреть критериальный признак ревматоидного артрита (РА) – утреннюю скованность. Утренняя скованность, также как и боль – основные проявления РА. С ростом активности заболевания длительность утренней скованности растёт. Существуют общие методические подходы к исследованию боли и утренней скованности. Боль может быть оценена рядом инструментов, имеющих как субъективную (визуальная аналоговая шкала – ВАШ; опросник «Болевой анкеты Магилла»; вербальная характеристика), так и объективную (алгезиметрия, определение порога болевого ощущения, методом стандартизированной нагрузки) значимость [7]. Чувство утренней скованности и боли имеют анатомическую локализацию и чаще связываются с воспалёнными суставами, мышцами. Человека беспокоит боль и утренняя скованность, и он обращается к врачу. Обычно врач уточняет интенсивность утренней скованности и боли, выявляет факторы, оказывающие влияние на их возникновение. Но врачи, как правило, не интересуются ощущениями, которыми сопровождается у больных появление утренней скованности. Это связано с тем, что больному порой трудно самому разобраться в своих ощущениях, описать первые эпизоды утренней скованности, дать им полную характеристику. Мы можем описывать только те ощущения, которые пережили и опытом осознания которых уже обладаем [8]. Проблему уточнения характера утренней скованности можно разрешить лишь с помощью общения между врачом и его пациентом.

В клинической ревматологии большой акцент делается на то, что утренняя скованность снижает физическую активность (вплоть до трудностей с личной гигиеной), имеет выраженную эмоциональную окраску, оказывает выраженное влияние на качество жизни, определяет степень общей воспалительной активности, входит в критерии ремиссии заболевания.

По чувству скованности, как наиболее частому ощущению пациентов РА, назван один из критериев Американской Коллегии Ревматологов для постановки диагноза – «утренняя скованность». Чувство скованности вызывает и дистресс. Язык, который используется для описания, уступает по своей выразительности тому, что можно наблюдать в ревматологической практике при констатации суставных и мышечных поражений. Есть объективные трудности в стандартизации языка для описания утренней скованности и боли, в исследовании механизмов утренней скованности. Афферентные механизмы, ответственные за возникновение утренней скованности, достаточно сложны. Утренняя скованность включает в себя несколько чётко очерченных чувств: одеревенелости суставов, напряжения, негнущихся пальцев (сенсорный компонент). Эти многообразные проявления утренней скованности могут иметь разное патофизиологическое происхождение. Утренняя скованность может сопровождаться страхом, паникой, тревогой (аффективный компонент) [7] и болевыми ощущениями. Эти психоэмоциональные изменения повышают чувственное восприятие утренней скованности вне зависимости от основного заболевания. Для этой категории больных характерно развитие тревожно-депрессивного состояния. Утренняя скованность имеет центральный и периферический вегетативный механизм формирования (вегетативный компонент). Кластерный анализ показателя возбудимости мышц кистей (*mm. interossei dorsalis*) пациентов РА в период утренней скованности характеризуется отсутствием сокращений мышц кистей на токи малой силы и частоты (двигательный компонент) [9]. Анализ функционирования мышечной системы с позиций сенсорной системы, результатом деятельности которой является формирование субъективного восприятия человека, позволяет сформулировать гипотезу о роли сенсорной системы в патофизиологии утренней скованности при РА. Предложенная гипотеза рассматривает основной дифференциально-диагностический признак ревматоидного артрита – утреннюю скованность – как сенсорную модальность (ощущение), слагающуюся из ряда компонентов: сенсорного, аффективного (эмоционального), вегетативного и двигательного. Анализ сенсорных механизмов развития ревматоидного артрита в будущем позволит определить перспективы диагностики и лечения данной патологии.

Литература

1. Harris E.D. // N. Eng. J. Med.– 1990.– Vol. 322.– P. 1277.
2. Arnett F.C. et al. // Arth. Rheum.– 1988.– Vol. 31.– P. 315.
3. Феликс Д. и др. // Сандоз Ревю.– 1992.– № 1.– С. 45–50.
4. Levine J.D. et al. // J. Rheumatol.– 1985.– № 12.– P. 406.
5. Шмидт Р. /В кн.: Физиология человека.– 1996.– Т.2.– М.: Мир.– С. 222–234.
6. Циммерман М. // В кн.: Шмидт Р. (ред). Физиология человека.– Т.2.– М: Мир, 1996.– С. 197–221.
7. Уланова Е.А. Суставной и мышечный синдромы ревматоидного артрита: клинико-физиологические особенности вегетативных и болевых нарушений, диагностика и лечение: Автореф. дис... д.м.н.– М, 2002.– С. 43.
8. Чучалин А.Г. // Пульмонология.– 2004.– № 5.– С. 6–16.
9. Уланова Е.А., Григорьев И.В. // Тер. арх.– 2004.– № 6.

THE MORNING DIGITAL MOTION RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ROLE OF SENSORY MECHANISMS (HYPOTHESIS)

E.A. ULANOVA

Summary

For the first time the author examines muscular system from the point of sensory system, i.e. the system of nerve impulses transmission and sensory analysis of them. Afferent (sensory), integrative and efferent levels of central processing of signals, interconnection of sensory information with motor activity, pain in the morning are discussed. According to the hypothesis of the author, the morning digital motion, being a criterial sign of rheumatoid arthritis, is a sensory modality, that is composed of several components: sensory, affective (emotional), vegetative and motor ones.

**Key words:** rheumatoid arthritis, morning digital motion

УДК 616.153.495.2-07

МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ МОЧЕВИНЫ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ (обзор литературы II)

М.Ю. АНДРИАНОВА\*, О.В. КОРОТКОВА\*\*, М.В. ПАЛЮЛИНА\*, В.Л. ЭВЕНТОВ\*

Метод моделирования кинетики мочевины (МКМ) имеет ряд ступеней: накопление величин до- и постдиализных концентраций мочевины крови; оценка распределения мочевины в объеме (V), скорости образования мочевины (G) и катаболизма белка (PCR), остаточного почечного клиренса мочевины, адекватности лечения и состояния пациента; рекомендации.

**Основные понятия.** Метод МКМ [11] опирается на то, что тяжесть уремических повреждений определяется концентрациями «уремических токсинов», накапливающихся в жидкостях организма при уремии, и что мочевину используют в качестве маркера этих токсинов. Часто единственным лечением является сеанс гемодиализа (ГД), снижение концентрации в крови уремических метаболитов. Мочевина – вещество, накапливающееся при уремии, ее концентрацию измеряют при почечной недостаточности. Мочевина – маркер катаболизма белка, который в состоянии покоя отражает потребление белка с пищей (DPI). При обследовании лиц, участвующих в Национальном кооперативном диализном исследовании (НКДИ) обнаружена связь между уровнем в пище белка, фосфора (P) и калия (K) [13]: P (мг)=12,22×DPI (г)+96,85 (r=0,847); K (мг)=20,85×DPI (г)+301,03 (r=0,754).

**Кинетическая модель и ее обоснование.** Цель кинетической модели в том, чтобы вывести уравнение динамики концентрации мочевины с использованием параметров пациента и характеристик лечения [1–2, 4, 7–9, 14]. Мочевина распределяется в жидкой среде организма неравномерно. Жидкую среду, т.е. содержание воды в организме (ТВИ), можно принять за единое

пространство и назвать объемом распределения мочевины (V). G в пределах этого пространства считается постоянной и пропорциональной скорости катаболизма белка. Скорость удаления мочевины на ГД (KC) прямо пропорциональна концентрации мочевины (C). Коэффициент пропорциональности (K) равен сумме клиренса диализатора (Kd) и остаточного почечного клиренса мочевины (KRu) при диализе и собственно KRu в бездиализные периоды: изменение уровня мочевины в жидком пространстве организма: ΔC = G – KC. Математически это соответствует линейному дифференциальному уравнению 1-го порядка:

$$d(VC)/dt = G - KC$$

Если концентрация мочевины C(0) в нулевой момент времени (t = 0) известна, это уравнение для курса ГД решается так:

$$C(t) = [C(0) - G/(Kd + KRu)] \exp[-(Kd + KRu)t/V] + G/(Kd + KRu) \quad (11)$$

и для междиализного периода:

$$C(t) = [C(Td) - G/(Kd + KRu)] \exp[-(KRu)t/V] + G/KRu \quad (12)$$

C(0) и C(Td) означают до- и постдиализное содержание мочевины в крови. Оба уравнения верны для постоянного объема распределения, они не учитывают изменения объема жидкости в организме вследствие ультрафильтрации во время сеанса ГД или поступления жидкости в междиализные промежутки. Концентрационная кривая, выведенная из уравнений (11) и (12), описывается экспоненциальным падением во время сеанса ГД, за которым следует рост концентрации мочевины крови в междиализный период. Для пациента с анурией этот рост будет линейным, согласно упрощенному уравнению: C(t) = C(Td) + Gt/V (16), которое можно получить из уравнения (15) для KRu0. Междиализное разложение мочевины определяется (Kd + KRu) t/V, которую можно упростить до Kd t/V, т.к. KRu незначительно по сравнению с Kd, и им можно пренебречь. Если надо учесть изменения содержания воды при ультрафильтрации во время сеанса ГД и ее поступление в междиализные промежутки, то уравнение примет вид [10]:

$$C(t) = C(0) \left[ \left( V_0 + Bt \right) / V_0 \right]^{\frac{K+B}{B}} + \frac{G}{K+B} \left[ 1 - \left( 1 - Bt / V_0 \right) \right]^{\frac{K+B}{B}}, \quad (13)$$

где V является функцией времени (t) в виде: V = V0 + Bt и dV/dt = B (14).

Величина B считают постоянной как для интра- так и для междиализных интервалов, хотя ее значения для этих периодов неодинаковы. Во время диализа величина B эквивалентна скорости ультрафильтрации, и ее значения отрицательны; для междиализного периода они положительны. Величина K равна либо Kd + KRu (во время диализа), либо KRu (вне диализа). C(0) должно быть заменено в междиализные периоды на C(Td). Получив уравнения 11 и 12 и 14 и 15, их можно использовать для построения концентрационных кривых (когда известны параметры больного и характеристики лечения), или для разработки схемы лечения после определения целевых критериев, например, максимально допустимой додиализной концентрации мочевины крови. В последнем случае характеристики лечения можно менять. Параметрами являются: остаточный почечный клиренс мочевины (KRu), скорость образования мочевины (G), объем ее распределения (V). Эти показатели определяют в первую очередь.

Для определения KRu при наличии остаточной функции почек предлагаются рекомендации [6]. В пробе плазмы после диализа определяют концентрацию мочевины C(Td). Можно использовать упрощенную процедуру сбора мочи за 24 часа. Т.к. для расчетов необходимо среднее значение мочевины в плазме (C), следует рассчитать его значение в начале сбора мочи (Cрасч):

$$C_{расч} = C(Td) \Delta T / T_{межд} + C(0)_2 \Delta T / T_{межд} \quad (15)$$

$$C = (C_{расч} + C(0)_2) / 2 = [C(Td) \Delta T + C(0)_2 (2T_{межд} - \Delta T)] / 2T_{межд} \quad (16)$$

$$KRu = \frac{VuCu2T_{межд}}{[C(Td)\Delta T + C(0)_2(2T_{межд} - \Delta T)]\Delta T}$$

Наличие даже остаточной функции почки влияет на кинетику мочевины у диализного больного. Нужна частая и точная оценка KRu, т.к. этот показатель у всех снижается по-разному. Объем распределения мочевины V лучше всего рассчитывать, основываясь на снижении концентрации мочевины крови во время ГД при ее известном клиренсе [4–7]. G определяет наклон кривой, построенной в междиализные промежутки, и поэтому ее лучше определять по результатам измерения концентраций мочевины в междиализный период. Для t = Td (длительность сеанса диализа) уравнение 11 и 14 можно преобразовать по [5]:

\* Российский Научный Центр Хирургии РАМН. 11992, Москва, Абриковский пер., д.2, тел. 248-15-87  
 \*\* «Euro Aqua Drilb». 107053, Москва, ул. Большая Спасская, д.12, офис 109-110. тел. 937-89-66

$$V = (Kd + KRu)T \ln \left( \frac{C(0) \frac{1-G}{Kd + KRu} - 1}{C(Td) \frac{G}{Kd + KRu}} \right)^{-1} \quad (24)$$

Аналогично для  $t = T_{\text{межд}}$  (временной интервал между сеансами диализа) из уравнения 1215 можно вывести уравнение для определения  $G$ , основываясь на подъеме концентрации мочевины крови в междиализный период:

$$G = KRu [C(0)_2 \exp(KRuT_{\text{межд}}/V) - C(Td)] / [\exp(KRuT_{\text{межд}}/V) - 1] \quad (25)$$

Приближенное значение  $V$  используется в уравнениях 25 для расчета  $G$  в первом приближении. Оно используется в уравнении 24 для расчета следующего приближения  $V$ . Эта процедура повторяется до тех пор, пока не получится значимой разницы между двумя подсчетами. Обычно для достижения нужной точности требуется 4–5 повторных расчетов. Можно также использовать упрощенную процедуру определения  $V$  и  $G$ . Объем распределения мочевины  $V$  можно рассчитать достаточно точно по диаграмме: на оси абсцисс откладывается отношение концентраций мочевины плазмы после и до диализа  $C(Td)/C(0)$  с учетом очищенного объема  $KdTd$ . Диаграмма строится для  $PCR=1,0$  [5]. Еще более простой способ расчета  $V$  – использование формулы, учитывающей антропометрические данные вместо кинетики мочевины. Выявлена хорошая корреляция между величинами  $V$ , рассчитанными с использованием уравнений МКМ, и значениями  $V$ , рассчитанными по [15]: для женщин  $V = 2,447 - 0,09516 A + 0,1074 H + 0,3362 BW$  (28), для мужчин  $V = -2,097 + 0,1069 H + 0,2466 BW$  (29), где  $A$  – возраст (годы),  $BW$  – вес тела в кг и  $H$  – рост в см. Можно рассчитать  $G$  с меньшей точностью более простым способом, если междиализная  $C$  в крови возрастает линейно:

$$G = [C(0)_2 - C(Td)] / T_{\text{межд}} + KRu[C(0)_2 + C(Td)]/2 \quad (30)$$

Ошибка из-за использования этих упрощенных расчетов незначительно возрастает с увеличением  $KRu$  по мере отклонения концентрационной кривой от прямой линии. Все методы определения  $V$ , за исключением формулы *Watson* [15], имеют один общий недостаток – клиренс диализатора по мочеине следует измерять как можно точнее. Любая ошибка в расчете  $Kd$  может сильно повлиять на точность расчетов МКМ. Использование паспортных данных аппаратуры по клиренсу недопустимо. Изготовители обычно приводят значения, полученные *in vitro*, которые заметно выше истинных значений, регистрируемых во время диализа. Поэтому надо тщательно измерять  $Kd$  лучше в середине диализа.  $Kd$  можно рассчитать по стандартной артерио-венозной разнице между пробами:  $Kd = Q_k (C_{k_i} - C_{k_0})/C_{k_i}$ , где  $Q_k$  – скорость кровотока через диализатор,  $C_{k_i}$  и  $C_{k_0}$  – концентрации мочевины в крови на входе и выходе из диализатора. Процесс точного измерения  $Q_k$  (обычно воздушно-пузырьковым методом) затруднителен. В лабораториях обычно измеряется  $C$  в плазме, а не в цельной крови. Для повышения точности расчета  $Kd$  следует вносить поправки на показатель гематокрита и содержание белка в плазме. Более точные результаты можно получить при анализе проб смешанной крови и диализата по формуле:  $Kd = Qd C_{d_0}/C_{k_i}$ .  $Qd$  отражает скорость потока, которую можно легко измерить градуированным цилиндром, помещенным на выходе из диализатора;  $C_{d_0}$  – концентрация мочевины в оттекающем диализате. Отбор проб желателно проводить в середине диализа из-за снижения  $Kd$  на протяжении сеанса диализа.

Почти весь белковый азот, метаболизируемый организмом, превращается в шлаковый азот мочевины,  $G$  можно использовать для оценки  $PCR$ . В состоянии покоя она эквивалентна скорости поступления белка с пищей и применяется для мониторинга питания пациента. Результирующая катаболизма белка рассчитывается по уравнению [12] и [3], полученного для коррекции изменений неизбежной потери азота из-за разных размеров тела:  $PCR = 9,35 G + 0,294 V$ , где  $G$  выражается в мг/мин азота мочевины крови,  $V$  – в литрах,  $PCR$  – в г/день. Худощавое тело содержит 58 % воды, нормальная скорость катаболизма белка ( $pcr$ ) в г/день/кг веса:  $pcr = 5,423 G/V + 0,17$ . В системе  $SI$ , когда  $G$  – в ммоль мочевины/мин:  $pcr = 149,4 \times G/V + 0,17$ .

Методологически адекватность лечения ГД можно оценить по значениям  $G$  или  $pcr$  как характеристикам катаболизма. Концепция  $pcr$  дает преимущество при оценке состояния питания пациента или мониторинга азотного баланса. Кинетическое уравнение  $C = G/K$  трансформируется в более общую формулу:  $C_{\text{мочевины}} = pcr/\text{время диализа}$ . После расчета  $pcr$  пациента по значениям  $G$  и  $V$ , можно проводить оценку адекватности лечения.

Основным достижением МКМ является то, что метод характеризует  $C$  как результат взаимодействия скоростей ее образования и удаления. Поэтому для оценки статуса пациента и адекватности лечения ГД необходимы два параметра вместо одного – очищаемого объема в неделю, который используется в концепции индекса. В первой версии метода МКМ используются значения  $pcr$  и додиализная концентрация азота мочевины [5]. Классификация возможных состояний представлена в табл.

Таблица

Оценка адекватности лечения

Додиализная $C$ (ммоль/л)	$pcr$ , г/кг/день	Оценка адекватности лечения
< 28	$0,8 < pcr < 1,2$	Адекватное лечение
> 28	$> 1,2$	Усиленный катаболизм
< 28	< 0,8	Недостаточное питание
> 28	$0,8 < pcr < 1,2$	Недостаточный диализ

**Время достижения нужной концентрации мочевины крови ( $TAC$ )** при проведении сеанса ГД [20]. С учетом опыта Национального кооперативного диализного исследования был предложен безопасный предел  $TAC$  для адекватного лечения – около 18 ммоль/л мочевины. В то же время рекомендуемый диапазон значений  $pcr$  расширен до 0,8–1,4 г/кг/день. В этой модификации метода МКМ концепция  $KT/V$ , описываемая как «нормализованная диализная доза», представлена как результат высокой корреляции этого параметра и терапии. « $K$ » означает эффективный клиренс мочевины,  $T$  – время диализа.

Как первая, так и вторая версии МКМ требуют, чтобы значения  $C(0)$  или  $TAC$  находились ниже определенного уровня. Параметр  $KT/V$  также основывается непрямым образом на концентрации. Эквивалентность применения любой пары из трех решающих параметров ( $G$ ,  $PCR$  и  $C$ ) доказывается на практике. Желаемый процент снижения не зависит от додиализной  $C$  и  $V$ , но зависит от числа сеансов диализа в неделю, остаточной почечной функции и  $pcr$ . Эта концепция распространилась, т.к. она проста и требует минимального математического аппарата. Но применение этой концепции без понимания может вести к ненужным последствиям при разработке программы лечения, а ошибочные результаты могут дискредитировать любой метод [4, 6, 22]. Величина  $KdTd/V$  отражает качество лечения. Она определяет падение  $C$  в крови во время диализа, и поэтому единичную дозу диализа можно количественно выразить терминами  $KdTd/V$ . Имеется взаимосвязь значений  $pcr$  и додиализной  $C$  крови с параметром  $KT/V$ , используемым для оценки результатов. Обнаружено, что при низких значениях  $pcr$  необходимость диализа не прямо пропорциональна величине  $pcr$ , как предполагалось. Высокая потребность в диализе при  $pcr < 0,8$  указывает на наличие токсинов с низким молекулярным весом, которые следует удалять адекватной терапией. Оценка адекватности ГД по [5]:

1. Для  $pcr < 1,1$  г/кг/день безопасный предел для  $KT/V$  при применении трех сеансов ГД в неделю составляет  $KT/V \geq 1,0$ , а  $KT/V \geq 1,1 + 0,67 (pcr - 1,1)$  (31).
2. При применении двух сеансов ГД в неделю следует использовать модифицированную версию:  $KT/V \geq 1,8$ .
3. Так же как  $KT/V$  надо рассчитывать значения  $pcr$ , которые при адекватной терапии равны 0,8–1,4 г/кг/день.
4. Додиализные или средние уровни мочевины должны быть близки к значениям, указанным выше.

Для  $pcr > 1,1$  г/кг/день уремиическая интоксикация должна быть  $pcr$ -зависимой. Требование 4 является чрезмерным, поскольку соблюдение требований 1 и 2 полностью определяют необходимую диализную дозу.

Оценку адекватности диализной терапии лучше вести с применением диаграмм для 2 и 3 сеансов диализа в неделю. Для выявления «точки локализации» на графике необходимы две переменные. Можно рассчитать значение  $pcr$ , зная додиализную  $C$  крови и диализную дозу. Соответственно, зная додиализную  $C$  и значение  $pcr$ , можно определить на диаграмме необходимую для пациента диализную дозу. Для упрощения вместо  $TAC$  можно использовать додиализную  $C$  крови в середине недели.

Очищение крови от мочевины диализом идет с перерывами, остаточная почечная функция ( $KRu$ ) сохраняется постоянной, поэтому  $KRu$  также трансформируется в прерывистый эквивалент. Тогда его можно рассчитать с учетом того, что для среднего пациента каждый мл/мин остаточного почечного клиренса экви-

валентен 5,9 литрам – объему, очищаемому диализом 3 раза в неделю, или 10,1 литрам, если диализ применяется 2 раза в неделю. Общая нормализованная диализная доза включает в себя две составляющие – собственно диализную и остаточную функцию почек:  $KT/V = KdTd / V + E KRu/V$ , где  $E$  принимает одно из указанных выше значений в зависимости от числа диализов в неделю. Это надо учитывать, т.к. на диаграммах в качестве переменной используется общая диализная доза. Лучше всего нормализованную диализную дозу определять прямым расчетом из значений  $Kd$ ,  $Td$  и  $V$ , причем можно использовать любой метод определения  $Kd$  и  $Kd$ . Предложен ряд методов с простыми расчетами для оценки  $Kd$  [3, 5, 21] без измерения  $Kd$ , но использование меньшего числа исходных данных предполагает и меньшую точность результата. Компьютерное сравнение трех версий МКМ-оценки адекватности диализной процедуры ( $C(0)$  и  $pcr$ ,  $TAC$  и  $pcr$ ,  $KT/V$  и  $pcr$ ) не выявило существенных различий в значениях диализной дозы, нужной для адекватного лечения. Вариации результатов обусловлены наличием случайной ошибки измерения и отклонениями в режиме питания. При использовании одной из первых двух версий надо учитывать необходимость более высокой диализной дозы для пациентов с низкими значениями  $pcr$ , чем требовалась бы при использовании др. версий для поддержания додиализной или средней концентрации ниже желаемых величин.

**Программный гемодиализ.** Если известны параметры пациента, то параметры гемодиализа (число диализов в неделю –  $n$ , диализный клиренс –  $Kd$  и время диализа –  $Td$ ) можно менять любым путем для достижения желаемых результатов. Существует тесная взаимосвязь между критерием оценки, который называется «целевое требование», и программным лечением. Составлять программу диализа можно на основе любого из критериев с применением основных уравнений кинетики мочевины. Концепция  $KT/V$  применима только для стандартного ГД, проводимого 2 или 3 раза в неделю. Ее использование для индивидуализации лечения можно описать как последовательность шагов [5]: сделайте необходимые измерения для расчета индивидуальных значений  $KRu$ ,  $V$ ,  $G$  и  $pcr$ ; определите число сеансов ГД в неделю; найдите величину  $KT/V$  для индивидуального  $pcr$  пациента; затем – величину  $KdTd/V$ , основываясь на  $KT/V$  и известном значении  $KRu$ ; определите подходящий клиренс и выберите диализатор; рассчитайте значение  $Td$ . Т.к. метод МКМ не содержит указаний по выбору числа сеансов ГД в неделю ( $n$ ), это зависит от опыта лечащего врача. Для  $KRu > 2,5$  мл/мин и умеренных значений  $pcr$  достаточно проводить два сеанса ГД в неделю. Значения  $KT/V$  не должны быть меньше 1,0 при проведении 3 сеансов ГД в неделю, даже если значения  $pcr < 0,8$  г/кг/день (в этом случае более важно соблюдение диеты, чем снижение «диализной дозы»). Для значений  $pcr > 1,1$  г/кг/день соответственно более высокие значения  $KT/V$ . Рассчитанные значения  $KT/V$  корректируются с учетом величины  $KRu$ . Для 2 и 3 сеансов ГД в неделю:

$$n = 2 KdTd/V = KT/V - 10,1 KRu/V,$$

$$n = 3 KdTd/V = KT/V - 5,9 KRu/V.$$

Для лиц с хронической почечной недостаточностью в стабильном состоянии рекомендуется использование эмпирически установленного правила:  $Kd/V < 0,006 \text{ мин}^{-1}$  с учетом рассчитанных значений  $Kd/V$  и известных величин  $V$ .

Раз быстрое изменение осмолярности крови во время ГД оказывает нежелательное воздействие,  $Kd/V$  также может быть функцией додиализной концентрации низкомолекулярных веществ или длительности диализа. Значение может иметь начальная скорость изменения концентрации:  $dC/dt (t=0) = C(0)Kd/V$ . Безопасные пределы этого параметра в настоящее время только обсуждаются [1]. Для рассчитанного  $Kd$  диализатор надо подобрать с учетом того, что расчетный клиренс следует получать при удобных скоростях кровотока (200–300 мл/мин). Попытка достичь более высокого кровотока без диализных игл с низким сопротивлением (давление капли в игле – это функция внутреннего диаметра и длины иглы) может привести к избыточному отрицательному давлению в игле артериальной магистрали и выраженному гемолизу. Если диализный аппарат не ведет точный контроль скорости ультрафильтрации, то из-за высокого венозного давления ультрафильтрация непременно сильно возрастает. Выбранный клиренс должен находиться в районе плато характеристик диализного клиренса для выбранной скорости кровотока. В тех случаях, когда можно использовать только низкую скорость кровотока, надо учитывать скорость кровотока через волокна или слои диализатора для уменьшения риска

тромбообразования. Предпочтение отдается диализатору с низким коэффициентом ультрафильтрации (но с достаточно высоким для поддержания требуемой скорости ультрафильтрации) из-за большей точности работы систем

Для выбранного  $Kd$  время диализа  $Td$  находят из формулы:

$$Td = \frac{KT/V}{Kd/V}$$

Дальнейшее упрощение предложено [23] для прямого расчета необходимых скоростей потоков, исходя из выбранного  $Td$ :

$$n = 2 Q_K Td = 26 (BW - 10 KRu),$$

$$n = 3 Q_K Td = 14 (BW - 10 KRu),$$

где  $BW$  измеряется в  $Kd$ ,  $KRu$  и  $Q_K$  – в мл/мин и  $Td$  – в часах. Эта формула предполагает фиксированное отношение клиренса диализатора по мочеvine к скорости кровотока ( $Kd/Q_K = 0,7$ ), строгое соблюдение  $pcr$  не выше 1,1 г/кг/день и контроль ультрафильтрации при более низких значениях трансмембранного давления. Изложенная концепция  $KT/V$  удобна для индивидуализации лечения больных на ГД, но не совершенна. Из трех необходимых для определения схемы лечения параметров ( $n$ ,  $Kd$ ,  $Td$ ) два параметра следует выбирать эмпирически, и только последний рассчитывается из объективных данных.

**Недостатки и ограничения метода МКМ.** Используя МКМ [22, 18.] для очень короткого высокоэффективного диализа, следует обсуждать риск завышения значений  $pcr$ , который является производной от  $G$  и  $V$ . Если значение  $G$  завышено, а значение  $V$  – занижено, то  $pcr$  будет значительно завышена. Раз теория МКМ не объясняет эффект постдиализного роста  $C$ , завышенный расчетный уровень мочевины крови в междиализные промежутки приводит к завышению величины  $G$ . Ситуация с величиной  $V$  не столь ясна. Рассчитанная на основе двухточечной модели кинетики мочевины, кривая концентрация мочевины крови снижается быстрее в начале сеанса ГД, имеет общую точку с кривой снижения  $C$ , рассчитанной по уравнениям теории МКМ (в промежутке между 3-м и 4-м часом сеанса ГД – точка  $X$ ), а затем снижается медленнее. Это значит, что для сеанса ГД длительностью более 4-х часов, значения  $V$ , рассчитанные по методу МКМ, будут слегка завышены и уравновешены также завышенными величинами  $G$ , а соотношение  $G/V$  будет давать близкие к реальным значения  $pcr$ . Однако при длительности сеанса ГД менее 4 часов ( $Td < T_x$ ) значения  $V$  будут снижены, что в сочетании с завышенными  $G$  приведет к ложно-повышенным расчетным значениям  $pcr$ .

При использовании метода МКМ для расчета необходимого времени диализа следует обращать внимание на положение точки  $X$ , особенно при длительности сеанса ГД менее 4 часов. Положение точки  $X$  зависит от коэффициента межкомпарментного масспереноса (МТС), объема распределения мочевины и клиренса диализатора. По литературным данным, значения МТС для мочевины составляют от 15 до 60 л/час. Тогда рассчитанная  $pcr$  для «стандартного» пациента при длительности сеанса ГД менее 4 часов будет превышать истинное значение  $pcr$  более чем на 20%. Проблемы определения реального значения клиренса диализатора привели к развитию подхода, известного как «прямое количественное определение диализа». С его помощью можно рассчитать средний эффективный клиренс диализатора на основе измерения концентрации мочевины в ДР, который собирается на протяжении всего сеанса ГД. Для этого используется сепаратор, который помогает избежать накопления большого объема ДР.

Каждая из трех версий МКМ использует один из критериев: 1 версия –  $C(0) < 28$  ммоль/л; 2 версия –  $TAC < 18$  ммоль/л; 3 версия –  $KT/V > 1$ . Поэтому из уравнений МКМ можно рассчитать только одну переменную. Эмпирическим путем также были выведены для расчетов правила:  $Kd/V < 0,006$  и использование  $n=2$  для  $KRu > 2,5$  мл/мин. Полезнее использовать  $KT/V$ -версию МКМ. Периодическое использование ГД для лечения способствует циклической флуктуации химического состава жидкостей организма [15, 16], что не физиологично. Поэтому оценку эффективности ГД-терапии с помощью МКМ не надо рассматривать, как теоретические «упражнения» только при использовании стандартной методики проведения 2-х или 3-х сеансов ГД в неделю.

**Побочные эффекты применения метода МКМ.** Прямой и явной пользой при использовании метода МКМ является возможность оценки эффективности ГД и разработка индивидуальной схемы лечения пациента. Одним из побочных эффектов применения МКМ является определение недостатков в техническом оснащении процедуры ГД. Это достигается оценкой слу-

чайных ошибочных результатов. Основой концепции МКМ является измерение до- и постдиализных уровней мочевины крови и определение клиренса мочевины.  $V$  и  $G$  являются исходными параметрами для определения  $PCR$ , который является ключевым параметром оценки адекватности лечения и назначения дозы диализа. Самой частой причиной ошибочного определения клиренса диализатора являются нереально высокие расчетные значения объема циркулирующей жидкости, которые достигают величин даже больше общего веса тела. Это случается, когда значение  $Kd$  превышает реальный эффективный клиренс, используемый для расчета  $V$ . Имеются три возможных причины завышения значений  $V$ , зависящие от метода оценки  $Kd$ : клиренс вообще не измеряется, и вместо него используют заводские характеристики диализатора (такие рекомендации существовали на заре применения метода МКМ для ГД). Обычно эти данные, полученные *in vitro* свыше 20% превышают величины *in vivo*. Измеряются уровни мочевины до и после диализатора для расчета его клиренса в соответствии с (31), но величину скорости кровотока регистрирует счетчик кровяного насоса. Ошибочные величины  $V$  указывают, что диализ был начат с низким  $Q_B$  (недостаточная производительность кровяного насоса или неправильная настройка), или имелась рециркуляция в фистуле. Первую из этих причин устраняют путем определения клиренса по (31) для значений крови и диализатора. Наиболее сложным является случай ошибочной величины  $V$ , рассчитанной из правильно измеренных значений клиренса, включая точное измерение потока. Остается только одно объяснение – рециркуляция в фистуле. Надо проверить состояние фистулы и правильность канюляции, а также контрольные параметры диализатора [18].

Для предотвращения больших ошибок при расчете  $V$ , в знаменателе уравнений 31 или 32 для клиренса используют  $C$  в крови, а не в экстракорпоральной цепи. Отбор проб крови для измерения концентрации  $C$  проводят либо из той руки пациента, в которой не стоит фистула, либо снизив скорость работы кровяного насоса перед взятием крови из артериальной магистрали.

Метод МКМ широко применяется в медицине, без него вряд ли осуществим расчет общего объема обмениваемой жидкости для сеанса гемодиализа, для обеспечения адекватной эффективности ГД по удалению токсических метаболитов типа средних молекул. Моделирование кинетики также помогает лучше понять общую систему «пациент – лечение». Самый важным достижением метода МКМ является выявление обратной связи между качеством лечения и скоростью потока жидкости, клиренсом диализатора и питанием пациента, учет которой должен приводить к оптимизации лечения [2, 24].

### Литература

1. Земченков А.Ю. // Нефрол. и диализ.– 2001.– № 1.– С. 4.
2. Стецюк Е.А. // Современный гемодиализ.– М.: МИА, 1998.
3. Barth R.H. // Nephron.– 1988.– Vol. 5.– P. 191–195.
4. Chertow G.M. et al. // Kidney Int.– 1992.– Vol. 41.– P. 1286–1291.
5. Cogan M.R. Introduction to dialysis.– New-York, 1986.
6. Daugirdas J.T. Handbook of Dialysis.– Boston, 1988.
7. Daugirdas J.T. // Contemporary Dialysis & Nephrology.– 1989.– № 2.– P. 23–27.
8. Daugirdas J.T. // J Am Soc Nephrol.– 1993.– Vol. 4.– P. 1205–1213.
9. Daugirdas J.T., Schnedits D. // ASAIO J.– 1995.– Vol. 41.– P. 719–724.
10. Ellis P. et al. // Dial Transpl.– 1982.– № 1.– P. 42–48.
11. Farrell P.C. // Uremia therapy.– Berlin/Heidelberg, 1987.
12. Gotch F.A., Sargent J.A. // Kidney Int.– 1985.– Vol. 28.– P. 526–534.
13. Gotch F.A. et al. // Am J Kidney Dis.– 1997.– Vol. 30.– P. 1–15.
14. Jindal K.K. et al. // Trans. Am. Soc. Artif. Org.– 1987.– Vol. 33.– P. 287–289.
15. Keshaviah P.R., Star R.A. // Semin Dial.– 1994.– Vol. 17.– P. 85–90.
16. Kjellstrand C.M. et al. // Kidney Int.– 1975.– Suppl. 2.– P. 30–34.
17. Lowrie E.G. et al. // An J Kidney Dis.– 1998.– Vol. 32.– P. 16–32.
18. Lowrie E.G. // Semin Dial.– 1999.– Vol. 12.– P. 16–32.
19. Santoro A. et al. // Nephrol Dial Transplant.– 1996.– Vol. 11.– P. 1084–1092.
20. Sargent J.A. // Kidney Int.– 1983.– Vol. 23.– P. 19–25.

21. Stemby J. // J Am Soc Nephrol.– 1998.– Vol. 9.– P. 2118–2123.
22. Depner T.A., Daugirdas J.T. // J Am Soc Nephrol.– 1996.– Vol. 7.– P. 780–785.
23. Frankfield D.L. et al. // Am J Kidney Dis.– 1999.– Vol. 33.– P. 584–591.
24. Watson P.E. et al. // Am J Clin Nutr.– 1980.– Vol. 33.– P. 27–29.

### UREA KINETICS MODELLING ON HEMODIALYSIS. LITERATURE REVIEW II.

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

### КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЫЩЕННОСТИ НЕРВАМИ И КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ АНАТОМИЧЕСКИХ (АКУПУНКТУРНЫХ) ЗОН УШНОЙ РАКОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА

В.А. ИВАНОВ\*, Е.А. ЯКОВЛЕВА\*\*

**Введение.** Работа выполнена, учитывая запросы современной акупунктуры, основанной на нервно-рефлекторной концепции механизма действия иглоукалывания, а также в связи с отсутствием в литературе каких-либо сведений о количественном анализе нервных элементов в коже ушной раковины.

**Материал и методы исследования.** Используя нейрогистологические и математические методы исследования, выявлена насыщенность нервами всех анатомических зон ушной раковины человека. Количественные и качественные показатели акупунктурных зон ушной раковины человека обрабатывались статистически на ЭВМ. Для объективизации данных проводился абсолютный подсчет нервных элементов в 24 анатомических зонах ушной раковины человека в условной единице объема субстрата кожи уха (0,5 мм<sup>3</sup>). Анализ подвергались 6 признаков зон ушной раковины (АТ) в анатомической зоне;  $X_2$  – средняя величина концентрации нервных элементов в единице объема зоны;  $X_3$  – важность зоны в акупунктуре (общее число показаний);  $X_4$  – средняя величина концентрации одиночных нервных волокон в единице объема зоны;  $X_5$  – средняя величина концентрации тонких нервных пучков в единице объема зоны;  $X_6$  – средняя величина концентрации средних и толстых нервных пучков в единице объема зоны. Для улучшения углубленной взаимосвязи между количественными показателями, характеризующими анатомические зоны ушной раковины, применялся математический аппарат.

Линейная взаимосвязь признаков определялась методами корреляционного и множественного регрессивного анализа [6, 5, 11, 3]. Выявление нелинейных связей признаков между собой велось методом группового учета аргументов [5], объективная кластеризация анатомических зон ушной раковины человека – методом метрического нефункционального преобразования многомерного признакового пространства в двумерное и регистрации аналогов зон в виде точек на декартовой плоскости [1].

**Результаты исследований.** Средние величины концентрации нервных элементов в различных анатомических зонах наружной поверхности ушной раковины человека представлены на рис. 1. Зоны имеют неодинаковую насыщенность нервами в единице объема кожи. Число нервных элементов в выпуклостях раковины равно 16,38, что достоверно меньше по сравнению с числом нервов в вогнутостях наружного уха. Количество средних и толстых нервных пучков в выпуклостях по сравнению с величиной тонких нервных пучков и одиночных нервных волокон

\* Курский государственный университет

\*\* Курский медицинский государственный университет

меньше. Средняя величина концентрации нервных элементов во впадинах больше – 21,8. В зонах треугольной ямки и раковины преобладают средние и толстые нервные пучки над тонкими нервными пучками и одиночными нервными волокнами. В зоне ладьи больше тонких нервных пучков.

В зоне ножки завитка, т.е. выпуклости ушной раковины, средняя величина концентрации нервных элементов составляет 32,66, а в одном случае эта величина была равна 41,3. Минимальная насыщенность нервными элементами приходится на зону мочки – 8,07. Учитывая принцип деления ушной раковины на зоны, общепринятые в аурикулярной рефлексотерапии [2, 10], и значительную по протяженности площадь отдельных частей уха (ось завитка, противозавиток, ладья, челнок и полость раковины, внутренняя поверхность раковины), мы разделили поверхность ушной раковины на зоны так, как показано на рис.2.

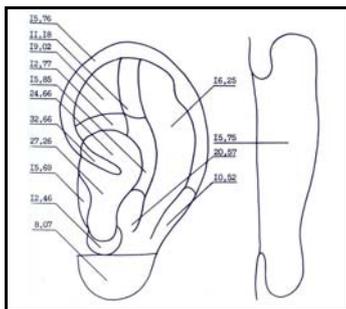


Рис.1. Концентрация нервов в единице объема кожи наружной и внутренней поверхностей ушной раковины человека (средние величины)

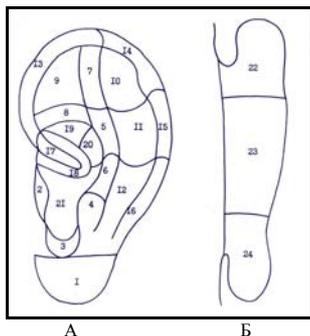


Рис.2. Анатомические зоны наружной (А) и внутренней (Б) поверхностей ушной раковины человека: 1 – зона мочки; 2 – зона козелка; 3 – зона межкозелковой вырезки; 4 – зона противокозелка; 5,6 – зоны противозавитка; 7 – зона верхней ножки противозавитка; 8 – зона нижней ножки противозавитка; 9 – зона треугольной ямки; 10, 11, 12 – зоны ладьи; 13, 14, 15 – зоны оси завитка; 16 – зона хвоста завитка; 17 – зона ножки завитка; 18 – зона, прилежащая к ножке завитка; 19, 20 – зоны челнока раковины; 21 – зона полости раковины; 22 – зона верхней трети ушной раковины; 23 – зона средней трети раковины; 24 – зона нижней трети раковины

Анализ полученных средних данных (рис. 3) позволяет констатировать резкое уменьшение концентрации нервных элементов в завитке по его ходу: ножка – ось – хвост от 32,66 до 10,52. Обратная закономерность получена у противозавитка: ножка – противозавиток от 11,18 до 16,15. Одновременно отмечается увеличение концентрации нервных структур в завитке и противозавитке в направлении к наружному слуховому проходу. Эта же особенность в увеличении концентрации нервных элементов прослеживается в зонах раковины уха. Если средняя величина насыщенности нервами в зоне челнока составляет 24,66, то в зоне полости раковины концентрация нервами достигает 27,26. Выделение дополнительных зон еще более подчеркивает эту закономерность, так в 14 зоне полости раковины уха концентрация нервных элементов увеличилась до 31,03.

Концентрация нервных элементов на внутренней поверхности ушной раковины человека представлена на рис.3 (Б). Ее разделили на верхнюю, среднюю и нижнюю трети. Наибольшая насыщенность нервами в средней зоне – 21,07. Здесь же отмечается и преобладание средних и толстых нервных пучков над тонкими и одиночными нервными волокнами. Нижняя треть внутренней поверхности ушной раковины имеет наименьшую

концентрацию нервных элементов – 10,36. Величина эта приближается к цифре 8,07, характеризующей концентрацию нервных элементов на боковой поверхности мочки уха. В верхней и нижней зонах число тонких нервных пучков преобладает над толстыми и средними, а также одиночными нервными волокнами.

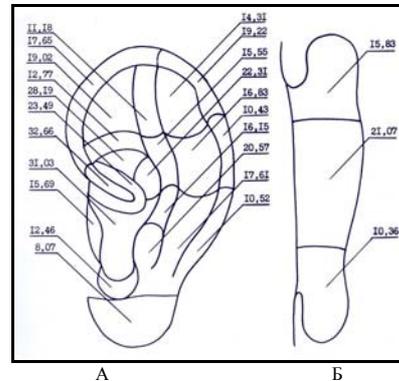


Рис. 3. Распределение нервов в анатомических зонах наружной и внутренней поверхностей ушной раковины (средние величины)

Таблица 1

Количественные характеристики основных признаков анатомических зон ушной раковины человека

Анатомические зоны п/п	Количество АТ в зоне (X <sub>1</sub> )	Средняя величина концентрации нервных элементов в зоне (X <sub>2</sub> )	Важность зоны в акупунктуре (X <sub>3</sub> )
1	13	8,07 ± 0,54	43
2	11	15,69 ± 1,38	70
3	4	12,46 ± 1,19	39
4	14	20,57 ± 1,43	100
5	9	15,55 ± 1,92	22
6	2	16,15 ± 1,11	5
7	6	11,18 ± 1,77	17
8	5	12,77 ± 1,44	38
9	8	19,02 ± 0,31	51
10	2	14,31 ± 1,10	3
11	4	16,83 ± 1,11	10
12	5	17,61 ± 0,62	10
13	5	17,65 ± 1,55	15
14	4	19,22 ± 0,50	23
15	4	10,43 ± 1,25	10
16	4	10,52 ± 0,22	10
17	2	32,66 ± 0,36	20
18	3	23,49 ± 0,66	41
19	5	28,19 ± 1,74	51
20	7	22,31 ± 0,80	35
21	13	31,03 ± 1,71	116
22	3	15,83 ± 0,71	4
23	1	21,07 ± 1,11	2
24	2	10,36 ± 1,18	3

Количество АТ и средние величины концентрации нервных элементов по анатомическим зонам уха представлены в табл. Известно, что на поверхности ушной раковины находятся АТ, являющиеся проекцией отдельных частей тела и внутренних органов [2, 10]. Количество АТ колеблется от 130 до 151 [9, 7, 10]. Нам впервые удалось математически доказать корреляционную зависимость между насыщенностью (концентрацией) нервными элементами (нервные пучки, одиночные нервные волокна) ушной раковины и аурикулярными АТ.

1. Все зоны ушной раковины имеют неодинаковую концентрацию нервных элементов и разное количество АТ. Зона с минимальной насыщенностью нервами – мочка – при концентрации нервных элементов в условной единице объема 8,07 проецирует на себе 13 АТ. Зона с максимальной насыщенностью нервными элементами – ножка завитка – при концентрации нервов 32,66 имеет лишь две АТ. Интересно сосредоточение АТ в области челнока и полости раковины уха. Здесь же имеется и максимальная концентрация нервных элементов. На внутренней поверхности ушной раковины отмечаем, что максимальная насыщенность нервами находится в средней трети – 21,07, минимальная – 10,36

в нижней трети, а в верхней трети концентрация нервов достигает 15,83. Количество АТ на боковой и внутренней поверхностях ушной раковины не всегда коррелируют с величиной концентрации нервных структур в коже уха. Отметим полость и челнок раковины, треугольная ямка, средняя треть внутренней поверхности уха. Здесь концентрируются нервных элементы и АТ.

Введение дополнительных признаков анатомических зон ушной раковины: количество АТ в зоне ( $X_1$ ) и важность зоны в акупунктуре ( $X_2$ ) позволило провести научный корреляционный анализ между ними и средней величиной концентрации нервных элементов в единице объема зоны ( $X_3$ ). Высокозначимая корреляция получена между признаками количества АТ в зоне и важностью зоны в акупунктуре ( $r = 0,84$ ), значимую связь ( $r = 0,43$ ) осуществляет последний признак со средней величиной концентрации нервных элементов в единице объема зоны, имеется в наличии корреляция и между признаком средней величины и количеством АТ в зоне ( $r = 0,11$ ). Обозначение связности этих признаков дано на рис. 4. Распределение признака средней величины концентрации нервных элементов в единице объема зон на свои составные части – средние величины концентрации одиночных нервных волокон ( $X_4$ ), тонких ( $X_5$ ), средних и толстых ( $X_6$ ) нервных пучков – позволило расширить математический аппарат.

Парный корреляционный анализ всех 24 анатомических зон ушной раковины по всем 6 признакам показал, что высокозначимая корреляция получена между признаками количества АТ в анатомических зонах и важностью зон в акупунктуре (коэффициент корреляции 0,84), а также между средней величиной концентрации нервных элементов в единице объема зон и средними величинами концентраций одиночных нервных волокон, тонких, средних и толстых нервных пучков (коэффициент корреляции соответственно равен 0,72, 0,58, 0,79). Отображение тесноты взаимосвязей этих признаков см. на рис.5. Это отмечает интегральность признака средней величины концентрации нервных элементов в единице объема зон ( $X_3$ ). Это подтверждает адекватность используемых признаков анатомических зон ушной раковины и самих математических моделей. Убедившись в правильности подхода в оценке зон наружного уха, в дальнейшем для более тонкой дифференцировки анатомических зон ушной раковины, математический анализ проводился отдельно по группе признаков  $X_1, X_2, X_3$  и группе признаков  $X_4, X_5, X_6$ .

По последним пяти признакам взаимосвязь между всеми 24 зонами показана на рис.6. Отмечается высокая вероятность прямой линейной зависимости между числом АТ в зоне и важностью зоны в акупунктуре. Последний признак коррелирует со средними величинами тонких, средних и толстых нервных пучков меньше ( $r = 0,23$ ), связность выражена со средней величиной одиночных нервных волокон. Сохраняется, как и при сравнении 6 признаков, – нелинейная обратная связь числа АТ в зоне с количеством одиночных нервных волокон. Разделение анатомических зон ушной раковины на зоны впадин (8) и зоны выпуклостей (16) позволило провести парный корреляционный анализ в группах.

Анализируя взаимосвязь признаков в 8 анатомических зонах (рис.7), приходящихся на впадины (№№ 9, 10, 11, 12, 18, 19, 20, 21), отмечаем высокозначимую корреляцию количества АТ в зоне с важностью зоны в акупунктуре ( $r = 0,92$ ), а также со средней величиной концентрации нервных элементов зоны ( $r = 0,75$ ). Высокая степень корреляции признаков важности зоны в акупунктуре со средней величиной концентрации нервных элементов – коэффициент корреляции равен 0,88. Важность зоны в акупунктуре зависит в основном от средней величины концентрации средних и толстых нервных пучков ( $r = 0,91$ ) и в меньшей степени – от средних величин концентрации одиночных нервных волокон ( $r = 0,24$ ) и тонких нервных пучков ( $r = 0,02$ ).

Рассматривая корреляционную зависимость между известными признаками в 16 анатомических зонах выпуклостей ушной раковины (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 24), нашли высокозначимую связь между парами признаков: число АТ в анатомических зонах и важность зон в акупунктуре ( $r = 0,83$ ). Последний признак имеет линейную зависимость от количества тонких нервных пучков ( $r = 0,36$ ) и слабую корреляцию с признаком одиночных нервных волокон, а также нелинейную связь с количеством средних и толстых нервных пучков ( $r = -0,3$ ). В выпуклостях появляется прямая зависимость между одиночными нервными волокнами и тонкими нервными пучками ( $r = 0,66$ ), в отличие от впадин, где между этими признаками имеется непрямая зависимость с коэффициентом корреляции равным  $-0,29$ .

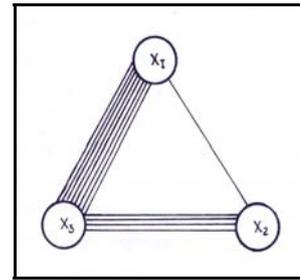


Рис.4. Связность признаков анатомических зон ушной раковины человека «—» – прямая связь (добавление каждой линии увеличивает порядок связности на 0,1)

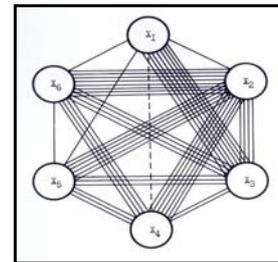


Рис.5. Теснота связей признаков анатомических зон ушной раковины человека «—» – прямая связь; «- - -» – обратная связь (добавление каждой линии увеличивает порядок связности на 0,1)

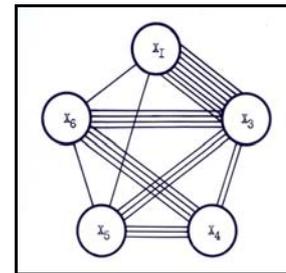


Рис.6. Взаимосвязь признаков анатомических зон ушной раковины человек

Корреляционный анализ между признаками зон выпуклостей представлен на рис.8. Наличие сильной связи между признаками важность зон в акупунктуре и средняя величина концентрации нервных элементов в зоне во впадинах и её отсутствие в выпуклостях говорит о том, что линейные связи впадин оказывают более существенное влияние на связность в целом.

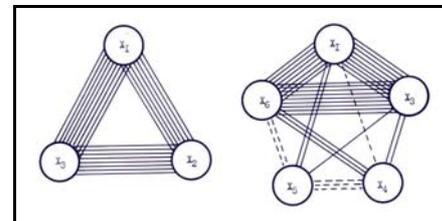


Рис.7. Теснота связей признаков анатомических зон впадин ушной раковины человека

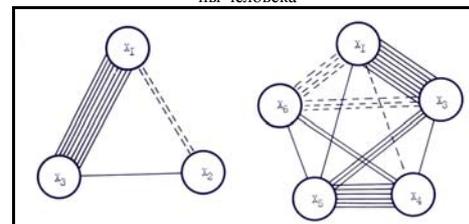


Рис.8. Теснота связей признаков анатомических зон выпуклостей раковины

Учитывая число значимых цифр, получаем адекватные модели для всех 24 зон:  $X_1=3,17+0,09X_3$ ;  $X_1=3,42+0,08X_3$ ; 8 зон «впадина»:  $X_1=-0,49+0,32X_2$ ;  $X_2=16,7+0,1X_3$ ;  $X_1=2,8+0,5X_6$ ;  $X_3=7,9+6,1X_6$ ; 6 зон «выпуклостей»:  $X_1=2,83+0,1X_3$ ;  $X_4=2,88+0,2X_5$ .

Исследование 19 участков наружного уха – «узлов», которыми служили места соприкосновения двух, трех, четырех и пяти анатомических зон проводилось по среднеарифметическим величинам признаков зон, образующих эти «узлы». Обратных линейных связей как и в рассмотренных ранее зависимостях, не обнаружено. Зависимость между признаками количества АТ в зоне и важностью зоны в акупунктуре увеличилась ( $r = 0,93$ ), причем увеличилась вероятность линейной зависимости всех признаков (рис.9). Средняя величина концентрации нервных элементов в зоне усилила свое влияние на признак важности зоны в акупунктуре за счет увеличения связи между важностью зоны в акупунктуре и средним числом толстых и средних нервных пучков и появления линейной зависимости между важностью зоны в акупунктуре и количеством тонких нервных пучков.

Устанавливается линейность зависимости ( $r = 0,47$ ) между числом АТ в зоне и средней величиной концентрации нервных элементов, которая характеризуется появлением линейной связи между числом АТ в зоне и концентрацией средних и толстых нервных пучков (эта связь более слабая, чем во «впадинах», рис.7), а также переориентацией (по сравнению с «выпуклостями», рис.8) функционального предназначения средней величины числа одиночных нервных волокон (от  $X_4$ - $X_5$  к  $X_4$ - $X_6$ ).

Сравнивая связность признаков во всех анатомических зонах, зонах «впадин», «выпуклостей», «узлов» ушной раковины, можно сделать предположение о том, что нелинейные зависимости между признаками, особенно  $X_1$  с  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ , в зонах имеют свойство переходить в «узлах» в линейные, т.е. возможно наличие некоторых (мифических) гипотетических обих АТ, имеющих выраженную взаимосвязь с концентрацией в «узлах» важности зон в акупунктуре (по формуле  $X_1=3,74+0,08X_3$ ) и более четкой линейной зависимости с концентрацией нервных пучков.

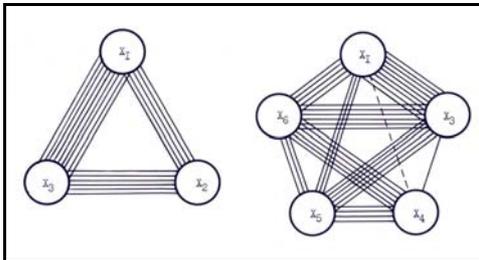


Рис. 9. Теснота связей признаков «узлов» ушной раковины человека

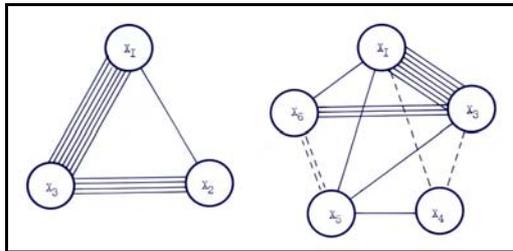


Рис.10. Теснота связей признаков в пограничных участках ушной раковины человека

Сравнение зависимостей числа АТ в зоне с важностью зоны в акупунктуре ( $X_1$ - $X_3$ ) дает возможность сделать вывод о практически достоверной данной линейной связи вида:  $X_1 = 3 + 0,1X_3$ , т.е. прирост каждой АТ в зоне означает появление в среднем 10 показаний в акупунктуре. Проводили анализ функциональных связей признаков в 44 пограничных участках (рис.10), 19 участках по границам «впадина» – «выпуклость» (рис.11), в 25 участках по границам «выпуклость» – «выпуклость» и «впадина» – «впадина» (рис.12) и с т.н. «гладкими» границами.

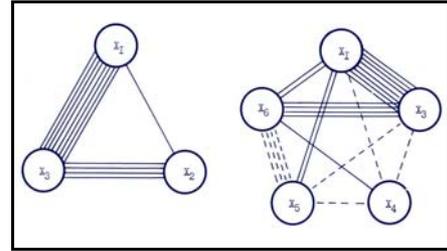


Рис.11. Теснота связей признаков в пограничных участках «впадина» – «выпуклость» ушной раковины

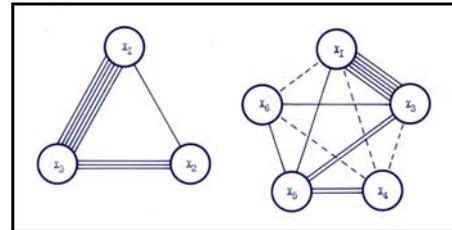


Рис.12. Теснота связей признаков в пограничных участках «выпуклость» – «выпуклость», «впадина» – «впадина» ушной раковины

Анализ тесноты связей граничных приращений признаков подтверждает высоковероятную зависимость между количеством АТ в зоне и важностью зоны в акупунктуре, примерно того же порядка, и выявляет зависимость между важностью зоны в акупунктуре и средней величиной концентрации нервных элементов в зоне при переходах границ «впадина» – «выпуклость» в основном за счет величины средней концентрации толстых и средних нервных пучков. Здесь же выявляется обратное влияние концентрации тонких нервных пучков на средние, толстые. При этом полностью исчезают линейные зависимости между одиночными нервными волокнами и нервными пучками, что говорит либо о нелинейных зависимостях высокого порядка, либо об отсутствии связей. Можно сделать вывод о нецелесообразности исследования зависимостей приращений, характеризующих зоны признаков по их граничным приращениям с точки зрения линейного моделирования и корреляционного анализа.

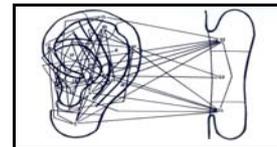


Рис.13. Схема взаимосвязи анатомических зон ушной раковины человека

Был проведен эксперимент по выявлению связности всех 24 анатомических зон ушной раковины между собой по основным критериям – нервным элементам. В качестве признаков, по которым вели корреляционный анализ между всеми анатомическими зонами ушной раковины, брались количественные соотношения между нервными элементами, которые были распределены нами по 3 группам: одиночные нервные волокна, тонкие нервные пучки, средние и толстые нервные пучки. В результате выявлена тесная корреляция между собой основной части (21 из 24) зон ушной раковины (рис.13). Коэффициент корреляции при этом составляет от 0,995 до 0,999. Зона хвоста завитка, зона передней части челнока раковины и зона, прилегающая к ножке завитка – эти анатомические зоны не коррелируют с другими. Слабая межзональная связь имеется в рядом расположенных зонах верхней ножки противозавитка, верхней части зоны противозавитка, средней части зоны ладьи, задней части зоны челнока раковины и средней зоны внутренней поверхности ушной раковины.

В трех зонах (верхняя ножка противозавитка, нижняя часть зоны противозавитка, средняя зона внутренней поверхности) коэффициенты корреляции со знаком «минус». Максимальное число связей (6–7) имеют зоны мочки, козелка, ладьи, верхней и нижней трети внутренней поверхности уха, противокозелка. Прослеживается корреляционная зависимость между зоной

мочки и зоной нижней трети внутренней поверхности ушной раковины даже в числе связей с зонами козелка, противокозелка, верхней и нижней части лады, верхней зоной внутренней поверхности. Сильная межзональная связность имеется в зонах с большим количеством АТ (табл. 2).

Таблица 2

Связность анатомических зон ушной раковины человека

№ п/п зон ушной раковины	Число связей	Связь с другими зонами	Число АТ по Международной номенклатуре
1	7	2, 4, 10, 12, 13, 22, 24	13
2	7	1, 12, 13, 14, 17, 22, 24	11
3	4	4, 8, 10, 15	4
4	7	1, 3, 8, 10, 12, 15, 24	14
5	1	11	9
6	4	7, 9, 21, 23	2
7	2	6, 23	6
8	3	3, 4, 15	5
9	3	6, 20, 21	8
10	5	1, 3, 4, 12, 24	2
11	7	5	4
12	7	1, 2, 4, 10, 13, 22, 24	5
13	5	1, 2, 12, 14, 17	5
14	4	2, 13, 17, 22	4
15	3	3, 4, 8	4
16	-	-	4
17	4	2, 13, 14, 22	2
18	-	-	8
19	-	-	5
20	2	9, 21	7
21	3	6, 9, 20	13
22	6	1, 2, 12, 14, 17, 24	3
23	2	6, 7	1
24	7	1, 2, 4, 10, 12, 22, 24	2

Проведение множественной линейной регрессии экспериментальных данных велось построением линейных зависимостей признаков ( $X_1, X_3, X_4, X_5, X_6$ ) по всем 24 анатомическим зонам – 8 зонам «впадин» и 16 зонам «выпуклостей» ушной раковины. Все модели по коэффициенту множественной корреляции и критерию Фишера оказались адекватны. Связность признаков и коэффициенты модели приведены на рис. 14 и в табл. 3.

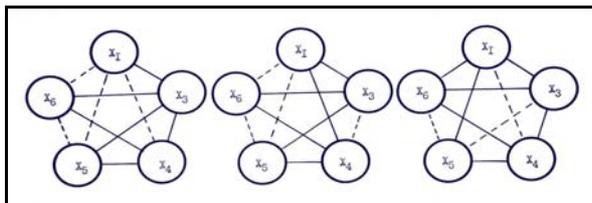


Рис. 14. Множественная линейная регрессия признаков ( $X_1, X_3, X_4, X_5, X_6$ ) анатомических зон ушной раковины. А – все 24 зоны «—» – прямая связь; Б – 16 зон «выпуклостей» «- - -» – обратная связь; В – 8 зон «впадин»

Выявились связи между всеми признаками, что подтвердило правильность выбора характеризующих признаков. Анализ изменения значений и знаков коэффициентов модели при рассмотрении всех зон «впадин» и «выпуклостей» можно отметить: коэффициенты связей количества АТ в зоне с признаками нервных элементов были того же порядка, что и с важностью зон в акупунктуре и характеризовали обратную зависимость.

Таблица 3

Коэффициенты множественной регрессии

Признаки по зонам	$X_1$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$B_0$	F	г
Общая	-	Недостаточно активна			4,79	31,18	0,18
«впадины»	-	-0,3	0,8	0,7	-2,77	1,10	0,95
«выпуклости»	-	-0,4	0,3	-0,6	7,16	4,77	0,46

$B_0$  – базовый коэффициент общего смещения модели; F – критерий Фишера; г – коэффициент множественной корреляции.

При этом в зонах «впадин» признаки средних величин концентрации тонких и средних, толстых нервных пучков меняют свой знак и ослабляется влияние признака важности зон в акупунктуре, а в зонах «выпуклостей» меняют знак зависимости от средней величины концентрации одиночных нервных волокон. Базовый коэффициент общего смещения модели ( $B_0$ ) в зонах «впадин» снижается примерно в 10 раз, что говорит о его меньшей значимости и существенном увеличении значимости влияния признаков на количество АТ в зоне.

Зависимость  $X_3 - (X_1, X_4, X_5, X_6)$  практически однотипна, но наблюдается изменение влияния признаков средних величин концентрации одиночных волокон и тонких нервных пучков при переходе от зон «впадин» к зонам «выпуклостей». В зонах «выпуклостей» идет резкое уменьшение влияния признаков важности зоны в акупунктуре и средней величины концентрации средних, толстых нервных пучков на концентрацию тонких нервных пучков с заметным изменением базового смещения.

Это исследование вкупе с парным корреляционным анализом позволяет сделать вывод о различном функциональном влиянии признаков средних величин концентраций одиночных нервных волокон и нервных пучков на количество АТ в зоне и важность зон в акупунктуре в «выпуклостях» и «впадинах». Следовательно, данный анализ рекомендуется проводить отдельно по каждой из этих классификаций.

Для выявления влияния признаков средних величин концентраций одиночных нервных волокон, тонких и средних, толстых нервных пучков на признак числа АТ в зоне без учета важности зоны, в зонах раковины проведен множественный линейный регрессивный анализ по этим признакам.

Графические и цифровые данные его представлены на рис. 15. Результаты подтверждают отсутствие линейной зависимости между признаками количества АТ в зоне и признаками нервных элементов ( $X_4, X_5, X_6$ ) при анализе всех зон и появление такой зависимости при исследовании отдельно в зонах «впадин» и «выпуклостей». Устойчиво держится прямая зависимость между признаками числа АТ в зоне и средней величиной концентрации тонких нервных пучков, хотя в зонах «выпуклостей» наблюдается её заметное ослабление и смена прямого влияния на обратное  $X_1-X_6$  с примерно одинаковыми коэффициентами регрессии при переходе от зон «впадин» к зонам «выпуклостей». Именно этим, очевидно, и объясняется отсутствие линейных связей во всех 24 анатомических зонах.

Примерно одинаковый порядок коэффициентов регрессии, разность знаков и их незначительная величина по сравнению с базовым смещением еще раз подтверждает факт невыявления линейной связности при анализе методом парной корреляции и построения парных регрессивных моделей. Подтверждается и ранее сделанный вывод о том, что в среднем по 10 нервных волокон и пучков «отвечают» за одну-две АТ.

Поиск нелинейных зависимостей между признаками анатомических зон ушной раковины человека велся методом группового учета аргументов (МГУА), который установил явно нелинейные связи между всеми характеризующими признаками. Тем самым выявлено характерное влияние показателя важности зон в акупунктуре на количество АТ в зоне в комплексе со средней величиной концентрации одиночных нервных волокон. Обнаружена зависимость признака средней величины концентрации одиночных волокон от произведения признаков средних величин концентраций тонких и средних, толстых нервных пучков в анатомических зонах ушной раковины. Низкий коэффициент корреляции, но значимый, в отличие от множественной линейной регрессии, связи  $X_1 - (X_4, X_5, X_6)$  говорит об имеющемся сложном влиянии признаков нервных элементов на количество АТ в зоне, причем с явным превалированием произведения ( $X_4 \times X_6$ )<sup>2</sup>. Разложение признака количества АТ в зоне по степеням  $X_4$ , а также  $X_4$  по степеням  $X_5, X_6$  позволяет выдвинуть гипотезу о гармоническом законе (повторяющемся в периоде с некоторым порогом) влияния признаков друг на друга. Выявлены при анализе взаимодействий в зонах «впадин» линейные закономерности. Исследование методом МГУА установило наличие сложных связей, характеризующих признаки и заставило предположить односторонне направленную (функциональную) зависимость между этими признаками (рис. 16).

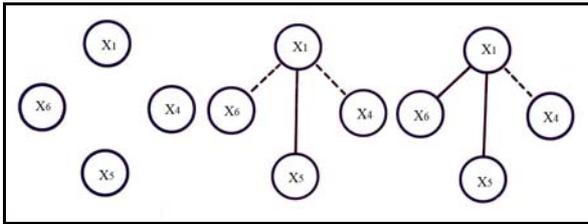


Рис. 15. Множественная регрессия признаков ( $X_1, X_4, X_5, X_6$ ) анатомических зон ушной раковины. А – все 24 зоны «—» – прямое влияние; Б – 16 зон «выпуклостей» «- - -» – обратное влияние; В – 8 зон «впадин»

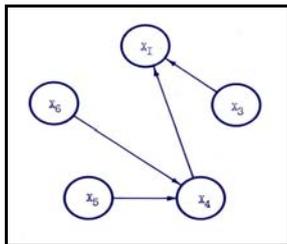


Рис. 16. Односторонне направленная графическая зависимость между признаками ( $X_1, X_3, X_4, X_5, X_6$ ) анатомических зон ушной раковины

Совместное изменение признаков средних величин концентрации тонких и средних, толстых нервных пучков в зоне вызывает изменение, но различное в зонах «впадин» и «выпуклостей», признака средней величины концентрации одиночных нервных волокон, которое в совокупности с признаком важности зоны в акупунктуре влияет на признак числа АТ в зоне; чем больше величина  $X_3 / X_4$ , тем больше АТ в зоне. Т.к. признак важности зоны в акупунктуре является обобщенным (интегральным), эмпирическим показателем, то можно сделать вывод либо о существовании еще каких-либо признаков зон, характеризующих количество АТ в зонах, либо об отсутствии, что более вероятно, таких признаков вообще, т.е. признак важности зон в акупунктуре включает в себя сложный механизм взаимодействия всех этих признаков, а его связь с  $X_4$  говорит о далеко не последней роли в этом механизме концентрации одиночных нервных волокон.

В результате парного корреляционного анализа были выделены «независимые» и «сильно зависимые» анатомические зоны ушной раковины. В связи с этим возникло предположение, что анатомические зоны могут в пространстве образовывать по своему функциональному назначению группы (кластеры). В подобном случае выбранные нами признаки должны прямо или косвенно отображать данную кластеризацию. Для выявления объективной кластеризации анатомических зон экспериментальные данные были подвергнуты обработке на ЭВМ по методу метрического нефункционального преобразования многомерного признака пространства в двумерное. Исследование проводилось в трех случаях: рассматривались все признаки ( $X_1, X_3, X_4, X_5, X_6$ ), признаки соотношений между нервными элементами ( $X_4, X_5, X_6$ ), признаки  $X_1$  и  $X_3$ . Кроме этого, для исключения эффекта наложения в проекции на плоскости точек, соответствующих образам зон, каждый случай изучался в двух вариантах (табл. 4).

Анализ полученных данных показывает, что рассмотрение по отдельности признаков зон ( $X_1, X_3$ ) и ( $X_4, X_5, X_6$ ) дает в первом случае явно размытую неточную кластеризацию. Наиболее выражен кластер (6, 22, 23, 24). Во втором варианте получены кластеры с большим количеством зон, причем, как правило, прилегающих друг к другу анатомически.

При кластеризации во всем признаковом пространстве ( $X_1, X_3, X_4, X_5, X_6$ ) получены довольно выраженные группы, включающие в себя в среднем 3-4 зоны. Сравнительная кластеризация в первом и втором вариантах преобразования, наиболее близко оказались расположены в пространстве группы следующей композиции: I – 10, 15, 16, 22, 24; II – 7, 8, 12; III – 18, 20, 9; IV – 3, 8, 14. Триплет зон (3, 8, 14) является наиболее устойчивым в пространстве. Устойчивый триплет не имеет непосредственных прямых связей. Анализ кластеров позволяет предположить наличие функционального блока (3, 7, 8, 10, 12, 15, 24) с независимыми внутренними связями. Анатомические зоны, не имеющие высокозначимой корреляции (16, 18, 19) с другими зонами, «скачут» по плоскости, что говорит об их разном функциональном

назначении, А т.к. они все же оказываются близки к разным кластерам, то воздействие на них может давать сходные результаты с воздействием на другие зоны по неучтенным признакам. Зона мочки уха практически не входит ни в один кластер, но имеет с её морфологическими структурными особенностями много высокоррелированных связей. Можно предположить, что мочке отводится роль своеобразного координатора зон уха. Концентрация нервных элементов в анатомических зонах ушной раковины неодинакова и колеблется от 8,07 в мочке до 32,66 в ножке завитка уха. Выявлена взаимосвязь 20 из 24 анатомических зон ушной раковины по своим основным признакам – средние величины концентрации одиночных нервных волокон, тонких, средних, толстых нервных пучков в единице объема зоны. Связность отсутствует у зоны, прилегающей к ножке завитка, зон хвоста завитка и передней зоны челнока ушной раковины.

Таблица 4

Интерактивная объективная кластеризация анатомических зон ушной раковины человека

Множество признаков	Возможные кластеры	Анатомические зоны в кластерах	Варианты
$X_1, X_3, X_4, X_5, X_6$	I	23, 24	1
	II	3, 22, 14, 15, 16	
	III	7, 8, 12, 13	
	IV	18, 20	
	V	4, 21	
$X_4, X_5, X_6$	I	9, 18	2
	II	3, 4, 5, 8, 14	
	III	7, 12, 13	
	IV	11, 15, 16	
	V	10, 24	
$X_1, X_3$	I	5, 6	2
	II	10, 11, 12, 13, 18, 22   2, 4, 14	
	III	3, 8, 9, 20	
$X_1, X_3$	I	2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14	1
	II	7, 15, 16, 24	
	III	9, 18, 20   17	
	IV	6, 22, 23, 24   11	
$X_1, X_3$	I	6, 22, 23, 24   11	1
	II	15, 16, 14   8, 19, 3	
	III	7, 12, 13	
	IV	9, 18, 20	

« | » – разделение на не ярко выраженное вхождение в кластер  
« » – возможное объединение (пересечение) в пространстве кластеров

Насыщенность нервами анатомических зон находится в линейной и нелинейной зависимости с количеством АТ в зоне, а это указывает на адекватность математических моделей. Количество АТ и их локализацию определяет в основном концентрация тонких нервных пучков, одиночных нервных волокон, а также количество связей зоны.

Литература

1. Артеменко М. В. Программа анализа развития многопараметрических процессов методом преобразования метрического пространства: Тез. докл. обл. конф. НТТМ.– Курск, 1987.– С. 105.
2. Возгралик В.Г. Иглорефлексотерапия.– Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1978.– 296 с.
3. Иванов В. В. Методы вычисления на ЭВМ.– Киев: Наук. Думка, 1986.– 584 с.
4. Иващенко А. Г. Долгосрочное прогнозирование и управление сложными системами.– Киев: Техника, 1975.– 312 с.
5. Королюк В. С. Справочник по теории вероятностей и математической статистике.– М.: Наука, 1985 – 640 с.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия.– М.: Высшая школа, 1980.– 293 с.
7. Lu H C. A Complete Textbook of Auricular Acupuncture / Ed. 2, ch 1 – 13, Vancouver, 1975.– P. 84–137.
8. Nogier P. L'auriculotherapie // Gassetta Medica Italiana. 1975.– Vol. 134, № 5.– P. 214–220.
9. Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии.– М.: Медицина, 1980.– 560 с.
10. Тейлор Дж. Введение в теорию ошибок.– М.: Мир, 1985.– 95 с.

QUANTITATIVE CHARACTERISTIC OF IMPREGNATION OF A HUMAN AURICLE WITH NERVES AND CORRELATIVE INTERCONNECTION OF ITS ANATOMICAL (ACUPUNCTURAL) AURICULAR ZONES

V. A. IVANOV, E. A. YAKOVLEVA

Summary

In this article the authors present statistical information about quantity of nervous elements in different anatomical zones of human auricula. The authors managed to reveal and to prove correlative interconnection of anatomical (acupunctural) auricular points according to their main characteristics.

**Key words:** nerves, auricula, acupuncture

УДК 616.71-006:615.832.9

ДИНАМИКА ТЕМПЕРАТУРЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ КОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРИ КРИОВОЗДЕЙСТВИИ

Л.В. ГАЛИМОВА\*, С.В. ДИАНОВ\*\*

Одной из проблем ортопедической онкологии является лечение опухолей и опухолеподобных поражений костей. Упорное рецидивирование ряда опухолей после хирургических вмешательств, малигнизация, патологические переломы и другие грозные осложнения – создают трудности в излечении этих больных. Криовоздействие при лечении доброкачественных опухолей костей является дополнением к классическим методам резекций костей, т.к. повышает абластичность хирургических вмешательств за счет деструкции визуально неконтролируемых во время операции патологических элементов. Это помогает избежать излишнего радикализма в удалении здоровой костной ткани при сомнениях в объемах экзцизии очага новообразования.

На кафедре травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Астраханской госмедакадемии с 1976 г. Н.П. Демичевым производится инстилляционная криообработка костных ран после удаления новообразования для разрушения мельчайших опухолевых структур. В качестве хладагента используется жидкий азот [3, 4]. Деструкция опухолевых образований зависит от скорости процесса «замораживание – оттаивание». В работах [6, 9] установлено, что разрушение тканевых структур возможно при скорости замораживания 100°C/мин. и оттаивания 10°C/мин. Зона разрушения структур, как установлено в [7], может расширяться за счет повторения цикла «замораживание – оттаивание». В [8] заливали жидкий азот в костную полость и определили, что скорость этого процесса достигала 230° C/ мин. Автор [10] показал на замороженных клеточных системах *in vitro*, что два цикла, следующих друг за другом, способствуют большей летальности тканей, чем один цикл. [1, 2]. В результате обработки данных эксперимента создали номограмму, с помощью которой можно прогнозировать распределение температурного поля и эффективно управлять процессом криовоздействия при лечении опухолей костей. В нашей клинике проведены измерения температуры при заливке жидкого азота в костный дефект подопытным животным и установлена средняя скорость замораживания- оттаивания 25°C/мин.[5].

**Цель** – изучение температур косте-, хрящобразующих и гигантоклеточных опухолей (остеокластом) костей при криообработке опухолевой ткани *in vitro* и температурной динамики процессов «замораживание – оттаивание» при криодеструкции.

Для определения динамики температуры опухолей и опухолеподобных поражений костей проведены экспериментальные обработки сверхнизкими температурами участков этих образований. Фрагменты новообразований подвергались инстилляционной криообработке жидким азотом и контактной криообработке. Инстилляционная криообработка производилась непосредственно на участок опухоли, помещенный на термоизолирующий материал. Контактное криовоздействие велось криоапликатором, разработанным на кафедре холодильных машин Астраханского государственного

технического университета [1]. Контроль низкой температуры и ее колебания шел с помощью медь-константановых термопар и потенциометра. Тарирование прибора проводилось по температуре кипения воды и таяния льда, которые равны соответственно 100°C и 0°C. Это позволяло в каждом конкретном случае точно зарегистрировать температуру опухолевой ткани с учетом изменений окружающей температуры. 1°C соответствовал в среднем напряжению 0,067 мВ. Температура опухолевой ткани в зоне инстилляции жидкого азота, или криоконтакта, регистрировали и определяли по формуле  $T=AU$ , где  $T$  – температура кости,  $A$  – коэффициент, рассчитанный при тарировании термопар,  $U$  – напряжение на термопаре, расположенной на опухолевом фрагменте. Термопары фиксировались к ткани на расстоянии до 5 мм от края обрабатываемой поверхности при криоинстилляции и 10 мм – при криоконтакте с охлажденным зондом.

Измерение температуры проведено на фрагментах опухолей и опухолевидных образований, размером 10×10×10 мм. Исследованию подвергнуты: 8 остеонид-остеом, 7 остеобластом, 26 остеоходром, 11 хондром, 6 хондробластом, 18 остеокластом, 16 солитарных и 5 аневризидальных кист. Числовые данные статистически обрабатывались, и по ним строились кривые зависимости изменения температуры во времени в зависимости от способа криообработки и характера опухолевой ткани.

При инстилляционной криообработке жидкого азота на костеобразующие опухоли (остеонид-остеому и остеобластому) зарегистрирована температура –121° С, которая достигалась в течение первой минуты воздействия жидким азотом. Изменение температуры костеобразующих опухолей отражено на графике (рис. 1).

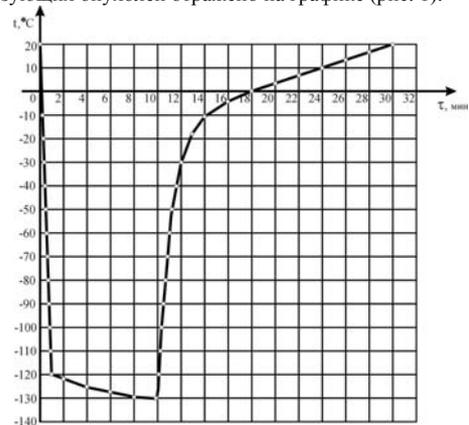


Рис. 1. График зависимости температуры костеобразующих опухолей (остеонид-остеомы и остеобластомы) от времени при инстилляционном криовоздействии

Температура снижалась незначительно и к 10 минуте равнялась –132°C. В процессе обработки жидким азотом, скорость снижения температуры постоянна вследствие замораживания опухолевой ткани однородной костной плотности. После испарения азота в течение 3 с температура на краю фрагмента достигает –60°C. Затем через 2 мин. она возрастает до –31° С и затем за 2 мин. плавно достигает 0°C. Собственная температура фрагмента восстанавливается ещё 12–14 минут. Скорость замораживания составляла около 120° C/мин., а оттаивание проходило два периода по 2 и 4 минуты и скорость оттаивания равнялась 25° C/мин. и 5° C/мин соответственно. Контакт криозонда позволял добиться снижения температуры до –15° С к 5-й минуте замораживания, дальнейшее снижение было возможно только при продолжении экспозиции, и –40° С удавалось достигнуть к 10 минуте. Более длительная обработка не давала явного снижения температуры. Поэтому скорость замораживания равнялась 3° C/мин. и 8° C/мин.

Спонтанное оттаивание проходило две фазы (рис.2). В течение 5 минут температура повышалась от –40° С до –5°C и восстановление до 0°C происходило только к 20 минуте. Скорость оттаивания равна 8°C/мин и 0,2°C/мин. При оттаивании скорость изменения температуры близка к скорости замораживания и далее зависимость становится прямолинейной в связи с нагревом за счет окружающей среды.

\* Кафедра холодильных машин Астраханского государственного технического университета, 414056, Астрахань, ул. Гатищева, 16, т.250923  
 \*\* Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Астраханской государственной медицинской академии, 414000, Астрахань, ул.Бакинская, 121, т.258170

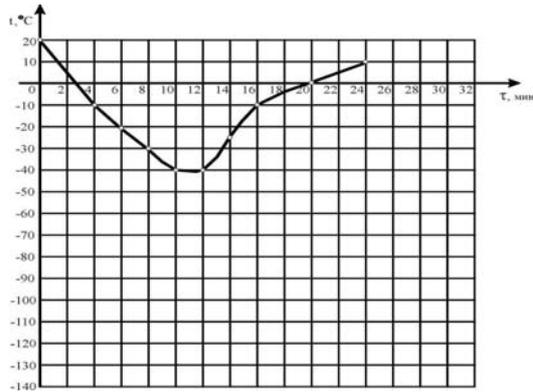


Рис. 2. График изменения температуры во времени костеобразующих опухолей (остеоид-остеома и остеобластома) при контактном криовоздействии

Аналогичные графики температур получены при охлаждении кортикального слоя стенок костных кист. Температурная реакция хрящеобразующих опухолей (остеохондрома, хондрома, хондробластома) исследовалась на хондральном компоненте опухоли. Замораживание жидким азотом позволяло снизить температуру фрагмента до  $-138^{\circ}\text{C}$  в течение 1-й минуты обработки. Дальнейшая экспозиция жидкого азота не давала заметного спада температуры (рис.3).

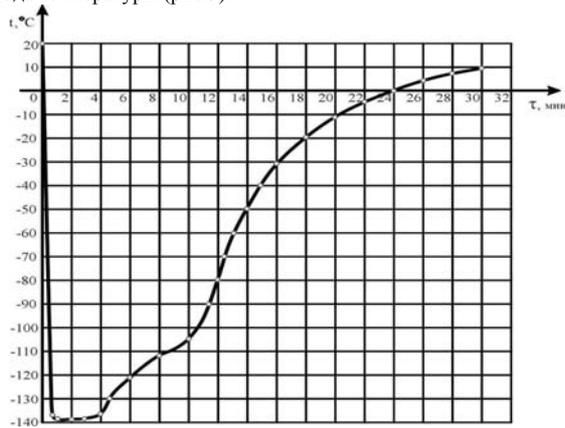


Рис.3. График изменения температуры во времени хондрального компонента хрящеобразующих опухолей (остеохондром, хондром и хондробластом) при инстилляционном криовоздействии

Из рис. 3 следует, что в течение 11–12 минут температура восстанавливалась до  $-50^{\circ}\text{C}$ , а более плавное восстановление до  $0^{\circ}\text{C}$  шло ещё в течение 10 минут. Скорость замораживания достигала  $140^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$ , а оттаивания  $7^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$  и  $5^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$  Высокая скорость замораживания обусловлена насыщенностью обрабатываемой ткани поверхностными ледяными кристаллами малого размера. При оттаивании и достижении  $-10^{\circ}\text{C}$ , скорость этого процесса становится равной скорости нагрева в среде положительной температур вследствие разрушения опухолевых структур. На рис.4 отражено изменение температуры хрящеобразующей опухоли при контактной криообработке. Контакт хрящевой ткани с криозондом снижал ее температуру до  $-50^{\circ}\text{C}$  к 5 минуте. Более длительный контакт не приводил к изменению температуры.

Восстановление температуры шло тоже более медленно, и в течение следующих 5 мин. после прекращения контакта она достигала  $-20^{\circ}\text{C}$ , а полностью ледяной фронт исчезал только через 13 минут. Криовоздействие на изолированные зоны хондром и хондробластом вело к подобным изменениям теплообмена. Изучение температуры гигантоклеточной опухоли (остеокластома) затруднено в связи с желеобразной ее консистенцией. Поэтому термометры располагались на границе с соединительной или костной тканью. После инстиллюции азота в течение 1-й мин. отмечена температура  $-154^{\circ}\text{C}$ . Дальнейшее кипение жидкого азота на фрагменте опухоли неменяло температуры (рис.5).

Завершение обработки сопровождается оттаиванием. Скорость замораживания составила  $\sim 50^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$ , а оттаивания

$30^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$  и  $20^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$  Скорость оттаивания непостоянна из-за изменения теплопроводности гигантоклеточной опухоли, имеющей в отличие от косте- и хрящеобразующих опухолей желеобразную неоднородную консистенцию.

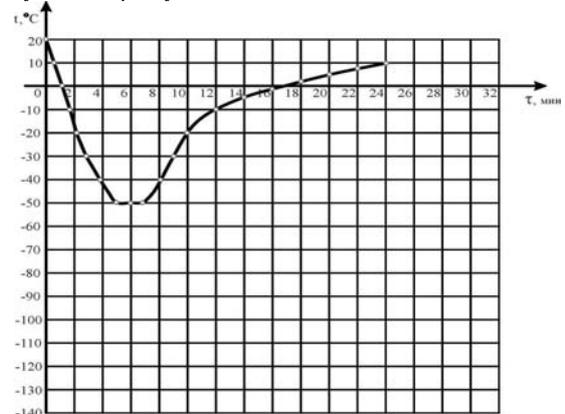


Рис.4. График изменения температуры во времени хондрального компонента хрящеобразующих опухолей (остеохондромы, хондромы, хондробластома) при контактном криовоздействии.

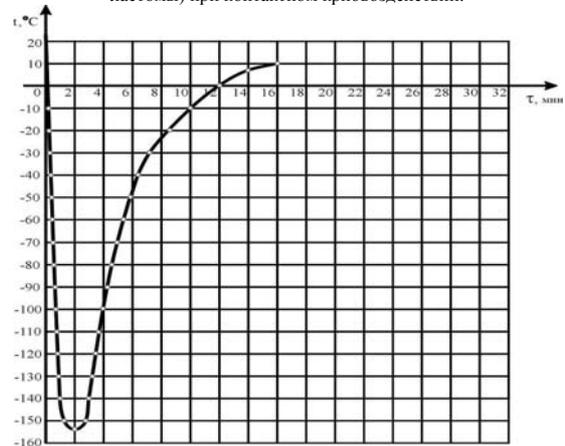


Рис.5. График изменения температуры во времени гигантоклеточной опухоли (остеокластома) при инстилляционном криовоздействии

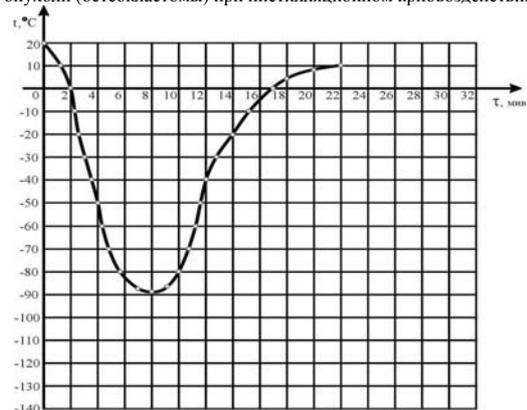


Рис. 6. График изменения температуры во времени гигантоклеточной опухоли (остеокластома) при контактном криовоздействии

Реакция гигантоклеточных структур на нагрев более динамична, чем у опухолевых тканей более плотной консистенции, и восстановление собственной температуры идет быстрее. Введенный в опухоль аппликатор вел к снижению температуры до  $-88^{\circ}\text{C}$  за 7–8 минут воздействия. Дальнейшая экспозиция (рис. 6) не

вела к снижению температуры, а прекращение контакта восстанавливало температуру до 0°С к 17 минуте от начала опыта. Скорость замораживания равна 11,7 °С/мин., а оттаивания – 9,3°С/мин. Из-за расположения термодар на границе воздействия низкими температурами, не исключается попадание жидкого азота или кристаллов льда. Деструкции более подвержены гигантоклеточные опухоли (остеокластомы) и хрящобразующие опухоли. При контактном криовоздействии разрушается до 90–100% образований. Деструкция патологических элементов новообразований при инстилляционной обработке достигала 60% у хрящобразующих опухолей и 80% – у гигантоклеточных. Не обнаружено девитализации тканей костеобразующих объемных процессов. Динамика температуры при «замораживании – оттаивании» в зонах криовоздействия на опухолеподобные ткани подтверждают реальность деструкции патологических элементов.

**Литература**

1. Галимова Л.В. и др. // Тез. докл. Всесоюз. школы «Медицинская криогенная техника». – М., 1988. – С.37–38.
2. Гончарова Л.А. Криодеструкция при лечении доброкачественных опухолей костей: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1982. – 16 с.
3. Демичев Н.П. // Ортопед., травматол., протезир.– 1983.– №7.– С.44–46.
4. Демичев Н.П. // Ортопед., травматол., протезир.– 1985.– №1.– С.6–8.
5. Дианов С.В. // Мат-лы науч. сессии АГМИ.– Астрахань, 1988.– С.135–137.
6. Billingham, R.E., Medawar.P.W. // J. Exp. Biol.– 1952.– № 29.– P.454–468.
7. Fraser, J., Gill W. // Brit. J. Surg.– 1967.– P. 770–776.
8. Marcove R.C. // Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Clinical Bulletin .– №1.– 1971.– P. 7.
9. Smith A.U. // Monographs of the Physiological Society.– № 9.– Baltimore, Williams & Wilkins.– Baltimore, 1961.
10. Zacarian S.A. Cryosurgeri of Tumors of the Skin and Oral Cavity. Thomas-Springfield.– 1973.– P.16–37.

DYNAMICS OF TEMPERATURE OF BENIGN OSTEOUNDER TUMOURS UNDER CRYOEXPOSURE

L.V.GALIMOVA, S.V.DIANOV

**Summary**

Changes of temperature osteogenic, chondrogenic and macrocytic tumor of bones and bone cysts are considered under cryoexposure. Fragments of osteoid-osteoms, osteoblastoms, osteochondroms, chondroms, hondroblastoms, osteoclastoms, walls of solitary and aneurysmal cysts «in vitro» were studied. Osteoclastoms and chondrogenic tumors manifested vigorous response to exposure to ultralow temperatures. Speeds of «freezing-thawing» processes and their influence on an opportunity of destruction of tumoral structures are established.

**Key words:** cryoexposure, osteoblastoms, osteochondroms

УДК 681.3

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕКУРЯЩИХ И КУРЯЩИХ СТУДЕНТОВ С ХОБЛ ПРИ СРАВНИТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Е.В. ЛИТВИНОВ\*

Социально-экономическое значение ХОБЛ трудно переоценить, т.к. основная масса больных – граждане трудоспособного возраста. Одной из главных причин роста и «омоложения» ХОБЛ, наряду с загрязнением окружающей среды, является постоянный рост числа курящих молодых людей обоего пола [2].

Если снизить потребление сигарет, то течение ХОБЛ станет легче, а обострения реже и не столь интенсивными.

Таблица 1

Таблица показателей вариабельности сердечного ритма

	Ед.	Физиологическая интерпретация показателя
RRNN	мс	<b>Математическое ожидание.</b> Ср. значение всех R-R интервалов. Активность СНС, гуморальных мех-мов.
SDNN	мс	<b>СКО (Среднее квадратичное отклонение).</b> Среднее квадратичное отклонение всех R-R интервалов. Интегральный показатель суммарного влияния на синусовый узел симпатки и парасимпатки.
RMSSD	мс	<b>Квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов.</b> Отражает способность СУ к концентрации сердечного ритма.
PNN 50%	%	Процентная представленность эпизодов различия интервалов более 50 мс.
Mo	С	<b>Мода.</b> Начальное значение диапазона наиболее часто встречаемых R-R интервалов. Отражает наиболее вероятный уровень функции.
AMo	%	<b>Амплитуда моды.</b> Количество кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды, выраженное в процентах от общего количества кардиоинтервалов. Показатель активности СНС.
BP (MxDMn)	С	<b>Вариационный размах.</b> Разница Min и Max кардиоинтервала, указывает на максимальную амплитуду колебаний R-R. Показатель активности ПСНС.
Ин	Усл. ед.	<b>Индекс напряжения регуляторных систем организма.</b> Состояние центрального контура регуляции и отражает степень централизации управления сердечным ритмом. Отражает активность СНС.
Тр	мс <sup>2</sup> × 1000	<b>Общая мощность спектра.</b> Суммарный эффект действия на сердечный ритм всех уровней регуляции.
HF	мс <sup>2</sup> × 1000	<b>Мощность волн высокой частоты.</b> Отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.
LF	мс <sup>2</sup> × 1000	<b>Мощность волн низкой частоты.</b> Отражает активность симпатических центров продолговатого мозга.
VLF	мс <sup>2</sup> × 1000	<b>Волны очень низкой частоты.</b> Активность центральных эрготропных и гуморально-метаболич. мех-мов регуляции сердечного ритма.
HF (%)	%	<b>Относительное значение мощности волн высокой частоты.</b> Отражает активность ПСНС, его кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.
LF (%)	%	<b>Относительное значение мощности волн низкой частоты.</b> Отражает активность симпатических центров продолговатого мозга.
VLF (%)	%	<b>Относительное значение мощности волн очень низкой частоты.</b> Отражает активность центральных эрготропных гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

**Цель работы** – определение функционального состояния вегетативной нервной системы у курящих студентов с ХОБЛ и сравнение их показателей с данными некурящих.

**Материалы и методы.** До внедрения метода анализа вариабельности сердечного ритма трудно было оценить напряженность и срыв защитно-компенсаторных механизмов без достоверных клинических проявлений, сегментарную и надсегментарную активность вегетативной нервной системы в цифровых показателях. Перечень показателей ВСП, их единицы измерения и физиологическая интерпретация, представлены в табл. 1.

Анализ ВСП проводился студентам контрольной группы (142 человека) и основной группы (183 человек). Строго придерживались стандартизации исследования, чтобы избежать физиологических колебаний показателей ВСП: в первой половине дня, между 10 и 13 часами, не раньше чем через 3 часа после приема пищи, избегая физических нагрузок, при температуре от +19°С до +22°С, в полном покое с исключением посторонних звуков. Запись ритмограммы проводилась всем студентам в горизонтальном положении, с 5-минутным предварительным отдыхом.

Для записи применяли рекомендованные Комитетом МЗ по новой медицинской технике программный комплекс «Верикард». Длительность записи составляла не менее пяти минут; единичные экстрасистолы и артефакты удалялись вручную, чтобы они не

\* Кафедра физической культуры и спорта Воронежского государственного технического университета

Таблица 2

Сравнительная оценка вегетативного тонуса по показателям ВСР в группе некурящих студентов, разделенных по уровню алекситимичности

Показатели ВСР	Группа некурящих (n = 142)		
	Группа неалекситимичных (НА) (n = 69)	Группа неопределенности (НО) (n = 40)	Группа алекситимичных (А) (n = 33)
RRNN (мс)	*903,7±29,4 ■	**869,4±19,7 ■	733,7±31,6 ■
SDNN (мс)	*67,4±9,1	^ 60,3±7,1	55,7±6,4 ■
RMSSD (мс)	*55,4±6,9	50,4±3,7	44,7±3,4 ■
PNN 50%	*53,7±3,2 ■	46,4±4,8 ■	40,3±6,1 ■
Mo (с)	*0,84±0,03	0,75±0,05	0,73±0,02 ■
AMo (%)	*36,7±4,1	42,1±3,7	44,4±4,2
BP (с)	0,33±0,03	0,29±0,07	0,27±0,04
ИИ (усл.ед.)	*113,3±11,7 ■	^ 156,7±21,4 ■	**184±16,6 ■
Спектральный анализ			
TP (мс <sup>2</sup> × 1000)	3,08±0,27	2,76±0,69 ■	2,54±0,84 ■
HF (мс <sup>2</sup> × 1000)	*2,14±0,3	1,68±0,27	1,37±0,1
LF (мс <sup>2</sup> × 1000)	*1,78±0,44 ■	1,53±0,33 ■	1,17±0,28
VLF (мс <sup>2</sup> × 1000)	*0,81±0,2	0,72±0,2	0,51±0,1 ■
HF (%)	46,4±6,5	43,7±6,6 ■	40,7±5,7 ■
LF (%)	31,6±5	33,1±6,2	34,5±4,8
VLF (%)	21,9±5,3	23,2±4,8 ■	24,8±5,5 ■

влияли на общий итог обработки ритмограммы. Ритмограммы с большим количеством артефактов не рассматривались.

Пятиминутные интервалы позволяют исследовать статистическую характеристику сердечного ритма, такие основные показатели, как низкочастотные и высокочастотные колебания спектра (Hart Rate Variability, 1996). Анализ показателей ВСР основывался на разработках Баевского Р.М., Клецкина С.З. [1]. Результаты оценки напряженности вегетативной регуляции можно увидеть в табл. 2 и 3, где осуществляли сравнительный анализ общей ВСР и спектральных частот между группами курящих и некурящих студентов, разделенных на три подгруппы по наблюдаемому уровню алекситимичности.

Как видно из табл. 2 и 3, среднее значение всех RR-интервалов в выборке (RRNN) группы некурящих в подгруппе неалекситимичных студентов составило 90,7±29,4мс; в группе неопределенности – 869,4±19,7мс; у алекситимичных студентов RRNN=733,7±31,6мс. Нормотонические характеристики распределения кардиоинтервалов равняются величинам RRNN от 700 мс до 900 мс, и студенты из группы некурящих соответствовали этим границам, хотя алекситимичные студенты вплотную

приблизились к нижнему краю нормы. В группе курящих студентов показатели RRNN во всех трех подгруппах были достоверно ниже: у неалекситимичных студентов RRNN равнялось 776,3±34,2мс; в группе неопределенности – 683,4±21,1 мс; у алекситимичных студентов – 604,3±27,2 мс. Эти показатели говорят о тенденции к преобладанию симпатического тонуса. Среднее квадратическое отложение R-R интервалов, отражающее уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы SDNN, в норме составляет у молодых людей 70±10мс и уменьшается при стрессе. В группе некурящих у неалекситимичных студентов SDNN равнялось 67,4±3,1мс; в группе неопределенности – 60,3±7,1мс; у алекситимичных студентов – 55,7±6,4мс, т.е. у алекситимичных студентов шло ослабление парасимпатических влияний.

В группе курящих студентов показатели SDNN были достоверно ниже (p<0,01): у алекситимичных студентов (40,2±3,7 мс) и студентов из группы неопределенности – 56,6±4,1 мс. У неалекситимичных студентов из группы курящих SDNN составляло 64,7±3,3 мс. Это может означать, что у курящих студентов из подгруппы неопределенности и особенно у алекситимичных студентов имеется явная тенденция к подавлению автономного контура регуляции и усилению симпатического влияния ВНС. У студентов определялась обратная корреляционная зависимость уровня алекситимичности и показателя SDNN: у некурящих r=- 0,34, p<0,01, у курящих студентов R=- 0,45, p<0,001.

Аналог показателя SDNN – квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов RMSSD. В норме среднее значение составляет 50 мс и его понижение отражает уменьшение парасимпатического влияния ВНС. У алекситимичных курящих студентов ср. значение ниже (p < 0,01), чем в группе некурящих (36,3±4,9мс против 44,7±3,4мс соответственно). Показатели в подгруппах неалекситимичных студентов и в подгруппе неопределенности у студентов соответствовали нижней границе нормы.

В группе некурящих студентов ср. значение моды (Mo) у неалекситимичных лиц составляло 0,84±0,03 с, в группе неопределенности – 0,75±0,05 с; у алекситимичных студентов Mo равнялась 0,73±0,02 с, что соответствовало

нижним границам принятой нормы (0,75–0,95 с, по данным Р.М. Баевского, 1997). В группе курящих студентов мода у неалекситимичных лиц составляла 0,78±0,07 с; в группе неопределенности – 0,69±0,04 с, а в подгруппе алекситимичных студентов – 0,60±0,07 с, что достоверно ниже (p<0,01), чем у некурящих студентов и отражает нарастание симпатического тонуса (особенно у курящих студентов с высокими цифрами алекситимичности).

Нормальное значение амплитуды моды (AMo) в возрасте 25 лет равнялось 41±4 % (Баевский Р.М., 1997). В группе некурящих только у алекситимичных студентов среднее значение было выше верхней границы нормы и соответствовало 44,4±4,2%, а у неалекситимичных студентов и из подгруппы неопределенности равнялось соответственно 36,7±4,1% и 42,1±3,7%. У курящих студентов среднее значение AMo было достоверно выше (p < 0,01) в подгруппе у алекситимичных

Оценка вегетативного тонуса по показателям ВСР в группе курящих студентов

Показатели ВСР	Группа курящих (n = 183)		
	Группа неалекситимичных (НА) (n = 31)	Группа неопределенности (НО) (n = 54)	Группа алекситимичных (А) (n = 98)
RRNN (мс)	* 776,3±24,2	^ 683,4±21,1	**604,3±27,2 ■
SDNN (мс)	* 64,7±3,3	^ 56,6±4,1	**40,2±3,7 ■
RMSSD (мс)	* 51,3±4,1	^ 47,8±4,6	**36,3±4,9 ■
PNN 50%	* 46,1±5,1 ■	^ 36,1±4,5 ■	**29,7±3,2 ■
Mo (с)	* 0,78±0,07	0,69±0,04	0,60±0,07 ■
AMo (%)	* 39,1±3,1	46,7±2,8	50,2±3,7
BP (с)	0,31±0,03	0,26±0,06	0,24±0,01
ИИ (усл.ед.)	* 164,2±19,1 ■	^ 216,1±12,9 ■	**287,3±28,6 ■
Спектральный анализ			
TP (мс <sup>2</sup> ×1000)	* 2,68±1,03	2,19±0,73 ■	1,97±0,32 ■
HF (мс <sup>2</sup> ×1000)	* 1,93±0,37	1,53±0,3	1,12±0,27
LF (мс <sup>2</sup> ×1000)	* 1,21±0,29 ■	1,03±0,12 ■	0,78±0,21
VLF, мс <sup>2</sup> ×1000	* 0,63±0,17	0,47±0,32 ■	0,39±0,17 ■
HF (%)	* 43,2±8,4	^ 34,1±6,3 ■	**29,4±8,8 ■
LF (%)	34,2±7,2	35,7±6,4	37,3±7,4
VLF (%)	* 22,6±6,1	^ 30,2±7,2 ■	33,3±6,8 ■

^ – различия в одной группе (p < 0,01) между НА и НО по t-критерию Стьюдента; \*\* – различия у исследуемых одной группы (p < 0,01) между НО и А по t-критерию Стьюдента; – различия у исследуемых одной группы (p < 0,01) между НА и А по t-критерию Стьюдента; ■ – межгрупповые различия (p < 0,01) между одинаковыми подгруппами (НА и НА; НО и НО; А и А) по t-критерию Стьюдента

Таблица 3

студентов –  $50,2 \pm 3,7\%$  и у студентов в подгруппе неопределенности –  $46,7 \pm 2,8\%$ , что так же говорит о нарушении адаптационных возможностей организма. Определяется положительная корреляция между увеличением АМо и ростом показателей алекситимичности: у некурящих студентов ( $r=0,38$ ,  $p<0,01$ ), у курящих студентов ( $r = 0,46$ ,  $P < 0,001$ ), а также значимая прямая корреляция между увеличением показателя алекситимичности и показателя индекса напряжения (ИН): некурящая группа ( $r=0,39$ ,  $p < 0,01$ ), курящая группа ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ).

Вариационный размах (ВР) в норме отражает уровень вагусной регуляции ритма сердца (активность парасимпатической нервной системы) и в норме составляет  $0,32 \pm 0,03$  с (Баевский Р.М., 1984 г.). В группе некурящих у неалекситимичных студентов он немного превосходил средний показатель нормы –  $0,33 \pm 0,03$  с, а в подгруппах неопределенности и алекситимичности был ниже нормы –  $0,29 \pm 0,07$  с и  $0,27 \pm 0,04$  с соответственно. В группе курящих только у неалекситимичных студентов средний показатель МхДМп приближается к норме –  $0,30 \pm 0,03$  с, а у группы неопределенности и алекситимичных студентов был достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) –  $0,26 \pm 0,06$  с и  $0,24 \pm 0,01$  с соответственно, что наряду с другими показателями ВСР говорит о преобладании симпатического тонуса и перенапряжении регуляторных процессов. При сравнении спектральных компонентов сердечного ритма у курящих и некурящих студентов также отмечались отличия между ними в сторону увеличения симпатических влияний и снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и стрессовой устойчивости организма в группе у курящих студентов.

По усредненным показателям общей мощности спектра (Тр) у алекситимичных некурящих студентов показатели были в границах нормотонии –  $3,08 \pm 0,27 \text{ мс}^2$  (норма по Баевскому для здоровых исследуемых =  $3,3-3,45 \text{ мс}^2$ ), но уже у студентов из подгруппы неопределенности и особенно у студентов с высокими показателями алекситимии мощность спектра были достоверно ниже границ нормы ( $2,76 \pm 0,69 \text{ мс}^2$  и  $2,54 \pm 0,84 \text{ мс}^2$  соответственно). У курящих в подгруппе неалекситимичных студентов и у студентов из подгруппы неопределенности достоверно ниже, чем у некурящих студентов ( $p < 0,01$ ), были показатели спектральной мощности ( $2,68 \pm 1,03 \text{ мс}^2$  и  $2,19 \pm 0,73 \text{ мс}^2$  соответственно), а у алекситимичных студентов в два раза ниже –  $1,97 \pm 0,32 \text{ мс}^2$  ( $p < 0,001$ ), что подтверждает предположение о низкой стрессовой устойчивости организма курящих студентов (табл. 2).

Были проанализированы показатели абсолютной мощности волн высокой частоты (HF), отражающие абсолютной мощности волн низкой частоты (LF), отражающие активность симпатических центров продолговатого мозга; активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга; абсолютной мощности сверхнизкочастотных колебаний (VLF), отражающие активность уровня симпатического звена регуляции. Все три вида волн в группе курящих студентов были достоверно ниже, чем у группы некурящих студентов (табл. 2 и 3), что говорит о преобладании стресса в группе курящих студентов.

По показателям относительной мощности частотного спектра (HF%; LF% и VLF%), имеются различия в присутствии относительной мощности HF% в группе некурящих студентов, кроме подгруппы неалекситимичных студентов: у некурящих студентов в подгруппе неопределенности HF% равнялась  $43,7 \pm 6,6\%$ , а в подгруппе алекситимичности –  $40,7 \pm 5,7\%$ ; тогда как у курящих студентов в подгруппе неопределенности HF% =  $34,1 \pm 6,3\%$ , а у алекситимичных студентов HF% =  $29,4 \pm 8,8\%$ . HF% отражает активность парасимпатической нервной системы, что говорит о меньшем напряжении регуляторной системы у некурящих студентов по сравнению с курящими. Показатели относительной мощности волн низкой частоты (LF%) и особенно показатели относительной мощности волн очень низкой частоты - VLF% в общем спектре выше у студентов из группы курящих ( $24,8 \pm 5,5\%$  у некурящих против  $33,3 \pm 6,8\%$  у курящих в подгруппе алекситимичных студентов), и это можно расценить как вегетативный коррелянт тревоги, наличие стресса у этих студентов, т.е. тревожные состояния сопровождаются активацией симпатического отдела (табл. 2 и 3).

Результаты данных спектрального анализа, проводимого у студентов курящих и некурящих групп, однозначно показали значительное усиление активности симпатического отдела и угнетение активности парасимпатического отдела у студентов группы курящих, что объясняется ослаблением регуляторных

механизмов, угрозе срыва адаптации и низкой стрессовой устойчивости организма студентов-курильщиков. Итоги статистического и спектрального анализа ВСР показали, что у курильщиков вегетативная регуляция напряжена, централизована, инертна.

### Литература

1. Баевский Р.М. и др. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний.– М.: Медицина, 1997.– 265 с.
2. Биличенко Т.Н. // Тер. Архив.– 1994.– №1.– С.78–83.

### EVALUATION OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN SMOKING AND NON-SMOKING GROUPS OF STUDENTS SUFFERING FROM COPD, DURING COMPARATIVE ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY (HRV)

E.V. LITVINOV

### Summary

Comparative research for determination of a state of vegetative regulation and evaluation of general HRV, spectral frequency in smoking and non-smoking students have been conducted, taking account of an alexithymic level.

**Key words:** smoking students, alexithymic

УДК 615.03; 61612-008

### ЭСТРАДИОЛ ПРИ ВЕГЕТАТИВНО-ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В.Р. МКРТЧЯН

**Введение.** Синдром вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии (ВДМ) проявляется клинически кардиалгией, одышкой, сердцебиением, а также электрофизиологическими изменениями (сглаженность или инверсия зубцов Т, косовосходящие и косонисходящие смещения сегмента ST и т.д.), нарушениями ритма сердца (чаще желудочковой экстрасистолией и пароксизмальными нарушениями ритма). Клиническая картина ВДМ идентична независимо от ее причины и сопровождается ярко выраженной вегетативной симптоматикой. Заболеваниями, на фоне которых наблюдается синдром ВДМ, являются патологический климакс, предменструальный синдром, посткастрационный синдром и миома матки [5,3]. Исследованиями последних лет доказано, что в основе ВДМ главная роль принадлежит уровню женских половых гормонов (эстрадиола) [3, 5–6].

Эстрогены, имея сходную с сердечными гликозидами структуру, способствуют урежению частоты сердечных сокращений, усилению контрактильной способности миокарда, ударного выброса [1–2, 5–6, 8]. В эксперименте показано, что кастрация ведет к урежению ритма сердечных сокращений, снижению высоты зубца Т, а заместительная терапия фолликулином, эстрадиола-пропионатом нормализует деятельность сердца и электрофизиологические процессы. При введении эстрадиола в больших дозах в эксперименте наблюдали возникновение фолликулинового миокарда с дистрофией мышечных волокон, гистиоцитарной инфильтрацией и межлочечным склерозом. Введение больших доз эстрадиола с адренокортикотропным гормоном вело к гибели животных от обширных инфарктов миокарда [1–8]. Эстрогены стимулируют секрецию антидиуретического гормона задней доли гипофиза, что ведет к задержке в организме воды и натрия, способствует увеличению массы циркулирующей крови, следовательно, они перегружают сердце. Рез вазомоторный центр эстрогены вызывают расширение сосудов внутренних органов, имеют симпатическую активность, которая может быть подавлена прогестероном [1]. Эстрадиол, тестостерон и прогестерон влияют на биоэлектрические и механические процессы, происхо-

дящие в предсердиях, в хронотропной ткани, наподобие антиаритмических средств, тогда как потенциал покоя не изменяется.

У больных с овариальной недостаточностью отмечается раннее нарушения ритма сердца, причем во время беременности на фоне роста содержания эстрадиола нарушения ритма исчезают, проходят и имевшие место изменения электрокардиограммы [3, 8]. Как ослабление эстрогенной функции яичников, так и ее усиление способствуют стойкому нарушению метаболических процессов в миокарде. Литературные данные об уровне эстрогенной насыщенности у больных климактерической ВДМ различны и говорят об отсутствии однонаправленности изменений количества эстрогенов и их активности. Нет данных и за прямую зависимость формирования ВДМ от эстрогенов при патологическом климаксе. Нами ранее было установлено, что у больных с климактерической ВДМ в менопаузе наблюдается частое отклонение от нормы содержания эстрадиола в сыворотке крови (77,1%) как в сторону повышения, так и в сторону снижения. Спад уровня эстрадиола отмечалось у 47,1% больных, рост – у 30%. Из анализа научной литературы следует, что изменение уровня эстрогенов – часть патогенетической цепи становления климактерической ВДМ [7]. В этом смысле интерес представляет анализ уровня эстрогенов при ВДМ различного генеза.

**Материал и методы.** Уровень эстрадиола изучался у 45 больных ВДМ на фоне патологического климакса в менопаузе, у 32 – на фоне предменструального синдрома, у 42 – на фоне посткастрационного синдрома и у 39 – на фоне фибромиомы матки.

Ср. возраст в группе с патологическим климаксом равен 52,04 г., с предменструальным синдромом – 45,67 г., с посткастрационным синдромом – 52,86 г., с фибромиомой матки – 48,33 г.

Определение эстрадиола проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате фирмы «Джонсон и Джонсон» системы VITROS Eci-автомат. В качестве нормы использовались показатели фирмы «Джонсон и Джонсон», равные в фолликулярную фазу 97,5–592 пмоль/л, в преовуляторный пик – 685–1404 пмоль/л, в лютеиновую фазу – 120–738 пмоль/л. При миоме матки и предменструальном синдроме за норму приняли уровень эстрадиола в крови – 97,5–1404 пмоль/л; при постменопаузе, патологическом климаксе и посткастрационном синдроме использовали в работе нормативы показателей фирмы «Джонсон и Джонсон» (19,7–141 пмоль/л). Анализ результатов исследования вели с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различия средних значений оценивалась критерием Стьюдента (t) для выборок разного объема, непараметрическими критериями  $\chi^2$  и точным методом Фишера (ТМФ). Все расчеты проводились по алгоритмам, предложенным С.Г.Ланцем (1999).

**Результаты.** В табл. представлен уровень эстрадиола у больных ВДМ на фоне патологического климакса, миомы матки, предменструального и посткастрационного синдромов. Средний уровень эстрадиола в группе с патологическим климаксом был достоверно ниже, чем у больных с миомой матки ( $p=0,002$ ) и предменструальным синдромом ( $p=0,001$ ) и не отличался от группы с посткастрационным синдромом ( $p=0,122$ ). Уровень эстрадиола в группах с миомой матки и предменструальным синдромом статистически значимо не отличался ( $p=0,833$ ), но был выше, чем в группе с посткастрационным синдромом ( $p=0,001$ ). В группе с предменструальным синдромом содержание гормона было выше, чем при посткастрационном ( $p=0,001$ ).

Таблица

Содержание эстрадиола в сыворотке крови у больных ВДМ различного генеза (M±m)

Группа	Климакс патол.	Миома матки	Предменстр. синдром	Посткастрац. синдром
n	45	39	32	42
Уровень эстрадиола (M±m)	45,3±15,4	187,4±43,7	175,0±36,8	20,1±15,4

Как следует из приведенных в табл. данных, средний уровень эстрадиола при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме соответствовал норме, хотя и был на нижней ее границе при посткастрационном синдроме. Средний уровень эстрадиола в группе с миомой матки и предменструальным синдромом наблюдался в пределах нормы для женщин с сохраненным менструальным циклом, но, как и в группе с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом, приближался к ее нижней границе. Из 45 больных ВДМ с патологическим климаксом у 23 уровень эстрадиола был ниже нормы, у 3 – выше и лишь у 19 соответствовал нормативным показателям. В группе с миомой матки снижение уровня эстрадиола выявлено у 24 женщин, нормальный уровень – у 15. При предменструальном синдроме сниженное содержание определялось у 16 больных, нормальное – у 16. В группе ВДМ с посткастрационным синдромом из 42 случаев только в 12 содержание гормона было нормальным, в 30 – было снижено.

Во всех группах достаточно часто встречалось отклонение от нормы в содержании эстрадиола в сторону снижения, и лишь при патологическом климаксе отмечено редкое повышение его содержания. Мы проанализировали частоту отклонений от нормы в содержании эстрадиола между группами. В группе ВДМ с патологическим климаксом она составила 57,8%, с миомой матки – 61,5%, с предменструальным синдромом – 50%, с посткастрационным синдромом – 71,4%. Встречаемость отклонений от нормы в содержании эстрадиола между группами статистически значимо не отличалась ( $\chi^2=0,016$ ,  $p=0,899$ ). Не было статистически значимых различий во встречаемости отклонений от нормы в уровне эстрадиола и между каждыми 2-мя группами.

**Выводы.** Несмотря на статистически значимые различия в среднем уровне эстрадиола при ВДМ различного генеза, во всех группах средний уровень гормона был ближе к нижней границе нормы. Частота отклонения от нормы в уровне эстрадиола, чаще в сторону снижения, не отличалась между группами. Уровень эстрадиола был ниже нормы более чем в 50% случаев при ВДМ любого генеза. Наличие достаточно высокого процента больных с нормальным содержанием эстрадиола во всех группах указывает на важную, но далеко не единственную роль уровня эстрадиола в становлении ВДМ при патологическом климаксе, миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах.

#### Литература

1. Балаболкин М.И. и др. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний.– М., 2002.
2. Баранов В.Г. и др. Физиология и патология климактерия.– Л., 1965.
3. Воробьев А.И. и др. // Кардиалгии.– М., 1980.– С. 97–168.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина, 1983.
5. Иванов А.И. Вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия. – М.: ЦОЛИУВ.– 1979.
6. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию.– М., 2001.
7. Мкртчян В.Р. Медикаментозное лечение проявлений климактерической миокардиодистрофии: Дис...канд. мед. наук.– М., 1986.
8. Поповичи Д., Сэхлян В. Гормоны и сердечно-сосудистая патология.– М.: Медицина, 1969.

Раздел VI

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК 616.329: 616.27–002–056.5

ТРУДНОСТИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭНТЕРАЛЬНОГО ЗОНДОВОГО ПИТАНИЯ И АНТИРЕФЛЮКСНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ОСТРЫХ ПЕРФОРАЦИОННЫХ МЕДИАСТИНИТАХ

С.В. ЕРМОЛЕНКО, Ю.А. ПАРХИСЕНКО, Н.В. СОЛОД, И.В. ЮРГЕЛАС\*

Коррекции нарушений метаболизма, возникающих в ответ на острое хирургическое заболевание, в литературе [1] уделяется большое внимание, так как неадекватность её нередко является причиной неблагоприятного исхода оперативного вмешательства. Проблема особенно сложна после экстренных комбинированных операций на органах брюшной и грудной полости и/или шее, когда имеющиеся нарушения обменных процессов обусловлены тяжестью заболевания, усугубляются операционной травмой, а предоперационная подготовка из-за ограничения по времени не выполнена в полном объеме. Установление перфорационного генеза острого медиастинита расширяет объем неотложной хирургической помощи от вскрытия и дренирования клетчаточных пространств средостения до реализации антирефлюксной защиты и формирования искусственного желудочного или проксимального кишечного свища для энтерального питания [2–4].

Чрезвычайно актуальной представляется проблема оптимизации профилактики желудочно-пищеводного рефлюкса и обеспечения нутритивной поддержки. Суть разработанной нами модификации одиночной гастростомии заключается в том, что через канал трубки, поддерживающей просвет гастростомического отверстия, устанавливается силиконовый зонд. Последний проводится в тонкую кишку и фиксируется на расстоянии 30–40 см за связкой Трейтца [5–8]. Внутренние диаметры гастростомической трубки и гастроэнтерального зонда равны 1,5 и 0,7 см. Такая процедура доступна и интраоперационно, и в послеоперационном периоде в условиях реанимации и интенсивной терапии с эндоскопической поддержкой [9–10].

Приводим одно из наблюдений. Больной К., 68 лет, поступил 9.09.2004 г. в клинику Воронежской облбольницы № 1 с диагнозом: перфорация средней трети пищевода инородным телом (сливовая кость), острый первичный задний медиастинит спустя 15 часов от момента перфорации. Из анамнеза: пациент в возрасте 22 лет перенес химический ожог пищевода прижигающим ядом (аккумуляторная жидкость) с развитием язвенно-некротического эзофагита, острого заднего медиастинита, второй эмпиемы плевры слева, по поводу чего проводилось дренирование плевральной полости с настройкой промывной системы, а для питания был сформирован желудочный свищ. После купирования воспалительно-деструктивного процесса в средостении, плевральной полости с заживлением раны пищевода вторичным натяжением, было произведено закрытие желудочного свища. На диспансерном учете пациент не состоял, хотя имела стойкая дисфагия 3 степени за счет рубцового стеноза пищевода в месте перфорации.

При первичном осмотре состояние средней тяжести – тяжелое, самочувствие страдает за счет распирающих болей в межлопаточном пространстве и области нижнегрудного отдела позвоночника с иррадиацией в реберно-позвоночные углы, положение активное, адекватное, однако несколько заторможен, кожные покровы бледные, тургор снижен, тоны сердца глухие, ритмичные, пульс 100 ударов в 1 мин., артериальное давление 100–90/60 мм рт.ст., передние области шеи, надплечья деформированы за счет мягкотканого компонента (эмфизема мягких тканей), напряжение паравerteбральных мышц, дыхание жесткое по всем полям, частота дыхательных движений 18. Язык влажный, скудно обложен белым налетом, живот мягкий, перитонеальных знаков нет. Гематокрит 0,41; гемоглобин 123 г/л, лейкоциты 11,2. При эзофагогастродуоденоскопии пищевод свободно проходит до 30 см от передних зубов, далее рубцово сужен, рядом с местом сужения отверстие с налетом фибрина по краям с кровоподтеками и осадениями слизистой. При рентгенологическом исследовании

органов грудной клетки с контрастированием пищевода выявлены два последовательно заполняющихся водорастворимым контрастом затека в средостение и левую плевральную полость. Подобная картина исключала чреспещеводное дренирование абсцессов средостения по Н.Н. Каншину [11]. Учитывая клиническую картину и данные дополнительных методов исследований предпринято оперативное вмешательство. Первым этапом произведена гастростомия по Кадеру – Андросову из срединного лапаротомного доступа. При этом выполнить традиционно рекомендуемые антирефлюксные манипуляции (перевязка проксимального и дистального отрезков пищевода, фундопликация по Nissen или Dog и др.) или сформировать еюностому, которая исключала бы рефлюкс и применялась для питания больного, не представлялось возможным. Причина – тотальный спаечный процесс брюшной полости, сделавший затруднительным даже выделение стенки желудка для формирования свища. Все попытки висцеролиза чревата пролонгированием вмешательства, анестезиологического пособия и дополнительной кровопотери.

Вторым этапом вскрыто заднее средостение с опорожнением двух полостей до Ø3–4 см. Выявлен раневый сетчатый дефект пищевода общим визуальным размером >1,2 см с неровными краями и истонченной стенкой без дифференциации слоев, которая обрывалась при попытке захватывания инструментом. Предпринята попытка ушивания дефекта атравматичным материалом под эндоскопическим контролем. Операция завершена формированием системы для аспирационного проточно-промывного дренирования средостения с отдельным помещением дренажа в косто-диафрагмальный синус. С 5-х суток послеоперационного периода отмечены нарастающие по объему рефлюксы желудочного содержимого в пищевод и средостение с адекватной эвакуацией через промывную систему, а при попытках энтерального питания – заброс нутриционных смесей при сохраненном и антеградном их пассаже и функционировании кишечника. Ситуация усугублялась необходимостью мягкой фиксации больного в горизонтальном положении ввиду явлений энцефалопатии смешанного генеза (атеросклеротическая энцефалопатия, токсико-инфекционный психоз), упорным кашлем, обусловленным хроническим обструктивным заболеванием легких.

Нестабильность гемодинамики, явления энцефалопатии смешанного генеза и спаечный процесс в брюшной полости заставили прибегнуть к малоинвазивным манипуляциям для декомпрессии пищевода и желудка. Для этого при проведении гастростомии через искусственный желудочный свищ выявлено, что рубцово деформированный извне желудок (за счет спаечной болезни брюшной полости) представлял собой многокамерную полость, что и препятствовало пассажу питательной смеси в нужном направлении. С помощью эндоскопической техники через канал трубки, поддерживавшей просвет гастростомического отверстия, силиконовый зонд проведен за нижнегоризонтальную ветвь 12-перстной кишки, а затем и за связку Трейтца, что подтверждено рентгенологическим контролем. С этого момента можно констатировать разобщение порочного круга, что позволило адекватно обеспечить метаболические потребности и превратить прогрессирующее воспалительно-деструктивное процесса в межфасциально-клетчаточных пространствах средостения.

Включение модифицированной методики одиночной гастростомии в протокол первичного вмешательства позволяет совмещать функции декомпрессии и нутритивной поддержки, начать энтеральное питание в раннем послеоперационном периоде с лаважа глюкозо-солевыми растворами с этапными переходами на полуэлементные и стандартные смеси [12]. Минимальная травматичность – преимущество в сравнении с методиками антирефлюксной защиты и энтерального питания [13].

Литература

1. Попова Т.С. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. – М.: ООО Изд. дом «М-Вести», 2002.
2. Абакумов М.М. и др. // Вест. хир. им. И.И. Грекова. – 2001. – № 1. – С. 80–85.
3. Шутулин П.П. и др. // Хир. – 2001. – № 8. – С. 58–61.

\* Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

4. Шитулин П.П. и др. // Хир.– 2000.– № 6.– С. 54–55.
5. Жуков А.О. и др. // Анестезиол. и реаним.– 1988.– № 4.– С. 46–48.
6. Качоровский Б.В. и др. // Вест. хир. им. И.И. Грекова.– 1988.– № 3.– С. 54–57.
7. Тамазашвили Т.Ш. и др. // Вест. хир. им. И.И. Грекова.– 1985.– № 8.– С. 29–32.
8. Татишвили Г.Г., Тамазашвили Т.Ш. // Хир.– 1986.– № 4.– С. 54–59.
9. Ефимов О.Н. и др. // Хир.– 1984.– № 10.– С. 97–98.
10. Смольский Б.Г. и др. // Хир.– 1980.– № 10.– С. 91–92.
11. Канишин Н.Н. // Вест.хир. им. И.И. Грекова.– 1983.– № 2.– С. 24–27.
12. Бутров А.В. Методология применения парентерального и энтерального питания в комплексном лечении стационарных больных – М., 2003.
13. Павлюк А.Д. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хир.– 1994.– № 5.– С. 72–75.

УДК 616.27 – 002 – 089.168.1

К ВОПРОСУ О РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ СТЕРНОМЕДИАСТИНИТАМИ

В.М. БЕЛЬСКИХ, В.Г. САМОДАЙ, Н.В. СОЛОД, И.В. ЮРГЕЛАС\*

Расширение показаний к радикальной хирургической коррекции стернотомным доступом заболеваний органов груди с использованием синтетических материалов, с длительной катетеризацией кровеносных сосудов на фоне роста госпитальной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами микроорганизмов, и применением иммунодепрессантов привело к росту частоты гнойных осложнений до 25%, а летальности при их возникновении – до 83,3%. Это касается острой деструктивной патологии грудины, прилежащих отделов ребер и межфасциально-клетчаточных пространств переднего средостения, обобщенно именуемой в литературе послеоперационными стерномедиастинитами [11]. Повседневно приходится сталкиваться с подострым течением этой нозологии, характеризующейся стертой клинической картиной на фоне маловирулентной микрофлоры, проведения комбинированной антимикробной фармакотерапии, применения препаратов для анальгезии и седации с ограничением использования методов лучевой и ультразвуковой диагностики при нивелировании возникающих у больного негативных субъективных ощущений. При этом развивается вторичная хронизация процесса, в периоды обострений которого разрушается костный остов груди; подкожно-жировая клетчатка и мышечная ткань подвергаются атрофии и рубцовому перерождению с образованием сложного лабиринта свищевых ходов. Все это требует повторных оперативных вмешательств для санации переднего средостения [5], удаления секвестрировавшихся хрящевых и костных фрагментов ребер и грудины с иссечением сложных мягкотканых свищевых ходов [3] и с завершающим дренированием гнойной полости с настройкой ирригационной системы. Но даже при достижении реконвалесценции остается нерешенной проблема дефектов передней поверхности грудной клетки. Для реконструктивно-восстановительного этапа хирургической коррекции гнойно-септических осложнений срединных стернотомий предложен ряд методик. Существование разных по виду пластического материала вмешательств облегчает индивидуальный подход к лечению, но свидетельствует о поиске универсального решения в связи с объективными недостатками этих методик.

Предложено протезирование грудины углеродными или пластмассовыми имплантатами, сетками, что сопряжено с риском нагноения и отторжения имплантатов [7]. Использование устойчивых к деформации под воздействием сердечных сокращений и инертных никелит-титановых пластин [6] требует их покрытия мышечным стеблем с кожным островком на сосудистой ножке [9], формирование которого влечет косметический дефект иного рода. Само вмешательство трудоемко, требует микрохирургической техники и фармако-экономических затрат. При миопластике деваскуляризации подвергаются участки грудной клетки, нахо-

дящиеся вне патологического процесса, а формирование кожного лоскута определяет её как двухэтапное вмешательство.

Остеопластический метод подразумевает использование с заместительной целью расположенного по верхнему или нижнему краю дефекта расщепляемого ребра, но в случае распространенности деструктивного процесса пригодных костных фрагментов может не оказаться либо их использование увеличит и без того обширный дефект [4]. Оментопластика [2] предполагает вмешательство в брюшную полость, что вносит коррективы в анестезиологическое пособие; сам сальник может не иметь требуемого размера или вовсе отсутствовать. Оментопластика требует завершения аутодермальной пластикой, которая проводится при условии появления активных грануляций на фоне ведения обширной раны под влажной повязкой и потому имеется риск инфицирования брюшной полости. Оментопластика в сочетании с миопластикой позволяют повысить эффективность лечения путем простой суммации положительных эффектов. В клинике торакальной хирургии в 2003–2005 гг. разработана и прошла успешную апробацию альтернативная методика стернокостомедиастинопластики. Суть ее заключается в том, что пластика дефектов грудной стенки, вовлекающих центрально расположенную грудину с прилежащими отделами ребер и позадигрудинного пространства проводится деэпидермизированными кожно-фасциальными лоскутами. Эти лоскуты могут иметь разную пространственную ориентацию и быть встречными билатеральными торакальными, формируемыми в проекции большой грудной мышцы с основанием у края подмышечной впадины или встречными – торакальным и абдоминальным. Пространственная ориентация лоскутов определяется положением дефекта, вовлекающего в патологический процесс костно-мягкотканый остов левой или правой половины грудной клетки. Выкраивание лоскутов ведется с учетом анатомии основных снабжающих сосудов. Истинные размеры костно-мягкотканого раневого дефекта определяются только после иссечения рубцово-измененных тканей, удаления костных секвестров в общепринятых пределах, и потому отличаются в 1,5–2 и более раз от общего визуального размера дефекта, оценка которого проводилась до операции. Это обстоятельство позволяет лишь интраоперационно определить размеры мобилизуемых кожно-фасциальных лоскутов. Далее производится пробная тампонада раневого дефекта сформированными лоскутами и намечается граница деэпидермизации под контролем натяжения и кровообращения лоскутов у их основания. Затем выполняется деэпидермизация свободного края лоскута на глубину погружения. По дну дефекта делается укладка системы силиконовых трубок для налаживания аспирационного проточно-промывного дренирования. Далее выполняется тампонада раневого дефекта деэпидемизированными кожно-фасциальными лоскутами с их фиксацией ко дну раны и между собой.

Обязательным условием является купирование острого периода хронического процесса и доказательное определение границ патологии (множественные очаги гнойного воспаления с выраженной инфильтрацией тканей грудной стенки и наличием гнойных извилистых свищей). С этой целью оценку распространенности воспалительно-деструктивного процесса вели с помощью рентгено-компьютерной томографии, полипозиционной рентгеноскопии (рентгенографии) органов грудной клетки с прицельным исследованием грудины и переднего средостения [1, 8], контрастной медиастиноскопии (медиастинографии) на рентгенаппаратах с электронно-оптическим преобразователем с применением различных водорастворимых контрастов [10].

К достоинствам методики относим одноэтапность и малотравматичность практически без риска повреждения внутренних органов. Техническая простота исключает использование микрохирургической техники и деваскуляризации непораженного каркаса грудной клетки. Добиваясь эластического восстановления непрерывности костно-мягкотканого каркаса груди, удается избежать легочных грыж, парадоксального дыхания с флотацией груди, нарушений экскурсии грудной клетки и ограничения движений верхних конечностей. Немаловажны фармако-экономический эффект за счет сокращения затрат на купирование обострений процесса и смена психо-эмоционального фона пациента после устранения косметического аспекта проблемы.

Литература

1. Абакумов М.М. и др. // Хир.– 2001.– № 7.– С. 9–12.
2. Вишневский А.А. и др. // Хир.– 1990.– № 2.– С. 144–149.
3. Грубник В.В. // Грудная и сердечно-сосуд. хир.– 1997.– № 4.– С. 39–43.

\* Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; ГУЗ «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1»

4. Захаров И.И. Мышечная и кожная пластика при хроническом остеомиелите.– Ижевск, 1970.– С. 59–62.
5. Макаров А.А. Острый передний медиастинит после операций на открытом сердце (этиология, патогенез, диагностика и лечение): Дис... канд. мед. наук.– СПб., 2001.
6. Муков М.Б. Реконструктивно-пластический этап в хирургическом лечении распространенных форм опухолей груди (клинико-анатомическое и экспериментальное исследование): Дис... канд. мед. наук.– СПб., 2001.
7. Ненатяжная герниопластика / Под ред. В.И. Егиева.– М., 2002.
8. Bitkover C.Y. // Ann. Thorac. Surg.– 1999.– № 3.– P. 858.
9. Kollar A. // J. Card. Surg.– 2003.– № 3.– P. 245–252.
10. Krabatsch T. // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 1999.– Vol. 5, № 3.– P. 164–167.
11. Robicsek F. // Am. Surgery.– 2000.– № 2.– P. 184–192.

УДК 616.27–002 : 616.39–007.258–005.1–08

К ВОПРОСУ О ДОСТИЖЕНИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПИЩЕВОДНО-СОСУДИСТЫХ ФИСТУЛАХ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ПЕРФОРАЦИОННЫМИ МЕДИАСТИНИТАМИ

В.В. БУЛЬНИН, Н.П. ДРОЖЖИНА, А.В. ЛОЗИНСКИЙ,  
Ю.А. ПАРХИСЕНКО, И.В. ЮРГЕЛАС\*

Профузные кровотечения из магистральных артериальных и/или венозных стволов при воспалительно-деструктивных процессах в поверхностных и глубоких клетчаточных пространствах шеи и средостения носят фатальный характер. Неудержимая динамика процесса на фоне бесперспективности комплекса консервативных мероприятий закономерно ведут к гибели больного либо на фоне некорректируемого геморрагического шока, либо аспирационного синдрома с асфиксией при исходной тяжелой эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности [2–3, 5]. В качестве фактора для развития аррозивного кровотечения рассматривается литическое действие гноя, а в случае перфорационных медиастинитов – возможное предварительное повреждение стенки сосуда инородным телом через стенку прилежащего полого органа шеи или средостения [6–7, 9].

Большинство авторов, сообщающих о предпринимавшихся в подобных ситуациях мерах, делают акцент на способах окончательного гемостаза, достигаемого в условиях операции путем лигирования и/или ушивания дефекта кровоточащего сосуда из расширенных доступов и тампонирования ран шеи и средостения. Как сопутствующие консервативные мероприятия ими рекомендуются внутривенные инфузии гемостатических средств общерезорбтивного действия (ε-аминокапроновой кислоты, глюконата кальция и др.), свежемороженой плазмы, управляемая гипотония [1, 4]. Но часто на практике приходится сталкиваться с ситуациями, когда на транспортировку больного с аррозивным кровотечением в оснащенный аппаратурой для поддержания витальных функций и хирургическим инструментарием операционный зал и сбор специализированной бригады требуется времени. Высокая скорость ламинарного потока в магистральных сосудах исключает возможность самопроизвольной остановки профузных кровотечений, а при больших дефектах стенки сосуда и вовсе «сводит на нет» все консервативные мероприятия. Даже нахождение больного под непрерывным наблюдением медперсонала и мониторингом контролем с регистрацией развившейся катастрофы не гарантирует осуществления окончательного гемостаза в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. При развитии аррозивного кровотечения у больных острым перфорационным медиастинитом со сформировавшейся пищеводно-сосудистой фистулой или при извлечении инородного тела с поступлением крови в просвет пищевода успешную клиническую апробацию выдержала тампонада про света последнего с помощью зонда Сэнгстакаена – Блэкмора при любом уровне повреждения, осуществляемая наблюдающим специалистом (хирургом, реаниматологом), при необходимости – с эндоскопической поддержкой. Нам встретилось единственное сообщение [8] о таком нетрадиционном показании к применению зонда Сэнгстакаена – Блэкмора, как пищеводно-сосудистая фистула. Поэтому целесообразно поделиться собственным наблюдением, не претендуя на авторский приоритет, хотя выход публикации

в свет почти совпал с нашим независимым внедрением в клиническую практику нового технического приема.

Больной М., 38 лет, поступил в клинику госпитальной хирургии Областной больницы № 1 г. Воронежа 21.05.2001 г. с диагнозом: перфорация средней трети пищевода инородным телом, осложненная первичным задним медиастинитом. Установлено, что 16.05.2001 г. он подавился рыбной костью, вслед за чем появились боли колющего характера в грудной клетке. Вечером 18.05.2001 г. самочувствие ухудшилось за счет усиления болевого синдрома, присоединения лихорадки и чувства нехватки воздуха. Однако и это еще не заставило обратиться за медицинской помощью. При поступлении состояние расценено как крайне тяжелое. Жалобы на лихорадку до 38°C в вечерние часы, резкую общую слабость, распирающие боли в межлопаточном пространстве, чувство нехватки воздуха в покое. Положение вынужденное – сидя, бледность кожных покровов и слизистых с акроцианозом. Деформации тканей или отставания какой-либо половины грудной клетки в дыхании не отмечено. Стето-акустическая картина: жесткое дыхание с разнокалиберными хрипами по всем полям, ослабленное в сочетании с притуплением звука над нижними легочными полями слева. Частота дыхательных движений 50 в 1 мин., частота сердечных сокращений 140 в 1 мин., артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Живот спокоен. При полипозиционной рентгенографии грудной клетки, рентгено-компьютерной томографии грудной клетки с дачей водорастворимого контраста через рот выявлено расширение тени средостения с раслоением межфасциально-клетчаточных пространств и медиастинальной плевры воздушными вакуолями, затем контраста по передней стенке пищевода на уровне бифуркации трахеи, гидроперикард, средний левосторонний гидроторакс. Эзофагогастростомия выявила сдавление верхне- и среднегрудной отделов пищевода инфильтратом извне с обеих сторон, отечная и цианотичная слизистая пищевода имела дефекты на уровне 30–32 см, контактно кровоточивые, через которые поступали гнойно-некротические массы. Учитывая уровень повреждения стенки пищевода с развитием острого перфорационного медиастинита и прорывом экссудата в левую плевральную полость, больному первым этапом выполнена гастростомия по Кадеру – Андросову, а вторым – чрезплевральная медиастинотомия. При этом в плевральной полости выявлено более 1,0 л серого зловонного экссудата с фибрином, ателектазирование нижней доли левого легкого. Тупо вскрыто заднее и переднее средостение, его межфасциально-клетчаточные пространства имбибириваны с участками кровоизлияний. Завершающим этапом произведена санация плевральной полости антисептическими растворами и сформирована ирригационная система из силиконовых трубок. Крайняя тяжесть состояния по роду перенесенной травмы пищевода, ее осложнений и их хирургической коррекции определила помещение больного в отделение реанимации и интенсивной терапии для динамического наблюдения с мониторингом витальных функций и коррекции гемостаза. Утром 22.05. 01 состояние больного ухудшилось в связи с развившимся профузным (до 3,0 л) кровотечением с поступлением крови через гастростомическую трубку. Острая сердечно-сосудистая слабость, паравазальная тампонада аррозивного дефекта сосуда обусловили снижение темпов кровотечения. Параллельно с реанимационными мероприятиями проведена установка зонда Сэнгстакаена – Блэкмора с эндоскопической поддержкой во избежание его дислокации через перфорационное отверстие. Именно это позволило прервать кровопотерю и устранить психо-эмоциональный дезорганизующий фон из-за вида самого кровотечения.

Но причинный фактор развившейся катастрофы в виде перфоративно-некротического эзофагита и гнилостного медиастинита не был устранен. Установленный зонд был лишь мерой временного гемостаза, поэтому решено из комбинированного доступа выполнить экстирпацию пищевода с выведением эзофагостомы на шею и ушиванием абдоминального отдела пищевода. Вмешательство велось двумя бригадами. Проведена шейная верхне-задняя медиастинотомия слева с выделением боковой стенки пищевода. При ревизии правой плевральной полости из торакотомного доступа патологии не выявлено, вскрыта медиастинальная плевра от диафрагмы до верхней апертуры с перевязкой и пересечением непарной вены. Мобилизован пищевод, удален тампонирующий его просвет зонд. При этом выявлен инфильтрат, вовлекающий левую стенку пищевода на уровне бифуркации трахеи и прилежащую стенку нисходящей аорты. Наложены механические швы на пищевод на 5 см выше и ниже инфильтрата. При этом произошло самопроизвольное разделение стенок аорты и пищевода в зоне инфильтрата, и в плевральную полость одномоментно поступило до 1,5 л крови. Наложение

\* Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1»

зажима Сатинского на дефект стенки аорты прекратило поступление крови, но произошла остановка сердечной деятельности, положительного эффекта проведением расширенного объема реанимационных мероприятий не получено.

Несмотря на фатальный исход описанного клинического случая, применение зонда Сэнгстакена – Блэкмора показало свою перспективность в достижении временного гемостаза при острых пищеводно-сосудистых фистулах, у больных острыми перфорационными медиастинитами первоочередная тампонада пищевода зондом Сэнгстакена – Блэкмора дает шанс выиграть время, нужное для транспортировки больного в готовящуюся операционную. Это позволит добиться хирургического гемостаза, сопровождая оба этапа инфузией гипотензивных препаратов и гемостатических средств общерезорбтивного действия. Лишь такая тактика, реализуемая без промедления при первых признаках сосудистой катастрофы, способна спасти больного.

**Литература**

1. Абакумов М.М. и др. // Хир.– 1985.– № 5.– С. 118–121.
2. Комаров Б.Д. и др. Повреждения пищевода.– М.: Медицина, 1981.
3. Курилин И.А. и др. Инородные тела пищевода.– Киев: Наукова думка.– 1977.
4. Лабазанов М.М. // Вест. хир. им. И.И. Грекова.– 1996.– № 1.– С. 90.
5. Розанов Б.С. Инородные тела и травмы пищевода и связанные с ними осложнения.– М.: Медицина.– 1961.
6. Sica G. et al. // Ann. Thorac. Surg.– 2004.– № 6.– P. 2217.
7. Lam E.C. et al. // Can. J. Gastroenterol.– 2003.– Vol. 17, № 2.– P. 115–117.
8. Lee O.J. et al. // J. Korean Med. Sci.– 2002.– № 2.– P. 266.
9. Jougon J. et al. // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.– 2002.– Vol. 10, № 3.– P. 280–281.

УДК 616.71-018.3-02

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА И ИХ ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАКТОРОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕССА И КОМПОНЕНТОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ**

Н.Е. БУРОВ\*, М.Г. ДОНСКАЯ\*\*, И.З. КИТИАШВИЛИ\*\*, С.А. МУХАМЕДЖАНОВА\*, И.С. ФРЕЙДЛИН\*\*\*

Практически все компоненты хирургической операции – анестезия с ее арсеналом фармпрепаратов, операционная рана, стресс, кровопотеря, антибактериальная терапия – ведут к снижению иммунологической защиты организма и развитию вторичной иммунной недостаточности. Определение степени иммунодефицита, факторов, приводящих к развитию осложнений, важны для правильного ведения больных в послеоперационном периоде [1]. Операционная травма и компоненты общей анестезии оказывают иммуносупрессивное действие, оно кратковременно и корректируется в течение 8–14 дней [1, 2]. Однако даже преходящая депрессия иммунной системы может иметь серьезные последствия, особенно у иммунокомпроментированных пациентов [1].

**Цель** – оценка динамики показателей иммунной системы под действием операционной травмы и общей анестезии.

**Материалы и методы.** Исследования проведены в условиях рандомизации 60 больных Все пациенты находились в клинике НПМК «Экологическая медицина» (ООО «Астраханьгазпром») с диагнозом: хронический калькулезный холецистит в фазе ремиссии, и в плановом порядке им выполнялась холецистэктомия. Возраст больных – 38–57 лет. Длительность оперативных вмешательств – 75±20 мин. У 30 лиц из 60 при поступлении выявлены сопутствующие заболевания, у 18 – два и более. В зависимости от варианта обезболивания больные условно разделены на группы: 1 – закис азота с препаратами нейролептанальгезии (дроперидол+фентанил) (32 чел.) и 2 – моноанестезия ксеноном (28 чел.). На основании исходного фона, наличия или отсутствия сопутствующей патологии все больные разделены на группы: А – без сопутствующей патологии (1А – 16 больных, 2А – 14 больных) и Б – с сопутствующей патологией (1Б – 16 больных, 2Б – 14 больных). С учетом заболеваний, характера выпол-

ненных вмешательств и методов анестезии, степень операционного и анестезиологического риска была квалифицирована по классификации МНОАР (1989 г.): I степень (незначительная) – у 30 больных (50%), II степень (умеренная) – у 30 (50%).

Операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Методика общей анестезии во всех группах была идентичной. В обоих случаях ИВЛ проводилась по закрытому контуру с подачей газообразующих анестетиков с минимальным газотоком в условиях полного герметичного реверсивного дыхательного контура. Клеточное звено иммунитета изучалось по содержанию лейкоцитов, относительному (%) и абсолютному (в 1 мкл.) содержанию лимфоцитов, Т-лимфоцитов (СД3+), иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов с применением моноклональных антител – Т-хелперов (СД4+), Т-супрессоров (СД8+) и их соотношению, которое определяет величину соотношения клеток СД4+/СД8+, а также относительному содержанию натуральных киллеров (СД16+), (СД19+) перед и в конце операции, на 1-е и 8 сутки.

Гуморальный фактор иммунитета оценивали по уровню иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови и относительно и абсолютного содержания В-лимфоцитов (СД19+) в сыворотке крови, активированных лимфоцитов. Концентрацию IgG, IgM и IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием моноспецифических сывороток.

Фагоцитарную активность нейтрофилов крови изучали с применением убитой взвеси Staphil. aureus [3] после инкубации при температуре 37,1°C в течение 30 мин., 1 ч. и 2 ч. При пересчете определяли интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ).

Уровни содержания цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-α определяли в динамике методом иммуноферментного анализа с помощью тест систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) в лаборатории иммунологических исследований ООО «Рекон» (г. Астрахань). Определение уровней цитокинов велось на этапах: I – исходный фон, перед анестезией и оперативным вмешательством, II – сразу после окончания операции и анестезии, III – через 1 сутки после операции.

Кроме лабораторных исследований, производилась комплексная оценка параметров: возраст, пол, характер сопутствующей патологии, длительность заболеваний (от начала до операции), длительность оперативного вмешательства. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (М), средней ошибки средней величины (m), степени свободы и вероятности (P). Сравнение средних значений двух выборок велось по t-критерию Стьюдента. Достоверным считалось различие выше 95% (p<0,05). Статобработка велась по программе Excel 7.0.

**Цель работы** – выявление иммунологических отклонений, оценка их изменений в зависимости от патологии и выраженности сопутствующей патологии, выделение группы риска по развитию гнойно-воспалительных осложнений и определение показаний выбора оптимальной общей анестезии, препятствующей патологическим сдвигам звеньев иммунной системы.

**Результаты.** У больных в предоперационном периоде имеется риск гнойно-воспалительных осложнений. Это связано длительными нарушениями иммунной системы из-за основного и сопутствующего заболевания. Массивная фармакотерапия, в т.ч. большими дозами антибиотиков, нестероидными противовоспалительными препаратами – причина индивидуальной вариабельности иммунологических показателей [1, 4].

Таблица 1

**Показатели динамики количества лейкоцитов, М±m**

	Группы больных			
	1А (n=16)	1Б (n=16)	2А (n=14)	2Б (n=14)
исход	5634,9±58,6	6534,9±45,4	5782,1±49,4	6373,1±117,8
после операции	6873±42,5*	7787±136,2	5934,2±65,5	6136,0±46,8
через сутки	8891±88,7*	8882,4±73*	6064±95,9	5984,1±57,9*
на 8 сутки	7847,4±75,9	8463±160*	5884±56,5	5621±68,9** (**)

\*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем  
\*\*p<0,01 по сравнению с предыдущим этапом исследования

**Динамика иммунологических показателей в послеоперационном периоде.** Достоверные различия исходных уровней содержания лейкоцитов в крови обнаружены между подгруппами А и Б в группах I и II. У больных с сопутствующей патологией число лейкоцитов выше, чем у больных без таковой (p<0,05). После операции уровень лейкоцитов достоверно возрос у больных подгрупп 1А и 1Б, а у больных подгрупп 2А и 2Б не изме-

\*Кафедра анестезиологии и реаниматологии РМАПО  
\*\*Несогосударственное учреждение здравоохранения МСЧ, г. Астрахань  
\*\*\*Гу НИИ экспериментальной медицины РАМН, г. Санкт-Петербург

Таблица 2

Показатели динамики количества лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, CD4/CD8, M±m

Показатели		Группы больных			
		1А (n=16)	1Б (n=16)	2А (n=14)	2Б (n=14)
Лимфоциты	исход	1988,1±17,1	1841±14,1	1451,6±95,0	1538,6±52
	после операции	2080±23,8	1959±12,4	1501±83,7*	1988±19,7
	через сутки	2097±136,2	1982±40,9	1547,8±41*	1851,5±25
	на 8 сутки	1763,2±26,6	1841,5±33	1851,5±23,5	1452±103*
CD3+	исход	1474,1±14,5	1498±13,27	1138±39*	1034,7±31
	после операции	1448,2±14,5	1439±21,6	1057,1±86*	1474±16,7
	через сутки	1374,8±26,8	1373±26,8	1065±28,7*	1298±20,4
	на 8 сутки	1283±19,6*	1318±25,6*	1298±18,83	1538±42,30
CD4+	исход	889,30±9,80	864,9±11,4	717,33±38,5	689,5±25,5
	после операции	819,35±11,4	845,1±13,9	728,28±45,1	8894±11,3*
	через сутки	883,07±17,6	891,2±19,9	878,7±27,2*	764±10,67*
	на 8 сутки	813,54±13,29*	734,92±14,02	878,6±12,14*	717,14±39,58
CD8+	исход	503,78±7,70	484,48±7,84	344,81±11,91	381,21±10,67
	после операции	605,45±7,34	438,51±9,96*	401,09±6,83*	503,81±8,88*
	через сутки	379,91±8,07*	393,21±9,12*	361,71±10,59	514,80±9,31*
	на 8 сутки	355,56±8,43*	389,78±8,78*	379,44±8,59*	384,86±12,94
CD4+/CD8+	исход	1,80±0,02	1,51±0,05	1,91±0,02	2,10±0,04
	после операции	1,20±0,03*	2,10±0,03*	1,89±0,11	1,80±0,02
	через сутки	2,21±0,10	2,31±0,05*	1,97±0,09	1,61±0,06*
	на 8 сутки	2,31±0,06*	2,21±0,06*	1,83±0,06	1,90±0,02*

\*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем

\*\*p<0,01 по сравнению с предыдущим этапом исследования

нился (p<0,05). Через сутки шел выраженный подъем числа лейкоцитов у больных подгрупп 1А и 1Б (p<0,01) при стабильном уровне того же показателя у лиц подгрупп 2А и 2Б (p<0,05). Это говорит о более мягком действии ксенона по сравнению с закисью азота, которая вызывала столь выраженный лейкоцитоз. Снижение уровня лейкоцитов через 8 сут. оказалось достоверным в подгруппах 1А и 2Б (p<0,05).

К исходному уровню количество лейкоцитов не вернулось в подгруппах 1А и 2Б; в подгруппе 2А не было подгруппе 2Б, в отличие от подгрупп 1А и 1Б количество лейкоцитов в послеоперационной динамике достоверно снизилось к 8-ым суткам ниже исходного уровня (p<0,01). достоверных изменений числа лейкоцитов (p>0,05), а в Эти данные могут косвенно свидетельствовать о нормализующем действии ксенона на лейкоцитоз или процессы перераспределения лейкоцитов в организме. Послеоперационная динамика количества лейкоцитов крови наиболее отчетливо различается в группах с разными способами анестезии. У больных, получивших ксенон, не было отмечено послеоперационного роста числа лейкоцитов. У этих больных отмечено снижение количества лейкоцитов в случаях исходно повышенного их уровня у больных с сопутствующей патологией. Исходное число лимфоцитов крови было достоверно выше в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1Б (p<0,05), а в группе 2 таких различий не было. Исходно сниженное число лимфоцитов – признак иммунонедостаточности у больных с сопутствующей патологией.

Абсолютное число лимфоцитов крови сразу после операции повысилось у лиц подгрупп 1А, 1Б и 2Б (p<0,05), в подгруппе 2Б снизилось через сутки в отличие от других подгрупп, где оно сохранялось на уровне конца операции (p<0,05). Через 8 суток в подгруппе 2А уровень лимфоцитов повысился, а в подгруппе 2Б – снизился, достигнув исходного уровня в подгруппе 2Б и оставаясь выше исходного уровня в подгруппе 2А (p<0,05). Уровень лимфоцитов у лиц подгрупп 1А и 1Б к 8-м суткам не изменился и достиг исходного уровня в подгруппе 1Б, а у больных подгруппы 1А осталась достоверно ниже исходного уровня (p<0,05).

Послеоперационная динамика уровня лимфоцитов крови зависит от способа анестезии, от сопутствующих заболеваний. Отличия подгруппы 1Б от 2Б, как и 1А от 2А, наиболее отчетливо проявлялись на 8-е сутки: для подгруппы 2А было характерно повышение уровня лимфоцитов к 8-м суткам, а для подгруппы 1А – снижение (p<0,05). Ни в одном из этих случаев не было возвращения к исходному уровню. Для подгрупп 1Б и 2Б характерно снижение количества лимфоцитов к 8-м суткам, которое привело к возвращению этих показателей к исходному уровню. Это говорит о нормализующем влиянии ксенона на лимфоцитоз. Между количеством лимфоцитов в крови и уровнем цитокина IL-2 в сыворотке крови обнаружена сильная коррелятивная связь.

Абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) исходно было выше у больных группы 1 по сравнению с группой 2, как и абсолютное количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. Соотношение клеток CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> оказалось достоверно выше у больных подгруппы 1А по сравнению с 1Б, а в группе 2 то же отношение было выше в подгруппе 2Б. Лица с сопутствующей патологией отличались от лиц без сопутствующей патологии повышенным числом лейкоцитов, но пониженным содержанием лимфоцитов. Межгрупповые различия исходных уровней субпопуляций Т- и В-лимфоцитов не дали четких закономерностей.

Достоверная послеоперационная динамика (табл. 3) количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов выявлена только в группе 2: в подгруппе 2А оно к 8-м суткам достигло уровня, превышающего исходный (p<0,05). А в подгруппе 2Б количество CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов повысилось сразу после операции, затем снизилось, через сутки снова повысилось, через 8 суток стало выше исходного уровня (p<0,05). В то же время уровень CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в подгруппах 1А и 1Б остался на 8-е сутки ниже исходного уровня (p<0,05). Число CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов 1А и 1Б подгруппах к 8-м суткам не достигло исходного уровня. Снижение числа лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде объясняем угнетением клеточного иммунитета, связанного с ростом в ходе оперативного вмешательства биоактивных веществ и гормонов, неблагоприятными факторами интраоперативного вмешательства [1, 4].

Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>) являются ответственными клетками за запуск иммунологических реакций организма, выделяя хелперные факторы (ИЛ-2, ИЛ-3) обеспечивающие передачу иммунных сигналов. Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>) индуцируют рост, дифференцировку и созревание разных типов клеток, включая Т- и В-лимфоциты, влияют на их пролиферативную активность, регулируют развитие

отдельных этапов иммуногенеза [3–6]. Поэтому уменьшение количества клеток (CD4<sup>+</sup>) может свидетельствовать о снижении иммунологической реактивности организма и может приводить к угнетению клеточных реакций иммунитета [4]. Отмечены существенные различия в динамике уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов между группами 1 и 2. В подгруппе 1А этот показатель снизился сразу после операции, через сутки возрос и снова снизился через 8 суток, не достигнув исходного уровня. В подгруппе 1Б было выявлено достоверное снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов через 8 суток до уровня ниже исходного (p>0,05). В подгруппе 2А не отмечено достоверных колебаний уровня Т-хелперов, который через 8 суток оказался выше исходного. В подгруппе 2Б подъем уровня Т-хелперов был зафиксирован сразу после операции, через сутки он снизился, а через 8 сут. вернулся к исходному уровню. Налицо отчетливые различия между подгруппами 1А и 2А: в подгруппе 1А уровень Т-хелперов снижался ниже исходного уровня, а в подгруппе 2А существенной динамики уровня Т-хелперов не было, а через 8 сут. он достиг уровня, превышающего исходный. На 8-е сутки в подгруппе 1Б уровень Т-хелперов снизился ниже исходного, а в 2Б вернулся к исходному. Для больных, получивших ксенон, характерна была динамика Т-хелперов, направленная на возврат к исходному уровню (p<0,05).

В подгруппах 1А, 1Б и 2А была выявлена сильная коррелятивная связь исходных уровней лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-хелперов с исходными уровнями цитокина IL-2, который является Т-клеточным ростовым фактором.

Абсолютное число цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) у лиц подгруппы 1А повышалось сразу после операции, после чего через сутки снижалось и к 8-м сут. оставалось ниже исходного уровня (p<0,05). В подгруппе 2А не было существенных изменений уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, причём через 8 сут. их уровень не отличался от исходного. В подгруппе 1Б преобладала тенденция к спаду уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов сразу после операции, и через сутки, и через 8 сут. этот уровень оставался ниже исходного (p<0,05); в 2Б уровень CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов вырос сразу после операции, а к 8-м сут. снизился до исходного (p<0,05).

Существенными оказались различия динамики уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в зависимости от метода анестезии. У лиц, получивших закись азота, уровень CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов снизился и не восстановился к 8-м сут. (p<0,05). А у лиц, получивших ксенон, после кратковременного подъема уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов сразу после операции и возвратился к исходному через 8 сут.

Динамика соотношения клеток CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> отражала те же закономерности. Его величина в подгруппе 1А снижалась после операции, через сутки повысилась и к 8-м сут. оставалась выше исходного уровня (p<0,05). В подгруппе 2А величина индекса не менялась существенно в послеоперационный период и через 8

Таблица 4

Показатели динамики количества ИФИ и иммуноглобулинов, М±m

		Группы больных			
		1А (n=16)	1Б (n=16)	2А (n=14)	2Б (n=14)
ИФИ	исход	2,26±0,02	2,04±0,03	2,19±0,08	2,14±0,05
	после операции	2,27±0,02	2,13±0,04	2,38±0,08	2,18±0,02
	через сутки	2,13±0,03	1,93±0,03	2,85±0,05*	2,36±0,05*
	на 8 сутки	2,14±0,04	2,58±0,05*	2,55±0,05*	2,78±0,06*
IgA	исход	2,01±0,06	1,71±0,05	1,60±0,04	1,91±0,07
	после операции	1,61±0,08*	1,60±0,02	1,22±0,15*	2,01±0,08
	через сутки	1,41±0,10*	1,40±0,03*	2,41±0,06*	2,20±0,04*
	на 8 сутки	1,80±0,03	1,90±0,02*	2,11±0,07*	2,10±0,04*
IgM	исход	1,91±0,05	2,00±0,02	1,51±0,06	1,81±0,13
	после операции	2,11±0,14	1,90±0,03	1,82±0,15*	1,91±0,06
	через сутки	1,50±0,02	1,91±0,06	2,21±0,06*	1,51±0,06*
	на 8 сутки	1,61±0,06*	2,73±0,64*	1,60±0,04	1,52±0,06*
IgG	исход	17,53±0,30	16,32±0,23	12,61±0,52	16,70±0,69
	после операции	18,94±0,33	13,64±0,34*	14,24±0,41*	17,54±0,35
	через сутки	16,30±0,03	13,79±0,33*	16,41±0,47*	18,63±0,28
	на 8 сутки	13,23±0,34*	15,24±0,42	15,22±0,26*	17,46±0,55

\*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем  
\*\*p<0,01 по сравнению с предыдущим этапом исследования

В подгруппе 1А к концу операции IgA достоверно снизились, через сутки достоверно повысились, а к 8-м суткам были выше исходного уровня (p<0,05). Содержание IgA в подгруппе 1Б снизилось, к концу 1-х суток продолжало снижаться, а к 8 суткам повысилось (p<0,05). А в подгруппе 2Б уровень Ig в послеоперационном периоде имел достоверную тенденцию к росту. После операции, через сутки, а к 8 суткам был выше исходного уровня. Оперативное вмешательство в наибольшей степени отразилось на уровнях содержания IgA и IgG в подгруппах 1А и 1Б (табл. 3). Уровень IgG у больных 1А подгруппы после оперативного вмешательства повысился, через сутки снизился и на 8-е сутки был ниже исходного (p<0,05). Почти то же наблюдается у пациентов 1Б подгруппы: IgG после оперативного вмешательства снизился (p<0,05) и к 8-м суткам был ниже исходного фона (p>0,05).

В подгруппах 2А и 2Б изменения уровней Ig были слабо выражены и к 8-м сут. содержание IgM и IgG соответствовало исходному уровню. Это позволяет заключить, что ксенон не оказывает ингибирующего действия на уровни Ig в сыворотке крови. У больных подгруппы 1Б и 2Б исходные уровни цитокинов IL-6 и TNFα достоверно выше уровней таковых у больных без сопутствующей патологии (подгруппы 1А и 2А). Это говорит о преобладании среди сопутствующей патологии хронических воспалительных процессов, для которых характерен повышенный уровень противовоспалительных цитокинов IL-6 и TNFα.

Сразу после операции наблюдали достоверный рост уровней цитокинов в сыворотке крови у большинства больных, что может быть следствием операционной травмы и сопутствующего стресса. Однако выраженность прироста концентрации цитокинов после операции в разных подгруппах различалась: она была максимальной в подгруппах 1А и 1Б и минимальной – в подгруппах 2А и 2Б. В подгруппе 2Б было отмечено даже снижение концентрации противовоспалительных цитокинов IL-6 и TNFα. Выявленные различия подтверждают, что ксенон в отличие от закиси азота не обладает столь выраженным противовоспалительным действием. Это подтверждается динамикой уровней цитокинов. Через сутки у всех, получивших ксенон, уровни цитокинов достоверно снизились, чаще ниже исходного повышенного уровня. Цитокин TNFα через сутки вообще не удалось выявить в сыворотках больных подгруппы 2А. У больных же, получивших закись азота, уровни цитокинов были повышены.

Резкий рост уровней противовоспалительных цитокинов сразу после операции может рассматриваться как реакция на операционную травму, сопутствующий стресс. Влияние методов анестезии на уровни цитокинов можно оценить косвенно, сопоставляя подгруппы: 1А с 2А и 1Б с 2Б, которые отличались только методами анестезии. Между группами 1А и 2А выявлены достоверные различия между послеоперационными уровнями IL-2 и IL-6: в подгруппе 2А они были достоверно ниже, чем в подгруппе 1А (p<0,05). Между подгруппами 1Б и 2Б выявлены достоверные различия послеоперационных уровней всех трех цитокинов: на обоих сроках послеоперационного исследования уровни цитокинов были достоверно ниже в подгруппе 2Б (p<0,05). Различия между подгруппами 1Б и 2Б проявились разнонаправленной динамикой уровней всех изученных цитокинов: у больных под-

сут. Пришла к исходному уровню; в подгруппе 1Б эта величина имела тенденцию к повышению после операции и через сутки, оставаясь к 8-м сут. достоверно выше исходного уровня (p<0,05). В группе 2А показатель соотношения клеток CD4+/CD8+ в послеоперационном периоде был на исходном уровне; в подгруппе 2Б снизился после операции, через сутки и, несмотря на небольшой подъем через 8 сут., оставался ниже исходного (p<0,05). Наиболее существенными были различия динамики соотношения клеток CD4+/CD8+ в зависимости от метода анестезии.

Абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19+) претерпевало существенные изменения в динамике послеоперационного периода. В подгруппе 1А количество В-клеток снижалось только сразу после операции, а к 8-м сут. достигало исходного уровня. В подгруппе 2А этот показатель снижался после операции, через сутки повышался, к 8-м сут. снова снижался до уровня, близкого к исходному. В подгруппе 1Б показатели CD19+ после операции снизились, через сутки имели тенденцию к увеличению, на 8-е сутки остались ниже исходного уровня (p<0,05). Существенных различий между подгруппами 1А и 2А не было. В подгруппе 1Б число В-клеток снижалось после операции, повышалось через сутки и вновь снижалось к 8-м сут., оставаясь ниже исходного уровня (p<0,05). В подгруппе 2Б была тенденция роста числа В-клеток после операции, через сутки и через 8 сут., на 8-е сут. число В-клеток у больных этой подгруппы было выше исходного уровня (p<0,05). Послеоперационная динамика абсолютного числа В-клеток зависела от метода анестезии лишь у лиц с сопутствующей патологией (подгруппы 1Б и 2Б).

Таблица 3

Показатели динамики количества лейкоцитов, М±m

Показатели		Группы больных			
		1А (n=16)	1Б (n=16)	2А (n=14)	2Б (n=14)
СД19	исход	152,99±1,83	160,99±1,71	167,89±0,49	139,00±2,11*
	после операции	138,30±2,07	132,85±2,45	158,72±2,03*	153,03±2,11
	через сутки	138,93±2,31	167,24±1,64*	178,11±1,06**	162,87±0,53**
	на 8 сутки	147,40±1,89	144,60±1,94	162,90±0,52*	167,91±0,49*

\*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем  
\*\*p<0,01 по сравнению с предыдущим этапом исследования

Исходный уровень интегрального ИФИ и уровень после операции были ниже в подгруппе 1Б по сравнению с 1А (p<0,05), что можно оценить как один из признаков иммунологической недостаточности при сопутствующей патологии. Динамика ИФИ в подгруппах 1А и 1Б характеризовалась тенденцией к снижению этого показателя через 1 сутки с последующим повышением через 8 сут. только в подгруппе 1Б. В отличие от этого в подгруппах 2А и 2Б отмечено повышение уровня ИФИ через сутки после операции и через 8 сут (p<0,05). Наиболее отчетливы различия уровней ИФИ на 8-е сутки между подгруппами 1А и 2А: в подгруппе 1А уровень ИФИ через 8 сут. не отличается от исходного, а в подгруппе 2А он выше исходного (p<0,05).

Изменения уровня интегрального фагоцитарного индекса (ИФИ) в послеоперационной динамике зависят от метода анестезии: у лиц, получивших ксенон, наблюдается достоверное повышение уровня ИФИ, что может свидетельствовать о стимулирующем действии ксенона на фагоцитарную активность лейкоцитов крови. В подгруппах 1А и 1Б выявлена коррелятивная связь между уровнями ИФИ, числом лейкоцитов в крови и уровнями цитокина TNFα, продуцирующегося активированными фагоцитирующими клетками и являющегося активатором фагоцитоза.

Наряду с изменением клеточного звена иммунитета, у исследуемых больных после оперативного вмешательства отмечались изменения показателей со стороны гуморального звена иммунной системы. Наличие у части больных сопутствующей патологии в большей степени отражалось на исходных уровнях содержания в сыворотке крови IgA и IgG.

Послеоперационная динамика уровня Ig крови зависит от использованной анестезии. Отличия подгруппы 1Б и 2Б, как и 1А от 2А, наиболее отчетливо проявились для иммуноглобулинов А и G. В 1А группе отмечено снижение IgA после операции, к концу 1-х суток также продолжал снижаться, а к 8-м суткам снова повысилось, но находился ниже исходного уровня (p<0,05).

группы 1Б уровни цитокинов в послеоперационном периоде закономерно растут, а у лиц подгруппы 2Б – снижаются. Метод ксеноновой анестезии, использованный в группе 2, является более щадящим, без столь выраженного противовоспалительного действия. Послеоперационная динамика уровней цитокинов (кроме TNF $\alpha$ ) отчетливо различается у лиц групп А и 1Б в случае анестезии закисью азота ( $p > 0,05$ ), но очень мало различается в подгруппах 2А и 2Б (только для IL-6) при ксеноновой анестезии.

Нами проведена сравнительная оценка послеоперационных осложнений. Более частое возникновение, развитие и степень выраженности побочных эффектов от анестезии у лиц 1А и 1Б подгруппы связываем с использованием ряда компонентов общей анестезии в больших дозах. Соотношение частоты послеоперационных осложнений во всех подгруппах представлены в табл. 5.

Подводя итоги результатам обследований в зависимости от используемого анестетика, наблюдается закономерная динамика основных показателей иммунного статуса. Эти данные могут косвенно аргументироваться нормализующим действием ксенона на лейкопоэз, процессы перераспределения лейкоцитов в организме, динамику Т-хелперов, фагоцитарную активность лейкоцитов крови и отсутствие ингибирующего действия на уровни Ig в сыворотке крови. Динамика показателей иммунной системы подтвердилась улучшением клинической картины заболевания и течения послеоперационного периода после анестезии ксеноном.

Таблица 5

Частота наблюдаемых осложнений в подгруппах (n=60)

Группы больных	Без осложнений		С осложнениями	
	n	%	n	%
1а подгруппа (n=16)	9	56,3	7	43,7
1б подгруппа (n=16)	8	50	8	50
2а подгруппа (n=14)	12	85,7	2	14,2
2б подгруппа (n=14)	13	92,9	1	7,1

**Выводы:** ксенон как основной компонент общей анестезии не угнетает иммунную систему, а обладает умеренным стимулирующим действием – это важное преимущество перед другими средствами анестезии; ксенон может быть использован в качестве анестетика, особенно у лиц с сопутствующей патологией и высокой степенью операционно-анестезиологического риска.

Литература

1. Гришина Т.И. // Андрология и генитальная хирургия.– 2000.– № 4.– С.1–14.
2. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь.– М.: Медицина, 2002.– С.65.
3. Петров Р.В. и др. // Иммунология.– 1994.– №6.– С. 6–9.
4. Фрейдлин И.С., Толоян А.А. Клетки иммунной системы.– СПб: Наука, 2000.– С.54.
5. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии.– М.: Мир, 1986.– С.254.
6. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология.– В 3-х тт.– М., 1986.– С.47.

УДК [616.831 + 616.438 + 616.411]: 615.37

РОЛЬ БАРЬЕРНЫХ ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ТИМУСА, СЕЛЕЗЕНКИ И НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т. А. АНДРЕЕВА, И. А. ПЛАТОНОВ\*

Отек-набухание головного мозга (ОНГМ) – это многокомпонентный патологический процесс, развивающийся при неблагоприятных воздействиях и проявляющийся морфофункциональными изменениями во всех органах и системах организма с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС). В развитии ОНГМ принимает участие иммунная система [2, 6]. Под влиянием эдематозных факторов в тканях головного мозга растет число лимфоцитов и их литическая активность [5]. В формировании патологического процесса в

мозге заинтересованы и внемозговые системы (тимус, селезенка и надпочечники). Взаимодействие между мозгом и внемозговыми системами в организме идет за счет прямых и обратных гуморальных и нервных связей. Ныне при рассмотрении патогенеза и фармакологической коррекции ОНГМ остается неизученной роль барьерных функций головного мозга: гематоэнцефалического (ГЭБ) и иммунного барьеров (ИБ), а также органоспецифических барьеров тимуса, селезенки и надпочечников в развитии патологии. Поэтому представляет интерес исследование состояния этих биологических барьеров при формировании ОНГМ.

**Материалы и методы.** Токсический ОНГМ (ТОНГМ) моделировали на крысах-самцах массой 140–200 г. по методике [8]. Для изучения проницаемости лимфоцитов через барьеры головного мозга, тимуса, селезенки и надпочечников была создана адекватная модель исследования миграции донорских лимфоцитов в условиях ОНГМ [1]. За 1,5 часа до забоя животным внутривенно вводили суспензию донорских лимфоцитов, окрашенных акридин оранжеем (маркированные лимфоциты). Исследуемые органы: головной мозг, тимус, селезенку и надпочечники – извлекали на холоду и на криостатном микротоме изготавляли нативные замороженные срезы. Люминесцентную микроскопию проводили при длине волны 560 нм. После люминесцентного исследования нативные препараты фиксировали в 10% растворе формалина, окрашивали гематоксилином – эозином и смотрели под световым микроскопом для оценки топографии структур и сопоставления с данными люминесцентной микроскопии. На модели ТОНГМ исследована противоотечная активность имунотропного препарата тимогена в интервале доз 2,5–10 мкг/кг.

**Результаты.** Используемая методика воспроизведения ТОНГМ предполагает сохранение механической целостности оболочек головного мозга, что является необходимым условием изучения проникновения донорских лимфоцитов в ЦНС. Для идентификации донорских лимфоцитов вели изучение мазков крови в группе интактных животных, которым вводили донорские маркированные лимфоциты. Люминесцентное исследование мазков крови показало наличие ярко светящихся желто-зеленых округлых образований правильной формы размером 5–6 мкм, идентифицированных как донорские маркированные лимфоциты.

При люминесцентном исследовании микропрепаратов в группе интактных особей наблюдалось незначительное фоновое свечение ткани головного мозга. Ее структурные элементы дифференцировались с трудом. Протоплазма и отростки нервных клеток практически не различались. Стенки сосудов представлялись в виде контуров. Ядра эпителия имели вытянутую форму и очень малую интенсивность зеленоватого свечения. Эпителиальные клетки плотно прилегали друг к другу. Донорские маркированные лимфоциты отсутствовали. При световой микроскопии морфологическая картина, наблюдавшаяся на окрашенных препаратах, соответствовала описанию интактного мозга в литературе [4]. Также исследовали микропрепараты тимуса, селезенки и надпочечников. Донорских маркированных лимфоцитов в этих органах не обнаружено – в группе интактных животных сохранялась целостность ГЭБ и иммунного барьеров головного мозга, органоспецифических барьеров органов, заинтересованных в развитии патологического процесса.

При введении донорских маркированных лимфоцитов на модели ТОНГМ интенсивность свечения ткани головного мозга по сравнению с интактным выше. Действие эдематозного фактора вызвало большую интенсивность свечения мозговой ткани в левом трепанированном полушарии. Донорские маркированные лимфоциты располагались диффузно в обоих полушариях мозга. При этом в мозге выявлена латеропозиционная асимметрия: в левом полушарии было большее число донорских лимфоцитов, чем в правом. Такая локализация донорских маркированных лимфоцитов подтвердилась и при световой микроскопии. В ряде полей зрения наблюдались атаки лимфоцитов на нервные клетки (рис., А). Интенсивность свечения эндотелия сосудов на модели ТОНГМ превосходила свечение в интактном мозге. В просвете ряда сосудов имелись один-два ярко светящихся маркированных лимфоцита. В отдельных полях зрения в сосудах было краевое стояние лимфоцитов с последующим выходом их в периваскулярные пространства (рис., Б). Аналогичные данные об активности лимфоцитов собственной мозговой иммунной системы опубликованы ранее [6–7]. Полученная морфологическая картина, говорящая о проникновении донорских лимфоцитов в головной мозг, позволяет считать, что в условиях ТОНГМ нарушается целостность барьеров ЦНС, в т.ч. ИБ. Это подтверждается данными о порозности мозговых барьеров для иммуноглобулинов [6]. При ТОНГМ донорские маркированные лимфоциты проникали в тимус. Люминесцентное исследование микропрепаратов

\* Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск, ул. Крупской, 48 (тел. 55-47-22)

тимуса показало наличие донорских маркированных лимфоцитов в просвете сосудов (рис., В). В ряде сосудов имелось краевое стояние лимфоцитов. В дольках тимуса были единичные донорские лимфоциты. В микропрепаратах селезенки – единичные маркированные лимфоциты, располагавшиеся диффузно в трабекулах или по два-три лимфоцита (рис., Г). В ряде полей зрения имелись сосуды с разрывлением эндотелия стенок и донорскими лимфоцитами в просвете. При анализе этих же микропрепаратов тимуса и селезенки под световым микроскопом расположение лимфоцитов аналогично. Надпочечники, как в группе интактных особей, так и при формировании ТОНГМ недоступны для проникновения донорских маркированных лимфоцитов.

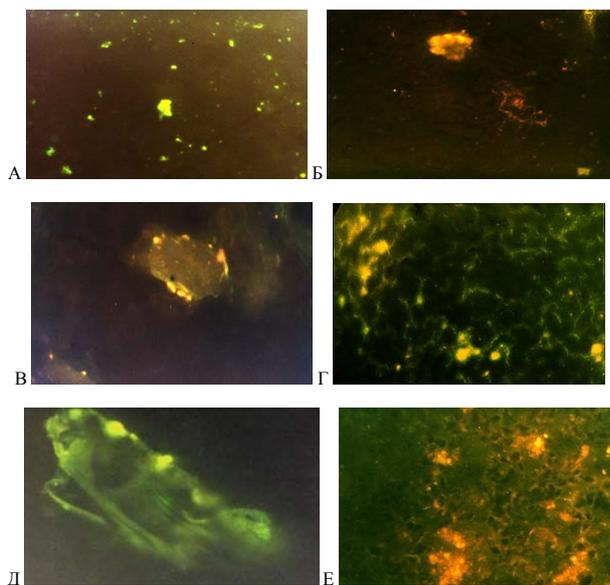


Рис. А) ТОНГМ, лев. п.: единичные атаки лимфоцитов на нервные клетки. Б) КОНГМ – модель, лев. п.: эндотелиоз сосуда, выход лимфоцита за пределы сосуда. В) ТОНГМ, тимус: сосуд с явлениями эндотелиоза и краевое стояние лимфоцитов. Г) ТОНГМ, селезенка: единичные лимфоциты около сосудов. Д) ТОНГМ, лев. п. (тимоген 7,5 мкг/кг): незначительный эндотелиоз сосудов, выход лимфоцита за пределы сосуда. Е) ТОНГМ, селезенка (тимоген 7,5 мкг/кг): единичные лимфоциты в тканях. Окраска: акридин-оранжевый (ув. ×900).

Для фармакологической коррекции ОНГМ применяли тимоген, обладающий иммуностимулирующими свойствами и дозозависимым противоотечным действием (при моделировании ТОНГМ). В дозе 10 мкг/кг препарат нормализует влажность и плотность мозговой ткани. Введение препарата в дозе 7,5 мкг/кг ведет к росту влияния эдематозного фактора по исследованным физическим параметрам. Морфологические исследования ткани головного мозга, тимуса, селезенки и надпочечников проводили под влиянием этих доз тимогена. Под влиянием тимогена в дозе 10 мкг/кг при люминесцентной микроскопии сосуды мозга в обоих полушариях проходимы, а их стенки структурны. Но ближе к мягкой мозговой оболочке эндотелий ряда сосудов утолщен. Во всех сосудах обоих полушарий и за их пределами нет краевого стояния донорских маркированных лимфоцитов. При введении тимогена, в отличие от интактных особей, было более интенсивное свечение морфологических элементов ткани мозга. По сравнению с моделью ТОНГМ интенсивность свечения меньше. Т.е. при действии тимогена в противоотечной дозе 10 мкг/кг предупреждается проникновение донорских маркированных лимфоцитов через барьеры головного мозга.

Под влиянием тимогена в дозе 7,5 мкг/кг при люминесцентной микроскопии в ткани головного мозга выявлены диффузно расположенные единичные маркированные лимфоциты. В некоторых полях зрения вокруг них наблюдался литический ободок просветления. Отдельные лимфоциты имели тесные контакты с нервными клетками. При сравнении с моделью ТОНГМ обращает на себя внимание снижение литической активности лимфоцитов и уменьшение эндотелиоза сосудов (рис., Д). Больше сосудов становятся проходимыми за счет снижения набухания эндотелия, но сохраняется возможность выхода маркированных лимфоцитов за пределы сосуда. Световая микроскопия не выявила различий в расположении и количестве таких лимфоцитов в структурах мозга. При действии неэффективных противоотечных доз тимогена идет спад реакции паренхимы мозга и сосудов на эдематозный фактор. Уменьшилась возмож-

ность атаки маркированных лимфоцитов на нервные клетки при явном снижении эндотелиоза в сосудах. Барьерная функция головного мозга, как и на модели ТОНГМ, остается нарушенной.

При люминесцентном исследовании тканей тимуса и селезенки под влиянием тимогена в дозах 10 мкг/кг и 7,5 мкг/кг наблюдались единичные донорские маркированные лимфоциты. В ткани и сосудах тимуса под влиянием противоотечной дозы число лимфоцитов уменьшилось по сравнению с введением дозы препарата 7,5 мкг/кг. Большинство сосудов тимуса при действии противоотечной дозы тимогена были проходимы. Под влиянием дозы 7,5 мкг/кг эндотелиоз в ряде сосудов более выражен по сравнению с дозой 10 мкг/кг. В сосудах и паренхиме селезенки при действии тимогена встречались единичные маркированные лимфоциты. Число их меньше, чем на модели ТОНГМ (рис., Е). Под влиянием препарата на модели ТОНГМ происходит неполное восстановление барьерных функций тимуса и селезенки.

**Заключение.** Анализ полученных данных показал, что ОНГМ сопровождается порозностью иммунного барьера ЦНС: лимфоциты из общей иммунной системы проникают в головной мозг. Влияние эдематозных факторов ведет к дистантному нарушению органоспецифических барьеров: изменения наблюдали не только в головном мозге, но и в тимусе и селезенке.

Под влиянием тимогена, имеющего противоотечное действие, сохраняется нормальная структура нервной ткани и предупреждается проникновение донорских маркированных лимфоцитов в головной мозг. Это говорит о том, что под влиянием иммунотропного препарата идет полное восстановление барьерных функций головного мозга. Проведенный анализ позволяет считать, что именно иммуностимулирующий компонент является ведущим в противоотечном действии препаратов при моделировании ОНГМ. Проведенные морфологические исследования позволяют определить одну из точек приложения в механизме противоотечного действия иммунотропных препаратов, а именно, барьеры: ГЭБ, клеточные мембраны и иммунологический барьер головного мозга и иммунокомпетентных органов. Под влиянием тимогена нормализуются и барьерные функции тимуса и селезенки, заинтересованные в развитии ОНГМ. Несмотря на участие надпочечников в регуляции иммунного статуса, проницаемость барьерных структур надпочечников, изученных этим методом, не изменилась на модели ТОНГМ и под действием тимогена. Это связано с выработкой надпочечниками иммунодепримирующего фактора – кортикостероидов. Биологические барьеры головного мозга и иммунокомпетентных органов являются ведущим звеном в патогенезе и коррекции ОНГМ.

#### Литература

1. Андреева Т.А. Сравнительное действие иммунотропных препаратов на развитие отека-набухания головного мозга: Дис... канд. мед. наук.– Смоленск, 2000.
2. Ганнушкина И.В. // Ж. невр. и психтр.– 1996.– №1 – С. 14.
3. Малашиха Ю. и др. // Ж. невр. и психтр.– 1999.– №9 – С. 62.
4. Попова Э.Н. Морфология приспособительных изменений нервных структур.– М, 1976.
5. Платонов И.А. Вопросы мед. химии.– 1993.– № 2.– С. 25.
6. Платонов И.А. Фармакологическое обоснование применения ряда нейролептиков и регуляторных пептидов при отеке-набухании головного мозга: Дис... докт. мед. наук.– М., 1995.
7. Платонов И.А., Андреева Т.А. // Междун. науч. конф., посв. 40-летию Гродненского госмединститута: Сб. мат-лов, Ч. 1., Гродно, 1999.– С.48–49.
8. Laborit H., Weber B. // Agressol.– 1965.– Vol. 6.– P. 743.

УДК 616; 159.9.01

#### ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

И.А. ПОПОВ, Т.Г. ДУБОВА \*

**Введение.** Неблагоприятная социально-экономическая ситуация в стране, современные темпы жизни, проведение реформ, спад демографических показателей являются основными факторами психоэмоционального стресса, ухудшающего состояние здоровья и качество жизни. Отсюда повышенный рост

\* ГУЗ Тульский областной центр медицинской профилактики

психосоматических заболеваний. Почти 90% россиян нуждаются в помощи психотерапевта; около 6% населения страны (>7 млн. чел.), получают психиатрическую помощь в спецучреждениях; от призыва на военную службу по состоянию психического здоровья освобождается около 20–30% юношей; число суицидов в России в 2,5 раза больше, чем в экономически развитых странах. По прогнозам, к 2020 г. психические расстройства с 5 места, которое они ныне занимают, могут подняться на 2-е, уступив первенство лишь сердечно-сосудистой патологии.

Значительное место в решении проблем пограничных психических расстройств должна занять клиническая психология. И важнейшая задача медиков и психологов – разъяснение роли социально-психологической адаптации как средства профилактики заболеваний. Внимание должно быть обращено на внедрение в жизнь социально-психологического направления, включающего использование психологических концепций, концепции о социальной дизадаптации и «болезней цивилизации», учения о психосоматической целостности организма, здоровом образе жизни и психологической защите. В профилактике заболеваний, вызванных психогенными факторами, важную роль играет психологическая диагностика и психотерапия, которые являются практически единственным адекватным методом психопрофилактики.

**Организационно-методическая работа.** ГУЗ Тульский областной центр медицинской профилактики (ТОЦМП) входит в систему Департамента здравоохранения (ДЗ) Тульской области. В 1998 году на базе ТОЦМП был открыт отдел социально-психологической и психотерапевтической помощи населению (ОСПиПП) с целью раннего выявления лиц с признаками психологической дизадаптации и имеющих тенденцию к употреблению психоактивных веществ. Отдел работает в рамках реализации приказов Минздрава РФ от 30 октября 1995 года № 294 «О психиатрической и психотерапевтической помощи», от 16.09. 2003 г. № 438 «О психотерапевтической помощи», а также на основании нормативных документов администрации Тульской области, в частности Закона Тульской области «Об областной целевой программе «Комплексные меры борьбы с распространением наркомании и незаконному обороту наркотиков на 2001–2003 годы», нормативными актами Минздрава и администрации Тульской Области, Облстной Думы, в соответствии с приказом Департамента здравоохранения Тульской Области № 8 от 23 января 2004 г.

ОСПиПП имеет бюджетное финансирование, в 1997–2000 и 2001–2003гг. было дополнительное финансирование из областной целевой программы по профилактике наркомании. Штатное расписание отдела: зав. отделением (врач-психотерапевт) – 1,0 ставка; психолог медицинский – 2,0 ставки; средний медицинский персонал – 2,0 ст. Направления работы: организационное, информационно-методическое, психологическое (психогигиеническое обучение и воспитание, психодиагностическое, консультативное, психокоррекционное и психотерапевтическое). Методическое руководство отделом осуществляет главный психиатр области, областной психотерапевт Департамента здравоохранения администрации Тульской области. В ТОЦМП куратором отдела является зам. главного врача по профилактической работе. ТОЦМП взаимодействует с ЛПУ г. Туль, районными больницами Ефремовского, Алексинского, Щекинского, Арсеньевского и др. районов Тульской области. На межсекторальном уровне отделение взаимодействует с психологическими Центрами, учреждениями системы образования и УВД области.

В ОСПиПП приобретены и внедрены в работу 10 компьютерных психодиагностических методик, в т.ч.: интеллектуальные тесты Айзенка – Горбова (3 теста); метод портретных выборов (модифицированный тест Сонди); метод цветовых выборов (модифицированный тест Люшера); метод исследования индивидуально-типологических свойств (ИТО); программный комплекс «Психологическая автоматизированная экспертная система» (ПАЭС) (3 теста); стандартизованный метод исследования личности (СМИЛ), диагностика межличностных отношений (ДМО), метод цветовых выборов (модифицированный тест Люшера). С 1998 года в Государственном научном Центре социальной и судебной психиатрии (ГНЦССП) им. В.П. Сербского, а также на выездных семинарах Л.Н. Собчик проводила обучение специалистов отдела по вопросам психологической диагностики. В кабинетах ТОЦМП имеется оборудование: кресла, видео- и аудио-аппаратура и программы для проведения индивидуальной и групповой психологической и психотерапевтической работы, закупленные по целевой областной программе профилактики наркомании.

Два психолога отдела прошли переподготовку по специальности «медицинская психология» в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования в 2002–2003г., а также на сертификационном цикле по медицинской психологии. Специалисты отдела постоянно проходят курсы усовершенствования. Они участвуют в совещаниях и конференциях по оказанию психиатрической, психотерапевтической, социально-психологической помощи, проводимых в области, организации здравоохранения и образования. Подготовлена база данных с методическим блоком для служб и ведомств. Даны рекомендации в проект приказа МЗ РФ «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации» по вопросам профилактики девиантных форм поведения. Подготовлены предложения в проект областной целевой программы по профилактике наркомании на 2004–2006 г. по психогигиене и психопрофилактике пограничных психических расстройств среди детей и подростков, лежащих в основе наркомании, предложения в проект Закона Тульской области об областной целевой программе «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан на 2006–2009 годы».

Особенностью отдела является отлаженный механизм взаимодействия между специалистами внутри отдела и со специалистами ЛПУ, психологических и социально-психологических Центров. В своей деятельности специалисты основываются на концепции патогенетической психотерапии, ориентируются на психогигиенические и психопрофилактические массовые мероприятия, проведение психодиагностических массовых обследований и оказание консультативной помощи лицам групп риска.

В табл. 1 отражена работа ОСП и ПП для врачей, педиатров и специалистов различных служб и ведомств.

Таблица 1

Подготовленные материалы и семинары

Наименование	2000	2001	2002	2003	2004	итог о
Подготовлено справочных, информац. и методических материалов	3	3	6	12	21	45
Семинары, всего	12/60 чел.	15/64чел	16/120чел	16/357чел	11/207чел	70/808чел

Важным разделом деятельности является проведение психогигиенических и психопрофилактических мероприятий. Функция профилактического информирования в том, чтобы восполнить недостаток знания, релевантный для здоровья, добиться осознания проблемы и создать мотивацию к приобретению новых способов поведения. Содержание психогигиенического обучения и воспитания разрабатываются специалистами отдела с учетом потребностей целевых аудиторий (дети и подростки, родители, педагоги и воспитатели, врачи и средний медицинский персонал, студенческая молодежь).

Проведен социологический опрос среди населения. На базе анализа данных разработали система психогигиенического обучения и воспитания. С 2002 г. новой формой работы по этому направлению были циклы занятий по общей тематике. Основная цель: повышение психологической компетентности населения для сохранения психического здоровья.

Результатом мероприятий среди населения явился значительный рост информированности по проблемам социально-психологической дизадаптации, мотивации на применение полученных знаний в жизни для сохранения психического здоровья и здоровья детей. Акцент, сделанный на профилактике и просвещении, позволил увеличить число обращений за консультативной помощью. При проведении психогигиенического обучения используются лекции, беседы, дискуссии, проблемные ринги, ток-шоу, деловая игра, обсуждения в малых группах и т.д. Взаимодействие специалистов ОСПиПП с другими отделами Центра позволило увеличить объем и качество проводимых мероприятий. С участием психологов за 2004 год было проведено: 102 лекции, которыми охвачено 688 чел., 9 бесед – 244 чел., 17 тематических занятий – 512 чел., 20 дискуссий – 30 чел., 2 проблемных ринга – 61 чел., 1 викторина, два праздника здоровья – 300 чел., 4 конкурса рисунка и плаката – 117 чел., в школе №65 работало 3 кружка для учащихся 8–10 кл., в которых обучался 51чел., 26 деловых и ролевых игр – 68 чел., обсуждения в малых группах 21 (46 чел.),

др. Всего проведено 288 массовых мероприятий, которыми охвачено 3334 чел. Значительная группа обучаемого населения – это пациенты с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска. Для них на базе ТОЦМП организованы 3 школы: для пациентов с артериальной гипертонией, с сахарным диабетом, школа аутотренинга. Психологи отдела обеспечивают информационную, методическую и психологическую поддержку деятельности школ. Разрабатывают методические пособия и рекомендации по психологическим аспектам, буклеты и памятки для участников школ, ведут психологическую диагностику и консультирование пациентов. Для специалистов-врачей проводятся специально организованные занятия, на которых раскрываются закономерности общения, особенности психологии больного артериальной гипертонией, сахарным диабетом. В ходе таких занятий вырабатывается ценностное отношение к личности пациента, проводится работа по профилактике эмоционального выгорания среди врачей. Важную роль в профилактическом информировании населения играет СМИ. В целях налаживания системы взаимодействия ТОЦМП со средствами массовой информации, Центром подготовлены проекты: «Договор о сотрудничестве ТОЦМП и Комитета печати, информации и телерадиовещания администрации Тульской области», «Программа совместной деятельности ТОЦМП и Комитета печати, информации и телерадиовещания по формированию здорового образа жизни населения Тульской области», «Проблемы СМИ, учреждений здравоохранения и ТОЦМП при взаимодействии по вопросам сохранения и укрепления здоровья населения». Проведены совещания с журналистами, корреспондентами областного радио и местных каналов телевидения по вопросам медицинской профилактики в СМИ. В городской и областной прессе по материалам ТОЦМП опубликовано 17 статей. За 2003 год по областному радио прозвучало 88 передач по профилактике заболеваний, из них 15 были организованы специалистами ТОЦМП (в 2002г. – 78 радиопередач), в 4 из них приняли участие врачи Центра. Использовались такие формы работы, как организация «Прямых эфиров»; организация радиоскол здоровья. По областному телевидению в 2004 году в эфир вышло 59 передач, что почти в 2,5 раза больше, чем в 2003 году (26), из них 35 было организовано врачами ТОЦМП, и в 8 передачах приняли непосредственное участие врачи и психологи Центра. В областных и городских газетах было опубликовано 200 статей (в 2002 г. – 158), из них 29 по материалам ТОЦМП. Для журналистов специалистами ТОЦМП подготовлено и направлено 29 информационных писем с приложением методических материалов (в 2000 году – 22).

Используемые методики

Таблица 2

Используемая методика	2000 г	2001г	2002 г	2003 г	2004 г	Всего
СМИЛ	297	300	308	639	597	2141
МПВ	2100	2100	2115	2842	3014	12171
МПВ	200	280	193	344	325	1342
ДМО	78	100	104	144	98	524
Экспертная оценка			46	75	60	181

**Лечебно-диагностическая работа отдела.** Специалистами отделения с 2000г. ведется массовое психодиагностическое обследование детей и подростков средних школ и студенческой молодежи. Всего за 2000–2004 г. обследовано и проконсультировано 2100 подростков и студенческой молодежи. По результатам психодиагностического обследования проведены консультации каждого подростка и родителя, даны индивидуальные рекомендации. Специалисты отдела консультируют педагогов и родителей для улучшения микросоциального климата в школе и в семье.

В психопрофилактической работе внимание уделяется группам «повышенного риска», критерием для выявления которых служит социально-психическая дизадаптация, повышенная заболеваемость нервно-психическими болезнями и психосоматическими расстройствами. К ним относятся дети с дефектами воспитания, конфликтующие семьи, профессии, связанные с эмоциональным напряжением. Для выявления степени выраженности социально-психологической дизадаптации используются методики Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии (ГНЦССП) им.В.П.Сербского: метод цветочных выборов (цветовой тест Люшера), метод портретных выборов (модифицированный тест Сонди), метод исследования индивидуально-типологических свойств (ИТО), стандартизированный многофакторный метод

исследования личности (СМИЛ). На психотерапевтическое лечение направляются пациенты от ЛПУ, обратившиеся за помощью и выявленные при массовых психодиагностических обследованиях. Оценка эффективности психокоррекционных мероприятий ведется под руководством врача-психотерапевта.

На **первом этапе** медицинскими психологами проводится клинико-психологическое исследование. Задачи его – изучение личности пациента. Проводится экспериментально- и клинико-психологическое исследование. Психодиагностическое исследование выполняет информационную функцию, осуществляя поиск психотерапевтических мишеней.

При организации и проведении психодиагностического исследования психолог знакомится с медицинской документацией и беседует с врачом. На основе анализа клинико- и экспериментально-психологического исследования составляется **психологическое заключение**. Результаты обсуждаются с врачом с целью выработки стратегии и тактики дальнейшей работы. Если психодиагностическое исследование является шагом психотерапевтического процесса, то врачом-психотерапевтом совместно с медицинским психологом разрабатывается стратегия и тактика психотерапевтической работы. Подбираются техники, определяется этапность работы, задачи каждого этапа, интенсивность занятий и т.д. Реализуется программа под руководством врача-психотерапевта. Проводится этапная и заключительная оценка эффективности лечения.

В психотерапевтическом процессе принимают участие медицинские психологи, осуществляя клинико-психологическую или клинико-психопатологическую диагностику. Совместно с врачом-психотерапевтом разрабатываются развивающие и психокоррекционные программы с учетом индивидуальных, половых и возрастных факторов направленные на восстановление психического здоровья и коррекцию отклонений в развитии личности выявляя условия формирования этих отклонений.

Таблица 3

Контингенты, получившие социально-психологическую и психотерапевтическую помощь

годы	2000	2001	2002	2003	2004	Всего	%
Мужчины							
0-14 лет	54	48	56	23	41	222	7
15-18 лет	73	65	78	79	68	363	10,7
19-25 лет	65	58	65	67	82	337	10,3
26-45 лет	75	69	91	72	95	402	13,2
46-60 лет	48	44	46	41	38	217	6,8
Женщины							
0-14 лет	58	59	65	62	58	302	8,9
15-18 лет	76	72	86	85	95	414	13,1
19-25 лет	62	56	73	69	69	329	10,5
26-45 лет	65	73	72	76	106	392	12,8
46-60 лет	48	45	52	43	35	223	7,2
Итого	624	598	654	705	687	3201	100

Оценка эффективности психотерапевтического процесса ведется по критериям: степень удовлетворенности пациента, субъективная оценка состояния пациентом, оценка состояния и объективные данные экспериментально-психологического исследования. По стойкости эффективность отслеживается спустя полгода и год после курса психотерапии: учитывается степень негативных эффектов (побочное воздействие, отказ от терапии, число пациентов, прервавших терапию до ее окончания, рецидивы за небольшой промежуток времени).

Понимание роли психотерапии в профилактике и лечении заболеваний у населения еще низка. Это зависит от социально-культурных и социально-экономических факторов. За консультативной помощью обращаются лица 26–45 лет, у которых накопление биографических факторов риска, а также степень выраженности психоэмоционального напряжения достигает максимума, имеется высокая степень осознания имеющихся проблем. Отмечаются обращения за консультацией родителей подростков. Степень выраженности социально-психологической дизадаптации у подростков велика, родители обеспокоены проблемами поведенческими реакциями детей, связанными с эмоциональной неустойчивостью, алкоголизмом.

За последние 5 лет отмечается относительно стабильное количество проведенных консультаций, рост числа лиц, которым рекомендована консультация нарколога и психиатра. Более 40% из числа всех обратившихся за помощью составляют те, которым рекомендовано психотерапевтическое лечение (с 2000 г. – в 1320 случаях). Из них 678 чел. отказались от психотерапии и

Виды психотерапевтической помощи

	2000	2001	2002	2003	2004	всего	%
Всего обращений	624	598	654	705	687	3268	100
Консультативные мероприятия	624	598	654	705	687	3268	100
Рекомендовано психотерапевтическое лечение / пролечено в отделе	249/25	204/37	278/46	325/48	264/43	1320/199	40,4
Рекомендована консультация психиатра	126	115	131	125	144	641	19,6
Рекомендована консультация нарколога	97	103	89	114	129	532	15,8
Рекомендована консультация др. спец-ов	152	176	156	141	150	775	24,2

предпочли медикаментозное лечение. Причиной отказа является отсутствие намерения менять свое поведение, недостаток понимания проблемы, отсутствие ответственности за свой выбор терапии. Из 642 чел., выбравших психотерапевтическое лечение, 199 пациентов успешно прошли лечение, прочие прервали лечение по не зависящим от врачей обстоятельствам.

**Заключение.** Необходимо на уровне правительства разработать и принять основные концептуальные направления по охране психического здоровья населения, профилактики наркологических и психических заболеваний, а также соответствующую федеральную Программу. Реально создание единого Российского информационно-аналитического Центра по интеграции всех профилактических программ с предварительной их экспертизой, для чего должны быть организованы на федеральном и региональных уровнях экспертные комиссии. Важно обеспечить лицензирование и контроль работы психологических центров, оказывающих населению психотерапевтическую помощь. В связи с ростом пограничных психических расстройств, нарушением адаптации населения есть необходимость в создании системы оказания психопрофилактической и психотерапевтической помощи. Психологическое обследование позволяет прогнозировать спектр отклонений в состоянии здоровья, выявить ведущие личностные факторы в возникновении и поддержании заболевания, определить стратегию и тактику оказания психопрофилактической и психотерапевтической помощи. Более чем 15-летний опыт организации психотерапевтической помощи в ТОЦМП и накопленный материал доказывают, что психотерапевтическая помощь обеспечивает профилактику стресса, психогенных нервно-психических нарушений, посттравматических стрессовых, психосоматических заболеваний.

УДК 616; 159.9.01

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИНАМИКА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

И.В. АГЛИЧЕВА, В.Л. МАЛЫГИН\*

**Введение.** В современных научных исследованиях большое значение придается изучению факторов, обуславливающих развитие психогенных психических расстройств и нарушение процессов адаптации [2, 3]. Перемены, идущие в обществе, привели к ухудшению уровня жизни, здоровья людей. Если в 1996 г. низкий уровень здоровья имели 88,7% студентов, то в 1998 г. их

Таблица 4

было 92,2%, в 1999 г. – 93% [6]. Среди 642 учащихся гуманитарных специальностей треть составляют студенты с трудностями в адаптации [4]. На процесс адаптации влияют: недостаточный уровень подготовки к программе высшей школы, слабо выраженные навыки, недостаточное развитие словесно-логического мышления, слабость волевой регуляции, пассивная роль, привычная для школы [5]. В период учебной деятельности значительная часть учащихся находится в состоянии напряжения и перенапряжения, и даже – в состоянии срывов адаптационных процессов [5]. Это сопровождается уменьшением функциональных резервов организма. Подобные состояния возникают в результате напряжения механизмов регуляции в ситуациях, требующих для обеспечения процессов уравнивания со средой больших затрат, чем обычно. У молодых людей резерв адаптационно-приспособительных возможностей достаточно велик, поэтому ухудшение умственной и физической работоспособности обратимо [5, 7].

Обследования показали, что уже при поступлении на 1 курс 30,8% абитуриентов имеют хронические заболевания, а у части первокурсников имеется по 2 и более заболеваний. При этом студенты-первокурсники имеют низкий индекс здоровья [1]. Отмечено снижение уровня адаптационных возможностей функциональных систем, значительное истощение гормональных механизмов, увеличение частоты хронической патологии от курса к курсу [8, 9]. Необходимо отметить отсутствие комплексного подхода, и минимальную разработанность коррекционно-профилактических мероприятий на тему адаптации студентов.

**Цель** – изучение социальных и личностных факторов, нарушающих процесс адаптации к обучению среди студентов-медиков. Надо выявить распространенность нарушений адаптации среди студентов 1–3-х курсов медфакультета; изучить влияние факторов в формировании процесса дизадаптации.

**Материал и методы.** Анализ основан на результатах экспериментально-психологического, патопсихологического методов исследования и описания поведения 226 студентов 1–3 курсов медицинского факультета в 2002–2005 гг. Применяемый междисциплинарный подход появился на стыке медицинской, социальной и гендерной психологии. Это позволяет изучить процесс адаптации с точки зрения профилактики психогенных расстройств у студентов. Исследование проводилось во время занятий, в дневные часы. Студенты, принявшие участие в обследовании, были в возрасте 18–23 года, 151 девушка и 75 юношей.

146 студентов 1–3 курсов участвовали в сплошном, не выборочном обследовании, которое носило лонгитюдный характер, исследования проводились в динамике: осенью, весной, до и после сессии. На 1-м курсе в обследовании принимало участие 37 девушек и 16 юношей, на 2-м – соответственно 41 и 16, 3-м – 22 и 14. Для надежности результатов обследование имело добровольный характер. 80 студентов (51 девушка, 29 юношей) участвовали в сплошном не выборочном обследовании, направленном на выявление биологических и личностных характеристик, гендерных особенностей, детерминирующих процесс дизадаптации. Для выявления дизадаптации в обеих выборках использовался опросник оценки выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, адаптированный для России Тарабиной И.В. (институт психологии РАН), включающий 9 синдромальных шкал (соматизация, обсессивность-компульсивность, межличностная чувствительность, депрессивность, тревожность, враждебность, фобии, паранойяльность, психотизм), а также шкалу тяжести симптоматики. Здесь уровень симптоматики определялся путем сравнения статистических результатов с показателями норм.

Таблица 1

Результаты методики с точки зрения адаптивности

	Среднее значение PSDI (условная норма = 1,45)	Юноши, чел.	Девушки, чел.	Абсолютный показатель, чел.	Процентный показатель
Адаптированные	1,1	19	34	53	66%
Неадаптированные	1,9	10	17	27	33%

Для исследования субъективных факторов стресса был разработан и предварительно апробирован опросник «Факторов

\* ТулГУ

напряженности». Для исследования субъективных факторов-мотивов поступления на медфакультет был разработан и апробирован опросник «Факторов поступления в вуз». Исследование доминирующих типов темперамента велось с помощью психодиагностической методики А. Белова «Формула темперамента», акцентуаций характера – по методике К. Леонгарда. Исследование базисных копинг-стратегий велось при помощи психодиагностической методики «Индикатор стратегий преодоления стресса» Д. Амирхана (1990). Исследование комплекса механизмов психологических защит вели по методике «LSI» («Индекс жизненного стиля»), профессора Л. И. Вассермана, исследование психологического возраста – по методике «Линия жизни» А. Кроника.

$P=0,05$ . У второкурсников ( $P=0,01$ ) снизились показатели тревоги  $M.o.=0,78$  осенью и  $M.o.=0,58$  весной, психотизма,  $P=0,04$ ,  $M.o.=0,49$  осенью,  $M.o.=0,38$  весной. У студентов 3-го курса значимых изменений не найдено. Изучая субъективные факторы стресса, не обнаружили значимых изменений в восприятии стресса весной, по сравнению с осенью, независимо от года обучения. Факторы напряженности из опросника носят стабильный характер в когнитивном пространстве каждого студента.

Для проверки гипотезы о влиянии сезона на процесс адаптации, сравнили параметры психопатологической симптоматики отдельно среди студентов с помощью метода дисперсионного анализа. В обеих выборках показатели симптоматических проявлений снизились весной. Достоверно значимые различия по

Таблица 2

Сравнение средних значений по SCL-90-R, по 1–3 курсам за октябрь и март 2004–2005 г.

Показатели по SCL-90	1 курс			2 курс			3 курс		
	Осень	весна	V*	осень	весна	V*	осень	весна	V*
Соматизация N – 0,55	0,57	0,52	<u>0,07*</u>	0,60	0,50	<u>0,05*</u>	0,64	0,73	0,2*
Обсессивность– компульсивность N – 0,78	0,74	0,67	0,3*	0,85	0,73	0,1*	0,95	0,88	0,09*
Межличностная сенситивность N – 0,95	0,67	0,61	0,6*	1,01	0,86	0,2*	0,87	0,97	0,08*
Депрессивность N – 0,72	0,58	0,52	0,3*	0,79	0,66	0,09*	1,02	0,92	0,1*
Тревожность N – 0,58	0,53	0,49	0,1*	0,73	0,52	<u>0,01*</u>	0,74	0,72	0,1*
Враждебность N – 0,74	0,66	0,60	0,2*	0,87	0,77	0,1*	0,75	0,71	0,9*
Фобич N – 0,32	0,30	0,27	0,1*	0,33	0,30	0,2*	0,28	0,32	0,9*
Параоидальность N – 0,73	0,58	0,54	0,3*	0,84	0,75	0,1*	0,58	0,60	0,1*
Психотизм N – 0,44	0,28	0,27	0,2*	0,49	0,35	<u>0,04*</u>	0,40	0,37	0,9*
Тяжесть симптоматики N – 0,54	0,51	0,40	0,1*	0,58	0,45	0,09*	0,49	0,44	0,1*
GSI (общий индекс тяжести симптомов)	0,56	0,50	0,1*	0,68	0,57	0,1*	0,69	0,53	0,2*
PST (общее число утвердительных ответов)	36,6	35,9	0,2*	37,4	34	0,2*	38,15	37,41	0,1*
PSDI (индекс наличного симптоматического дистресса)	1,4	1,23	<u>0,05*</u>	1,51	1,42	0,1*	1,76	1,63	0,1*

\* – показатель достоверности различий между средними значениями показателей психопатологической симптоматики у студентов, в зависимости от курса

Анализ данных и проверку статистических гипотез вели методом многомерного регрессионного анализа с PSDI в качестве независимой величины и шкалами SKL-90 – в качестве зависимых. Факторный анализ применялся для снижения размерности параметров опросника и группировки вопросов. Одномерный дисперсионный анализ ANOVA применялся для оценки значимости воздействия ряда факторов на исследуемый параметр. Существенным принимался результат с  $P<0,01$ . Т-тест Стьюдента использовали для определения значимости различий средних значений параметров;  $\chi^2$  применялся как критерий для параметров, дающий значимость влияния фактора на признак.

**Результаты.** Показатель наличного симптоматического дистресса (PSDI) по средним значениям меняется в зависимости от года обучения, на 1-м, 3-м курсах находится в пределах нормы, на 2-м курсе превышен  $M_o$  (PSDI)=1,54. Соответственно, уровень адаптивности студентов-медиков понижается на 2-м году обучения, при этом к 3-му курсу возвращается в пределы нормы. Самый высокий процент дизадаптированных студентов на 2-м курсе – 48,89 %, на 1 курсе – 33,96%, на 3-м – 40,63%.

Второй год обучения на медфакультете – самый сложный из-за нарушения адаптации. Проблема наркомании достоверно сильнее волнует первокурсников, как и недостаток интересов вне учебы ( $P=0,09$ ), что может быть связано с контрастом свободного времени до и после обучения на медфакультете и с необходимостью усваивать огромный объем информации. Второкурсников достоверно чаще волнует проблема конфликтов в транспорте. В основном это иногородние студенты (79%), большая часть, которых проживала в малонаселенных пунктах. Видимо, это результат процесса адаптации (сентябрь – март учебного года) или следствия выхода подавленных эмоций. Статистически значимые изменения произошли у первокурсников только по шкале, отражающей адаптацию PSDI:  $M.o.=1,4$  осенью,  $M.o.=1,23$  весной,

произошли в группе адаптированных студентов. Достоверно сильно снизился показатель тяжести симптоматики (GSI)  $P=0,05$ ,  $M.o.=0,43$  осенью,  $M.o.=0,36$  весной, показатель дистресса (PSDI)  $P=0,05$ ,  $M.o.=1,18$  осенью,  $M.o.=1,13$  весной. Обостренная чувствительность, обидчивость достоверно снизилась весной среди адаптированных студентов  $P=0,01$ ,  $M.o.=0,64$  осенью,  $M.o.=0,48$  весной. Достоверно понизилась тревога  $P=0,02$ ,  $M.o.=0,43$  осенью,  $M.o.=0,32$  весной в той же выборке. В группе дизадаптированных студентов достоверное снижение показателей произошло только по шкале дистресса (PSDI),  $P=0,05$ ,  $M.o.=1,95$  осенью,  $M.o.=1,76$  весной. Можно предположить, что адаптированные студенты более гибко реагируют на сезонные изменения. А студентам с трудностями адаптации свойственна большая ригидность, застывание психопатологических проявлений. Сравнение ср. значений параметров по методике SCL-90-R, показывает, что в группе адаптированных студентов все параметры снизились сильнее, относительно выборок дизадаптированных.

**Заключение.** Второй год обучения на медфакультете – самый сложный вследствие нарушения механизмов адаптации к учебному процессу; студенты 2-го курса наиболее часто проявляют депрессивность, склонность к подавлению эмоций, обидчивости, нервозности, нарастанию необъективной тревоги, обострению чувства одиночества; уровень адаптивности студентов-медиков понижается на 2-м году обучения, но к 3-му курсу возвращается в пределы нормы; усредненные показатели по методике SCL-90-R в 2 раза превышают данные адаптированных; студенты с трудностями к адаптации достоверно сильнее актуализируют стрессы; для женской половины выборки характерны негативные эмоциональные состояния и тревога; девушки сильнее беспокоятся о будущем и составляют группу риска по адаптации к процессу обучения; студентам с трудностями в адаптации свойственна большая ригидность, застывание психопатологических проявлений; независимо от года обучения у всех снижаются показатели по методике SCL-90-R в марте относительно октябрьских данных.

**Литература**

1. Агарков В.И. //Здоровье студентов: Сб. тез. междуна. науч.-практ. конф.– М., 1999.– С.99–100.
2. Березин Ф.Б. Психологическая и психофизиологическая адаптация человека.– Л.: Наука, 1988.– 270 с.
3. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации.– Новосибирск: Наука, 1980.– 192 с.
4. Пакулина С.А. Адаптивные способности студентов педвуза: структура, ср-ва развития. Автореф. дис...к.п.н.– М.–2004.
5. Стицын А.П. Психофизиологическая характеристика адаптации учащихся и студентов к учебной деятельности: Автореф. дис...д-ра мед. наук.– Кемерово, 1999.– 31с.
6. Сливкина Н.В. // Здоровье студентов: Сб. тез. междуна. науч.-практ. конф.– М., 1999.– С.157–160.
7. Солнцев А.А. Социальная адаптация и здоровье детей.– М., 1990.– 161 с.
8. Ader R., Cohen N. // Annu-Rev –Psychol.– 1993.– P 44–85.
9. Glase R et al. // Helth Psychol.–1993.– № 6.– P.435–442.